



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107847591 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 28

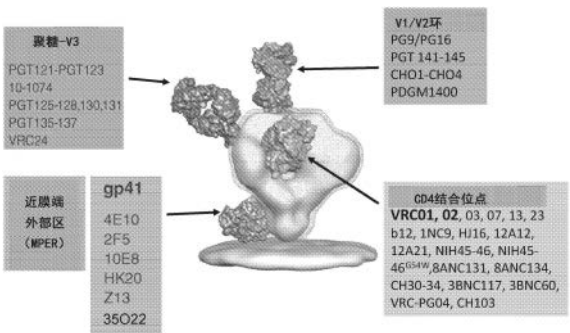
(21) 申请号 201680035419.8	(72) 发明人 B·基特 D·T·斯亨奇寇博 O·A·奥尔森
(22) 申请日 2016.04.15	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107847591 A	(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公 司 31100 专利代理师 余颖 钱文字
(43) 申请公布日 2018.03.27	
(30) 优先权数据 62/149,460 2015.04.17 US	(51) Int.Cl. A61K 39/395 (2006.01) C07K 14/16 (2006.01) C07K 14/155 (2006.01) C07K 16/00 (2006.01) C07K 16/08 (2006.01) C07K 16/10 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.12.15	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2016/027979 2016.04.15	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/168758 EN 2016.10.20	(56) 对比文件 CN 101016543 A, 2007.08.15
(73) 专利权人 IGM生物科学股份有限公司 地址 美国加利福尼亚州	审查员 颜泉梅 权利要求书1页 说明书62页 序列表93页 附图12页

(54) 发明名称

多价人免疫缺陷病毒抗原结合分子及其应
用

(57) 摘要

本文提供了一种多聚化人免疫缺陷病毒
(HIV) 蛋白结合分子, 例如, 二聚化IgA或五聚化
或六聚化IgM结合分子, 其包括至少两个二价结
合单元, 或其变体或片段, 各包括至少两个抗体
重链恒定区或其片段, 其中各重链恒定区或其片
段与HIV抗原结合结构域相关联。还提供了包括
多聚化结合分子的组合物, 编码多聚化结合分子
的多核苷酸, 以及制造和使用多聚化结合分子的
方法。



1. 一种分离的IgM抗体,其含有经修饰的J链和五个结合单元,所述结合单元各自含有两条重链和两条轻链,其中各重链含有人 μ 恒定区和氨基酸序列如SEQ ID NO: 7所示的重链可变区,并且其中各轻链含有人 κ 恒定区和氨基酸序列如SEQ ID NO: 8所示的轻链可变区;其中所述经修饰的J链包含J链和异源性多肽,所述J链间接地和所述异源性多肽融合,所述异源性多肽具有特异性地结合T细胞抗原CD3的结合域,其中经修饰的J链由SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列组成,和所述结合单元能够组装成五聚化IgM抗体,其能够特异性地结合HIV纤突糖蛋白的CD4结合位点。

2. 如权利要求1所述的IgM抗体,其中,所述重链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 113所示,并且其中所述轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 114所示。

3. 一种组合物,其含有如权利要求1所述的IgM抗体。

4. 一种多核苷酸,其含核酸序列,所述核酸序列编码如权利要求1所述的IgM抗体。

5. 一种组合物,其包含:

(a) 第一多核苷酸,其含有核酸序列,所述核酸序列编码如权利要求1所述的IgM抗体的第一多肽亚基,其中,所述第一多肽亚基含有融合至重链可变区结构域C末端的人IgM恒定区,所述重链可变区结构域包含重链可变区的HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域,所述重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO: 7所示;

(b) 第二多核苷酸,其含有核酸序列,所述核酸序列编码如权利要求1所述的IgM抗体的第二多肽亚基,其中,所述第二多肽亚基含有融合至轻链可变区的C末端的人抗体轻链恒定区,所述轻链可变区包含轻链可变区的LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域,所述轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO: 8所示;和

(c) 第三多核苷酸,其含有核酸序列,所述核酸序列编码如SEQ ID NO:109所示的经修饰的J链。

6. 一种载体,其包含如权利要求4所述的多核苷酸。

7. 一种宿主细胞,其含有如权利要求6所述的载体。

8. 一种产生IgM抗体的方法,其包括培养如权利要求7所述的宿主细胞,和回收所述抗体。

9. 如权利要求1所述的IgM抗体在制备用于治疗患者中人免疫缺陷病毒HIV感染的药物中的用途;

其中,与含有HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,所述抗体在治疗HIV感染方面或在控制HIV感染性方面更有效,或所需抗体剂量更低,其中所述对应的参比单结合单元分子是IgG抗体。

10. 如权利要求9所述的用途,其中,与对应的参比单结合单元分子相比,所述抗体在以下方面显示增强的功效:(i)降低HIV病毒粒子的感染性,(ii)减少HIV感染的细胞的数量,(iii)增强病毒清除,或(iv)其任何组合。

多价人免疫缺陷病毒抗原结合分子及其应用

[0001] 相关申请的交叉援引

[0002] 本申请要求2015年4月17日提交的美国临时专利申请系列号62/149,460的优先权,其公开内容通过引用全文纳入本文。

背景技术

[0003] 人免疫缺陷病毒(HIV)是慢病毒(Lentivirus)家族的逆转录病毒。HIV是单链的、正向包膜RNA病毒。HIV导致获得性免疫缺陷综合症(AIDS),其由于T细胞、巨噬细胞和树突状细胞的损毁而导致免疫系统衰竭。HIV具有非常高的遗传变异率。已经鉴定出两种类型的HIV,包括HIV-1和HIV-2,两者都是通过性接触或通过血液传播并且两者都导致AIDS。两种病毒的不同之处在于HIV-1比HIV-2更普遍、毒性更强并且更易传播。根据包膜(env)基因中的序列差异,可以将HIV-1进一步分为3组,M组、N组O组和P组。根据基因组序列和地理分布,HIV-1的M组进一步被分为至少9个亚型(或分化体(clade))(A、B、C、D、F、G、H、J和K亚型)。HIV RNA基因组的结构包括9个基因:gag、pol、env、tat、rev、nef、vif、vpr和vpu。一些HIV基因组包括被称为tev的第10个基因,其是tat、env和rev的融合体。这些基因编码如下蛋白质:

病毒结构蛋白	
<i>gag</i>	经蛋白水解处理产生基质蛋白(p17, MA)、衣壳蛋白(p24, CA)、核衣壳蛋白(p7, NC)、间隔肽2(SP2, p1)和P6蛋白
<i>pol</i>	经蛋白水解处理产生逆转录酶(RT)、RNA酶H、整合酶(IN)和HIV蛋白酶(PR)
<i>env</i>	gp160包膜蛋白;经蛋白水解产生gp120
重要调节元件	
<i>tat</i>	RNA结合性转录激活蛋白
<i>rev</i>	Rev蛋白,其是序列特异性RNA结合性调节蛋白
辅助调节蛋白	

[0005] vpr Vpr是慢病毒核质穿梭/转运调节蛋白

[0006] vif Vif是细胞特异性调节磷蛋白

[0007] nef Nef是N末端肉豆蔻酰化的膜相关调节磷蛋白

[0008] vpu Vpu是HIV-1特异性整合膜调节磷蛋白

[0009] tev tev是tat/env/rev融合基因,其产生融合蛋白

[0010] HIV包膜蛋白——gp160由宿主细胞蛋白酶蛋白水解切割,以产生gp120和gp41。这两种分子形成从病毒包膜突出的帽(cap)和茎(stem)结构,也被称为纤突(spike)。帽由gp120的3个拷贝组成,而茎由gp41的3个拷贝组成。茎使得gp120/gp41复合物锚着至病毒包膜。包膜糖蛋白gp120表达在病毒颗粒的病毒包膜和感染的细胞的表面上。Env蛋白的gp120部分负责结合如辅助T细胞的靶细胞上的CD4受体,从而允许该病毒融合至宿主细胞。HIV纤

突糖蛋白结构如图1所示。

[0011] 因为病毒蛋白gp120是接触并进入宿主细胞的要点,所以其在疫苗开发研究中一直被高度关注。然而,HIV进入细胞的机制包括由共价接合的糖部分掩蔽gp120表位。只有当HIV病毒粒子接近宿主细胞之时,与宿主细胞受体相互作用的gp120的部分才会被去除掩蔽。同样,糖蛋白gp41与gp120非共价地相互关联,并且只有在gp120结合其靶标并经历构象变化之后才会暴露。通过结合宿主细胞触发的构象变化允许gp41协助病毒粒子融合至宿主细胞。因此,gp41也同样受到临床研究的关注,将其作为抗病毒药物的潜在靶标。尽管gp120和gp41是高度免疫原性的,但是蛋白质在HIV类型、族群和/或分化体之间可能是完全不同的。此外,蛋白质常常突变以形成抗原性变体,并且迅速进化以逃避宿主免疫应答。

[0012] 因此,可以与大量HIV类型、族群或分化体上的抗原性决定簇交叉反应的治疗性单克隆抗体的开发是当今研究的重要领域。广泛中和性的HIV抗体或bnAb已在文献中进行描述并且已经被收集在网站“广泛中和性抗体电子资源(Broadly Neutralizing Antibodies Electronic Resource)”,www.bnaber.org之中(Eroshkin AM等,Nucleic Acids Res.42(1):D1133-9(2014))。

[0013] 发现bnAb的表位存在于异三聚化HIV包膜纤突上,其包含gp41和gp120和周围的聚糖层。人们已经对纤突表位,线性的和构象的都进行了宽范围的鉴定,并且由bnAb结合的4个表位已经被大量表征:近膜端外部区(membrane proximal external region,MPER)、CD4结合位点、可变区1/可变区2(V1/V2)环和可变区3(V3)环(Hepler NL等.PLOS Comp.Biol.10(9):e1003842(2014))。

[0014] MPER处在HIV纤突底部的gp41蛋白上(Montero M.等.MMBR 72(1):54-84(2008))。BnAb与gp120上的CD4结合位点的相互作用可以模拟CD4结合。例如,bnAb VCR01与CD4结合位点的结合导致构象转变,其被认为使得病毒受体失去能力,由此中和HIV病毒(Scheid JF.等,Science 333(6049):1633-7(2011))。已显示gp120上的V1/V2环是有效bnAb最常见的表位之一(Moore P.L.等.J.Virol.69(9):5723-33(2011))。gp120上的V3环已经被中和抗体以四级结构的特定方式靶向。聚糖掩蔽物(glycan shield)也可促进中和HIV抗体表位的构象,并与bnAb直接接触;相反地,所述聚糖可通过空间位阻抑制抗体结合。

[0015] 由于某些组织(如中枢神经系统、泌尿生殖道和淋巴器官)的免疫赦免状态,认为HIV在整个身体的各种组织中的储库细胞(reservoir cell)中保持潜伏状态。(参见,Iglesias-Ussel等,AIDS Rev.,13:13-29,2011)。据推测,胃肠道(GIT)是HIV感染的主要靶标,并且是主要细胞储库,这归因于处于GIT的粘膜位置处的大量巨噬细胞。(参见,Brown等,Clin.Vacc.Immunol.,21(11):1469-1473,2014)。然而,潜伏的受感染的记忆T细胞是最大且了解最多的HIV储库。即使当使用高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗,T细胞储库本身就具有相当长的半衰期(Finzi,D.,等.1999.Nature Med 5:512-7),这导致在治疗停止后快速反弹和病毒重新出现。据信,一些CD4+T细胞的感染之后可能是被感染的T细胞转变成静息状态并最终形成记忆CD4+T细胞,而这些记忆CD4+T细胞含有病毒基因组(原病毒DNA)整合的基因组拷贝,其直到触发转录之时的晚些时候才开始表达。其它人认为这样的储库细胞并非真正沉默,而是持续地或随机地生产小量的病毒。记忆T细胞是理想的HIV储库细胞,因为它们是静息的并且不进行细胞分裂、分化或活化,因而它们的转录机制只表现出最小活性。然而,在活化之后,记忆T细胞能产生大量的病毒。针对潜伏的HIV储备体的靶

向是一个大量研究的主题,并代表了在对付和最终消除HIV感染中的下一个主要障碍。这些HIV感染的储库细胞最常是被原始感染性HIV病毒的突变变体所感染。(参见,Picker等, Nature, 517:381-385, 2015)。

[0016] 因此,长期感染的个体,即使没有可测得水平的HIV表达,但仍然继续携带HIV,并且在没有进一步暴露于HIV的情况下也有可能死于HIV感染或感染他人。目前还没有公众可及的已知用于清除长期HIV感染的治疗方法。可用的疗法仅仅通过阻止病毒复制来遏止进一步的感染。人们已经研究了用于治疗HIV(长期HIV感染)的多种单克隆抗体和联合治疗,但是没有一种被商业化。因此,仍然存在对开发靶向HIV(例如,长期HIV感染中含有潜伏的HIV的储库细胞)的新型疗法的持续需求。因此,急需更有效的治疗方法,其易于获得并且不会对临床应用和可用性造成成本障碍。

发明内容

[0017] 本文公开了具有结合一个或多个HIV抗原,例如gp120/gp41抗原的特异性的多聚化结合分子的多种不同实施方式。

[0018] 本公开提供了一种多聚化结合分子,其包括至少两个二价结合单元或其变体或片段;其中各结合单元包括至少两个抗体重链恒定区或其片段,其中各重链恒定区或其片段与抗原结合结构域相关联,其中至少一个抗原结合结构域特异性地结合HIV病毒颗粒表面上、HIV感染的细胞表面上表达的人免疫缺陷病毒(HIV)抗原或其组合,并且,与对应的参比单结合单元分子相比,所述结合分子在预防、控制或治疗HIV感染方面更有效。对应的参比单结合单元分子可以是,例如IgG抗体。

[0019] 在某些方面,至少一个抗原结合结构域特异性地结合HIV纤突蛋白,例如, gp120、gp41上的表位或其组合。在某些方面,所述表位位于gp41的免疫显性区、MPER、CD4结合位点、V1/V2环、V3环、与这些区域中任一相关联的碳水化合物或其组合。

[0020] 在某些方面,提供的结合分子是多特异性的,例如,双特异性的,其包括至少两个不相同的抗原结合结构域。所述两个不相同的抗原结合结构域能特异性地结合(不限于)相同HIV抗原,不同HIV抗原,或HIV抗原和异源性抗原的不同表位。

[0021] 在某些方面,提供的结合分子是二聚化结合分子,其包括两个二价IgA结合单元或其片段和J链或其片段或其变体。根据这些方面,各结合单元可包括两个IgA重链恒定区或其片段,其各自与抗原结合结构域相关联。在某些方面,本文提供的二聚化结合分子还可以包括关联的分泌型组分,或其片段或变体。本文提供的二聚化结合分子可以包括IgA恒定区的Ca2结构域和/或Ca3-tp结构域,并且在一些方面,还可包括Ca1结构域。在某些方面,IgA重链恒定区是人IgA重链恒定区。在一些方面,本文所提供的基于IgA的二聚化结合分子可以包括,两条IgA重链,其各自包括位于IgA恒定区或其片段的氨基末端的VH,以及两条免疫球蛋白轻链,其各自包括位于免疫球蛋白轻链恒定区的氨基末端的VL。

[0022] 在某些方面,提供的结合分子是五聚化或六聚化结合分子,其分别包括五个或六个二价IgM结合单元,其中各结合单元包括各自与抗原结合结构域相关联的两个IgA重链恒定区或其片段。在某些方面,IgM重链恒定区或其片段可各自包括Cμ3结构域或Cμ4-tp结构域,并且在一方面,还包括Cμ2结构域、Cμ1结构域或其任意组合。如果所述本文提供的结合分子是五聚化的,其可以还包括J链,或其片段,或其变体。在某些方面中,IgM重链恒定区是

人IgM恒定区。

[0023] 在某些方面,本公开提供了双特异性或多特异性二聚化或五聚化的包括J链的结合分子。J链可以是经修饰的J链,其包括,例如结合结构域。在某些方面中,经修饰的J链衍生自人J链,并且可以包括SEQ ID NO:2的氨基酸序列23至159,或其功能片段。在某些方面,结合结构域是与J链或其片段在框内使用或不使用肽接头融合的多肽序列。在某些方面中,肽接头可包括至少5个氨基酸,但不多于25个氨基酸。在某些方面,所述肽由SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103或SEQ ID NO:104组成。在某些方面,经修饰的J链包括式X[L_n]J或J[L_n]X,其中J包括成熟的天然J链或其功能性片段,X包括异源性结合结构域,并且[L_n]是由n个氨基酸组成的接头序列,其中n是1至100、1至50或1至25的正整数。在某些方面,n是5、10、15或20。

[0024] 在某些方面,结合结构域位于J链或其片段的C末端。在某些方面,结合结构域位于J链或其片段的N末端。在某些方面,结合结构域插入在J链或其片段中。在某些方面,经修饰的J链的结合结构域是抗体或其抗原结合片段,例如,F(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、Fv、scFv或单一结构域抗体,例如,VHH。在某些方面,经修饰的J链的结合结构域结合一个或多个效应细胞,例如,T细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞和/或中性粒细胞。当效应细胞是T细胞时,结合结构域可以,例如,结合T细胞的CD3或CD8。当效应细胞是NK细胞时,结合结构域可以,例如,结合NK细胞的CD16、CD64和/或NKG2D中的一个或多个。当效应细胞是巨噬细胞时,结合结构域可以,例如,结合巨噬细胞上的CD14。当效应细胞是中性粒细胞时,结合结构域可以,例如,结合中性粒细胞上的CD16b和/或CD177。在某些方面,异源性多肽包括SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107或其组合。在某些方面,经修饰的J链包括SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111或其组合。在某些方面,经修饰的J链可以还包括信号肽。

[0025] 在某些方面,本文所提供的结合分子各结合单元可以包括两条重链,其各自包括位于恒定区或其片段的氨基末端的VH,以及两条免疫球蛋白轻链,其各自包括位于免疫球蛋白轻链恒定区的氨基末端的VL。在某些方面,至少一个结合单元包括特异性结合HIV抗原的两个抗原结合结构域,所述HIV抗原表达在病毒颗粒表面上、HIV感染的细胞表面上或其组合。在某些方面,结合单元中的两条重链可以是相同的。在某些方面,结合单元中的两条轻链是相同的。两个轻链恒定区域可以是,例如,人λ恒定区或人κ恒定区。

[0026] 在某些方面,本文所提供的结合分子可以包括至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个,或十二个抗原结合结构域,其特异性地结合病毒颗粒表面上、HIV感染的细胞表面上表达的HIV抗原或其组合在某些方面中,至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个结合单元是相同的。在某些方面,本文所提供的结合分子的至少一个抗原结合结构域可以特异性地结合表达或呈递在HIV感染的储库细胞表面上的HIV纤突蛋白,例如,其中相较于HIV感染的细胞以低水平表达HIV抗原的细胞。

[0027] 在某些方面,本文所提供的结合分子的至少一个抗原结合结构域包括抗体重链可变区(VH)和抗体轻链可变区(VL),其中VH和VL可以包括SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:18、

SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59和SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63和SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65和SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89和SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:100的VH和VL氨基酸序列的HCDR1、HCDR2和HCDR3区或包含一个或两个单氨基酸取代的HCDR1、HCDR2和HCDR3区,以及LCDR1、LCDR2、和LCDR3区或包含一个或两个单氨基酸取代的LCDR1、LCDR2和LCDR3区。

[0028] 在某些方面,本文所提供的结合分子的至少一个抗原结合结构域包括抗体重链可变区(VH)和抗体轻链可变区(VL),其中VH和VL分别包括与氨基酸序列SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59和SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63和SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65和SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89和SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:100至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的氨基酸序列。

[0029] 在某些方面,与包括HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,本文提供的结合分子在预防、控制或治疗HIV感染,增强病毒清除,控制HIV感染性和/或

控制HIV生长方面更有效。在某些方面中,与包括HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,结合分子可在中和HIV方面更有效,其可以结合并中和更多样的HIV变体或分化体或其组合。在某些方面中,与包括HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,所述结合分子可产生更有效的抗体介导的、补体介导的或细胞介导的,例如,T细胞介导的对于HIV感染的细胞的杀伤。在某些方面,与包括HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,结合分子能较低剂量提供同等的益处。

[0030] 本公开还提供了分离的IgM抗体或其片段,其含有J链或其功能性片段或变体,和五个结合单元,其各自包括两条重链和两条轻链,其中各重链或其片段包括人 μ 恒定区或其片段,和重链可变区氨基酸序列SEQ ID NO:7,并且其中各轻链包括人 κ 恒定区和轻链可变区氨基酸序列SEQ ID NO:8;其中所述抗体或其片段可以组装成五聚化IgM抗体,其能特异性地结合HIV纤突糖蛋白的CD4结合位点。在某些方面,IgM抗体或其片段可以包括重链氨基酸序列SEQ ID NO:113和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:114。在某些方面,J链可以包括氨基酸序列SEQ ID NO:2的氨基酸23至159或其功能性片段。在某些方面,J链或其片段可以是经修饰的J链,所述经修饰的J链还包括可以直接或间接地融合至J链的异源性多肽。。在某些方面,异源性多肽可以通过肽接头融合到J链或其片段,例如,包括至少5个氨基酸,但是不多于25个氨基酸的肽接头,例如,由SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103或SEQ ID NO:104组成的肽接头。在某些方面,所述异源多肽可以融合到J链或其片段的N末端、J链或其片段的C末端、或J链或其片段的N末端和C末端两者。在某些方面,所述异源性多肽可以包括结合结构域,例如,所述异源性多肽可以是抗体或其抗原结合片段,例如,scFv片段,例如,可以特异性地结合CD3的scFv片段。在某些方面,经修饰的J链可以包括异源性多肽,所述异源性多肽包括氨基酸序列SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110或SEQ ID NO:111。在某些方面,经修饰的J链还可包括信号肽。

[0031] 本公开还提供包括本文所提供的结合分子或IgM抗体的组合物。

[0032] 此外,本公开提供了多核苷酸,其包括编码本文所提供的结合分子的多肽亚基的核酸序列,其中所述多肽亚基包括IgM重链恒定区和抗体结合结构域的至少抗体VH部分,该抗体结合结构域特异性地结合表达在病毒颗粒表面上、HIV感染的细胞表面上的HIV纤突蛋白抗原,或其组合。在某些方面,所述多肽亚基可以包括融合至VH结构域的C末端的人IgM恒定区或其片段,所述VH结构域包括:VH氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:99的HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域或在一个或多个HCDR中包含一个或两个单氨基酸取代的HCDR1、HCDR2和HCDR3结构域;或与SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID

NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:99至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的氨基酸序列。

[0033] 此外,本公开提供了多核苷酸,其包括编码本文所提供的结合分子的多肽亚基的核酸序列,其中所述多肽亚基包括抗体结合结构域的抗体VL部分,该抗体结合结构域特异性地结合表达在病毒颗粒表面上、HIV感染的细胞表面上的HIV纤突蛋白抗原或其组合。在某些方面,所述多肽亚基包括融合至VL的C末端的人抗体轻链恒定区或其片段,所述VL包括:VL氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:100的LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域或在一个或多个LCDR中包含一个或两个单氨基酸取代的LCDR1、LCDR2和LCDR3结构域;或与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:100至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的氨基酸序列。

[0034] 本公开还提供包括本文提供的含VH和VL的多核苷酸的组合物。在某些方面,所述多核苷酸位于同一载体上。在某些方面,所述多核苷酸位于分开的载体上。在某些方面中,所述组合物还包括含有编码J链、经修饰的J链、其片段或其变体的核酸序列的多核苷酸。在某些方面,多核苷酸位于至少两个分开的载体上。在某些方面,多核苷酸位于同一载体上。本公开还提供了所述的一种或多种载体、宿主细胞,其包括所提供的多核苷酸或所提供的多核苷酸组合物,或所提供的一种或多种载体。本公开还提供了一种产生本文所提供的结合分子的方法,其中该方法包括培养提供的宿主细胞,并且回收所述结合分子。

[0035] 本公开还提供了预防、控制或治疗HIV感染,或控制人免疫缺陷病毒(HIV)感染性的方法,其中该方法包括将HIV和HIV易感细胞的混合物与本文提供的结合分子接触;其中,

与包括HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,所述结合分子在预防、控制或治疗HIV感染方面,或在控制HIV感染性方面更有效。在某些方面,相较于单结合单元分子,所述结合分子在中和感染的细胞中的HIV方面表现出增强的效力。

[0036] 本公开还提供了治疗患者中的人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括给予感染了HIV的患者本文所提供的结合分子;其中,与包括HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,所述结合分子在预防、控制或治疗HIV感染或在控制HIV感染性方面更强力、更有效。根据此方法,相较于对应的参比单结合单元分子,所述结合分子在如下方面显示更强的效力:(i)降低HIV病毒粒子的感染性,(ii)减少HIV感染的细胞的数量,(iii)预防HIV感染,(iv)增强病毒清除,(v)改善HIV感染的迹象和症状,或(vi)其任何组合。在某些方面,该对应的参比单一结合分子是IgG抗体。

附图说明

[0037] 图1:HIV纤突糖蛋白上各种抗体结合位点的示意图(由Klein F.,等.Science341:1199-1204(2013)修改所得)。

[0038] 图2A:通过非还原性SDS自然PAGE检测的HIV02抗体的表达和组装。

[0039] 图2B:HIV12、HIV32和HIV72IgM+J蛋白的组装。蛋白质在非还原性SDS自然PAGE中电泳,转移到膜并用抗-J抗体探测。泳道1,参比IgM+J;泳道2,HIV02;泳道3,HIV32;泳道4,HIV72。

[0040] 图2C:HIV72IgG,IgM+J和IgM+V5J双特异性的组装。泳道1,自然标志物,泳道2,HIV72IgG;泳道3,HIV72IgM;泳道4,HIV72IgM+J;泳道5HIV72IgM+V5J。图的左侧显示凝胶的考马斯染色,右侧显示抗-J链Western印迹。

[0041] 图3A-F:通过ELISA测定的抗原被覆浓度对HIV02IgG和HIV02IgM+J与gp120结合的影响。图3A:1 μ g/ml抗原被覆;图3B:0.8 μ g/ml抗原被覆;图3C:0.6 μ g/ml抗原被覆;图3D:0.4 μ g/ml抗原被覆;图3E:0.2 μ g/ml抗原被覆;图3F:0.1 μ g/ml抗原被覆。

[0042] 图4:通过ELISA测定的HIV02IgG和HIV02IgM+J结合gp120的比较。在低抗原密度时IgM+J分子比IgG分子强20倍。

[0043] 图5A-B:HIV02IgG(图5A)和IgM+J(图5B)结合表达gp140的CHO-PI细胞。

[0044] 图6:通过HIV02IgM+J对来自多个分化体的HIV分离物的中和。

[0045] 图7:通过HIV02IgM+V10J的抗原依赖性T细胞活化。

[0046] 图8:HIV02+V10J HPLC-SEC柱分级分离部分的PAGE分析。其中泳道1:天然标志物;泳道2:HIV02+V10J起始物质;泳道3:HPLC 分级分离部分3;泳道4:HPLC 分级分离部分4;泳道5:HPLC 分级分离部分5;泳道6:HPLC 分级分离部分6;泳道7:HIV02+V10J起始物质;8:低MW标志物。

[0047] 图9:通过SEC纯化的HIV02IgM+V10J的抗原依赖性T细胞活化。

具体实施方式

[0048] 定义

[0049] 本文所述术语“一个”或“一种”实体指一种或多种该实体;例如,“一种结合分子”应理解为表示一种或多种结合分子。如此,本文所述术语“一个”(或“一种”)、“一个或多个”和

“至少一个”在本文中可互换使用。

[0050] 此外,本文所用“和/或”时应视作具体公开了两种特征或组分的每一种,有或没有另一种。因此,本文短语“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、和“B(单独)。”同样,短语如“A、B、和/或C”中使用的术语“和/或”旨在包括各种以下实施方式:A、B、和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0051] 除非另有定义,本文使用的科技术语与本公开所属领域普通技术人员所理解的通常含义相同。例如,《生物医药和分子生物学简明词典》(Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology),Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社(CRC Press);《细胞和分子生物学词典》(The Dictionary of Cell and Molecular Biology),第3版,1999,学术出版社(Academic Press);和《牛津生物化学和分子生物学辞典》(Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology),修订,2000,牛津大学出版社(Oxford University Press),向技术人员提供了本公开使用的很多术语的常用词典。

[0052] 单位、前缀和符号以它们的国际单位制(SI)接受的形式表示。数值范围包括限定该范围的数值。除非另外说明,氨基酸以氨基到羧基的取向从左到右书写。本文提供的标题不是本公开各种方面或某方面的限制,可以参考说明书整体理解本公开的各种方面或实施方式。因此,下面紧接着定义的术语完全参考说明书全文定义。

[0053] 本文所用术语“非天然产生的”物质、组合物、实体,和/或物质、组合物、实体的任意组合,或其任意语法变化形式是条件术语,其明确排除,但仅排除本领域普通技术人员熟知的“天然产生的”,或者可以是在任何时间,由法官或行政机关或司法机关确定或理解为“天然产生的”物质、组合物、实体,和/或物质、组合物、实体的任意组合的那些形式。

[0054] 本文所用的术语“多肽”意在包括单数形式“多肽”和复数形式“多肽”,指由酰胺键(也称肽键)线性连接的多个单体(氨基酸)所组成的分子。术语“多肽”指的是两个或更多个氨基酸的任何一条链或多条链,并且不表示特定长度的产物。因此,肽、二肽、三肽、寡肽、“蛋白质”、“氨基酸链”或其它任何用于指两个或多个氨基酸的一条或多条链的术语均包含于“多肽”的定义内,术语“多肽”可与任意这些术语替代或互换使用。术语“多肽”还指多肽表达后修饰的产物,所述修饰包括但不限于糖基化、乙酰基化、磷酸化、酰胺化,和通过已知保护/阻断基团衍生化、蛋白酶切割或非天然产生氨基酸修饰。多肽可由生物来源衍生或由重组技术产生,但不必定由指定核酸序列翻译而来。其可以任何方式产生,包括通过化学合成。

[0055] 本文公开的多肽的大小可以是约3个或更多个、5个或更多个、10个或更多个、20个或更多个、25个或更多个、50个或更多个、75个或更多个、100个或更多个、200个或更多个、500个或更多个、1,000个或更多个或者2,000个或更多个氨基酸。多肽可具有确定的三维结构,但它们不必定具有这种结构。具有确定三维结构的多肽称为折叠多肽,不具有确定三维结构、但可采用大量不同构象的多肽称为非折叠多肽。本文所用的术语糖蛋白指偶联至少一个糖部分的蛋白质,所述糖部分通过某一氨基酸如丝氨酸或天冬酰胺的含氧或含氮侧链连接于蛋白质。

[0056] “分离的”多肽或其片段、变体或衍生物指不处于其天然环境中的多肽。没有规定的具体纯化水平。例如,可从其自然或天然环境中移出分离多肽。在宿主细胞中表达的重组

产生的多肽和蛋白质被认为是如本文公开的分离的,通过任何合适技术分离、分级,或者部分或基本上纯化的天然或重组多肽也如此。

[0057] 本文所用术语“非天然产生的”多肽、或其任意语法变化形式是是条件术语,其明确排除,但仅排除本领域普通技术人员熟知的“天然产生的”,或者可以是在任何时间,由法官或行政机关或司法机关确定或理解为“天然产生的”多肽的那些形式。

[0058] 本文公开的其它多肽是前述多肽的片段、衍生物、类似物或变体,及其任何组合。本文所述的术语“片段”、“变体”、“衍生物”和“类似物”包括保持对应的原始抗体或多肽的至少一些性质(例如,特异性结合抗原)的任何多肽。除本文他处讨论的具体抗体片段外,多肽的片段还包括,例如,蛋白酶水解片段以及缺失片段。例如,多肽的变体包括如上所述的片段,以及因氨基酸取代、缺失或插入而具有改变的氨基酸序列的多肽。在某些方面中,变体可以是非天然产生的。可使用本领域已知的诱变技术生成非天然产生变体。变体多肽可包含保守或非保守性氨基酸取代、缺失或添加。衍生物是已经改变从而显示原始多肽上不存在的其它特征的多肽。例子包括融合蛋白。多肽变体在本文中也可称作“多肽类似物”。本文所用的多肽的“衍生物”还可指:具有通过功能侧基的反应经由化学方法衍生的一个或多个氨基酸的对象多肽。“衍生物”还包括含有20种标准氨基酸中的一个或多个衍生形式的那些肽。例如,4-羟基脯氨酸可取代脯氨酸;5-羟基赖氨酸可取代赖氨酸;3-甲基组氨酸可取代组氨酸;高丝氨酸可取代丝氨酸;且鸟氨酸可取代赖氨酸。

[0059] “保守性氨基酸取代”是其中一个氨基酸被具有相似侧链的另一个氨基酸替代的情况。本领域中已定义了具有类似侧链的氨基酸的家族,包括碱性侧链(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(如天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、 β -分支侧链(如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香侧链(如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。例如,苯丙氨酸取代酪氨酸是保守取代。在某些实施方式中,本公开的多肽和抗体的序列中的保守取代不废除包含所述氨基酸序列的多肽或抗体与所述结合分子结合的抗原的结合。鉴定不消除抗原结合的核苷酸和氨基酸保守取代的方法是本领域熟知的(参见,例如,Brummell等,Biochem.32:1180-1187(1993); Kobayashi等,Protein Eng.12(10):879-884(1999);和Burks等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94:.412-417(1997))。

[0060] 术语“多核苷酸”意在包括单个核酸和多个核酸,指分离的核酸分子或构建物,例如信使RNA(mRNA)、cDNA或质粒DNA(pDNA)。多核苷酸可包含常规磷酸二酯键或非常规键(如酰胺键,如肽核酸(PNA)中发现的酰胺键)。术语“核酸”或“核酸序列”指多核苷酸中存在的任何一种或多种核酸区段,如DNA或RNA片段。

[0061] “分离的”核酸或多核苷酸意为与其原始环境分离的核酸或多核苷酸的任何形式。例如,凝胶纯化的多核苷酸,或编码载体中所含多肽的重组多核苷酸将被视作是“分离的”。并且,经工程改造具有克隆的限制性位点的多核苷酸区段(例如PCR产物)也被认为是“分离的”。分离的多核苷酸的其它示例包括在异源性宿主细胞中维持的重组多核苷酸或在非原始溶液(例如缓冲液或盐水)中(部分地或基本上地)纯化的重组多核苷酸。分离的RNA分子包括多核苷酸的体内或体外RNA转录本,其中,所述转录本不是自然中存在的转录本。分离的多核苷酸或核酸还包括通过合成方式产生的这样的分子。此外,多核苷酸或核酸可以是

或可包括调节元件例如启动子、核糖体结合位点,或转录终止子。

[0062] 本文所用术语“非天然产生的”多核苷酸、或其任意语法变化形式是是条件术语,其明确排除,但仅排除本领域普通技术人员熟知的“天然产生的”,或者可以是在任何时间,由法官或行政机关或司法机关确定或理解为“天然产生的”多核苷酸的那些形式。

[0063] 本文所用的术语“编码区”是由翻译成氨基酸的密码子组成的核酸部分。虽然“终止密码子”(TAG、TGA或TAA)不翻译成氨基酸,但它可被认为是编码区的一部分,而任何侧接序列如启动子、核糖体结合位点、转录终止子、内含子等均不是编码区的一部分。两个或更多个编码区可存在于单一多核苷酸构建物中,例如在单一载体上,或者在分开多核苷酸构建物中,例如在单独(不同)载体上。此外,任何载体均能包含单一编码区,或可包含两个或更多个编码区,例如,单一载体可分开编码免疫球蛋白重链可变区和免疫球蛋白轻链可变区。此外,载体、多核苷酸或核酸可包括异源性的编码区,其融合或未融合至另一个编码区。异源性的编码区包括不限于,编码专有的元件或基序(例如分泌信号肽或异源性的功能结构域)的那些。

[0064] 在某些实施方式中,所述多核苷酸或核酸是DNA。对DNA而言,包含多肽编码核酸的多核苷酸通常可以包含启动子和/或其它转录或翻译控制元件,这些元件与一个或多个编码区可操作连接。操作性连接指当基因产物如多肽的编码区与一个或多个调控序列以此方式连接时,将该基因产物的表达置于该调控序列的影响或控制下。如果启动子功能的诱导使编码所需基因产物的mRNA转录,且如果两个DNA片段间连接的属性不干扰表达调控序列指导基因产物表达或不干扰转录DNA模板的能力,则两个DNA片段(如多肽编码区及其相连的启动子)“操作性连接”。因此,如果启动子能够影响核酸的转录,则启动子区域与多肽编码核酸操作性连接。启动子可以是在预定细胞中指导DNA实质转录的细胞特异性启动子。启动子以外的其它转录控制元件如增强子、操纵子、阻遏物和转录终止信号,能与多核苷酸可操作连接以指导细胞特异性转录。

[0065] 多种转录控制区对于本领域技术人员而言是已知的。它们包括但不限于在脊椎动物细胞中发挥作用的转录控制区,例如但不限于,来自巨细胞病毒(立即早期启动子,与内含子-A联用)、猿病毒40(早期启动子)和逆转录病毒(如劳氏肉瘤病毒)的启动子和增强子区段。其它转录控制区包括源自脊椎动物基因的那些,例如肌动蛋白、热激蛋白、牛生长激素和兔 β -球蛋白,以及能够控制真核细胞中的基因表达的其它序列。其它合适的转录控制区包括组织特异性启动子和增强子以及淋巴因子诱导型启动子(例如,通过干扰素或白介素诱导的启动子)。

[0066] 类似地,本领域普通技术人员了解各种翻译控制元件。它们包括但不限于:核糖体结合位点、翻译起始和终止密码子以及衍生自小核糖核酸病毒的元件(特别是内部核糖体进入位点或IRES,也称为CITE序列)。

[0067] 在其它实施方式中,多核苷酸可以是RNA,例如,信使RNA(mRNA)、转移RNA或核糖体RNA的形式。

[0068] 多核苷酸和核酸编码区可与编码分泌或信号肽的其它编码区相关联,所述编码分泌或信号肽引导本文所述的多核苷酸编码的多肽的分泌。根据信号假说,哺乳动物细胞分泌的蛋白质具有信号肽或分泌前导序列,一旦生长的蛋白质链向粗面内质网外的输出过程启动,所述序列从成熟蛋白质上切除。本领域普通技术人员了解,脊椎动物细胞分泌的多肽

可具有融合于所述多肽N末端的信号肽,它们从完整或“全长”多肽上切割产生分泌或“成熟”形式的多肽。在某些实施方式中,使用天然信号肽,例如免疫球蛋白重链或轻链信号肽,或者使用仍然能够指导与其操作性相连多肽分泌的该序列的功能衍生物。或者,可采用异源性的哺乳动物信号肽,或其功能衍生物。例如,野生型前导序列可用小鼠 β -葡萄糖醛酸酶或人组织纤溶酶原激活剂(TPA)的前导序列取代。

[0069] 本文公开了某些结合分子,或其抗原结合片段、变体、或衍生物。除非特定地述及全尺寸抗体,否则术语“结合分子”涵盖全尺寸抗体以及所述抗体的抗原结合亚基、片段、变体、类似物或衍生物,例如,以类似于抗体分子的方式结合抗原但采用不同的支架的工程改造的抗体分子或片段。

[0070] 本文中所述的术语“结合分子”以其最宽泛的含义指特异性结合受体(例如,表位或抗原决定簇)的分子。如本文进一步描述,结合分子可包含一种或多种本文所述“抗原结合结构域”。结合分子的非限制性示例是抗体或其保持抗原-特异性结合的片段。

[0071] 术语“结合结构域”和“抗原结合结构域”在本文中可互换使用,并且指的是必需且足以特异性结合表位的结合分子的区域。例如,“Fv”,例如,抗体的可变重链和可变轻链,作为两个分开多肽亚基或作为单一链,被视作是“结合结构域”。

[0072] 其它抗原结合结构域包括但不限于,源自骆驼科物种的抗体的可变重链(VHH),或在纤连蛋白支架上表达的六个免疫球蛋白互补决定区(CDR)。本文所述的“结合分子”可包括一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或更多个“抗原结合结构域”。

[0073] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”在本文中可互换使用。抗体(或其片段、变体或衍生物,如本文所述)包括至少重链的可变区(对于骆驼科物种而言)或至少重链和轻链的可变区。脊椎动物系统中的基本免疫球蛋白结构是相对较好地了解的。参见例如,Harlow等,《抗体:实验室手册》(Antibodies: A Laboratory Manual)(冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),第2版,1988)。除非另有说明,术语“抗体”涵盖从抗体的小抗原结合片段到全尺寸抗体的范围内的任何物质,例如,IgG抗体,其包括两条完整重链和两条完整轻链,IgA抗体,其包括四条完整重链和四条完整轻链,并且可以包括J链和/或分泌型组分,或IgM抗体,其包括十条或十二条完整重链和十条或十二条完整轻链,并且可以包括J链。

[0074] 正如下文中更详细讨论,术语“免疫球蛋白”包括可通过生化性质区分的各种类型多肽。本领域技术人员应理解,重链分为 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ (gamma、mu、alpha、delta或epsilon),其中还有一些亚类(如 $\gamma 1$ - $\gamma 4$ 或 $\alpha 1$ - $\alpha 2$)。该链的特性决定抗体“类别”分别为IgG、IgM、IgA、IgG或IgE。免疫球蛋白亚类(同种型)如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2等已被充分表征,且已知赋予功能特化。根据本文公开内容,本领域技术人员不难区分这些类别和同种型的修饰形式,因此,它们涵盖在本公开范围内。

[0075] 轻链分类为 κ 或 λ (kappa或lambda)。各重链类别可与 κ 或 λ 轻链结合。通常,轻链和重链互相共价结合,并且当由杂交瘤、B细胞或遗传工程改造的宿主细胞生成免疫球蛋白时,两条重链的“尾”部分通过共价二硫键或非共价连接结合在一起。在重链中,氨基酸从Y构型的分叉末端处的N-端到各条链的底部处的C-端。某些抗体(例如,IgG抗体)的基础结构包括两条重链亚基和两条轻链亚基,其通过二硫键共价连接以形成“Y”结构,也在本文中称

为“H2L2”结构,或“结合单元”。

[0076] 术语“结合单元”在本文中用于指结合分子的部分,例如,对应标准免疫球蛋白结构的抗体或其抗原结合片段,即两条重链或其片段和两条轻链或其片段,或来自例如骆驼或软骨鱼(condricthoid)抗体的两条重链或其片段。在某些方面,例如,在结合分子是二价的、单结合单元IgG抗体或其抗原结合片段中,术语“结合分子”和“结合单元”是等同的。在另一方面,例如,在结合分子是IgA二聚体、IgM五聚体或IgM六聚体中,结合分子是“多聚化的”并且包含两个或更多个“结合单元”。分别地,在IgA二聚体的情况中是两个,或在IgM五聚体或六聚体的情况中是五个或六个。结合单元不必包括全长抗体重链和轻链,但通常将是二价的,即,将包括两个“抗原结合结构域”,如下定义。本文提供的某些结合分子是五聚化或六聚化的,并且包括五个或六个二价结合单元,其包括IgM恒定区或其片段。

[0077] 本文所用包含两个或更多个,例如,两个、五个或六个结合单元的结合分子可以被称为“多聚化的”。术语“多聚化的”指具有超过一个单元。因此,例如,“多聚化结合分子”可以具有超过一个结合单元。多聚化结合分子可以具有两个、三个、四个、五个或甚至六个或更多个结合单元。“二聚化结合分子”包括两个结合单元,并且通常是还含有J链的二聚化IgA分子。“五聚化结合分子”通常是还含有J链的五聚化IgM结合分子。“六聚化结合分子”通常是六聚化IgM结合分子。相反,“单结合单元分子”可以是例如IgG抗体。

[0078] 本文所述术语“野生型(WT)J链”、“天然序列J链”或“天然J链”指任何动物物种的天然序列IgM或IgA抗体的J链,包括成人J链,其氨基酸序列示于SEQ ID NO:2中。

[0079] 本所用术语“经修饰的J链”表示天然J链多肽的变体。经修饰的J链可以是全长成熟J链多肽或其功能性片段,并且可以包括但不限于:氨基酸插入、缺失、取代、非氨基酸修饰,如糖基化或脂化。此外,经修饰的J链可以包括异源部分,如结合部分,其以融合蛋白形式被引入J链氨基酸序列,或通过如二硫键连或化学偶联的其它技术被连接或偶联。经修饰的J链通常是功能性的,其中,这些修饰不干扰IgM或IgA的有效聚合以及这些聚合物与靶标的结合。示例性的经修饰的J链在本文其它部分以及PCT公开号W0 2015/153912中描述,其通过引用全文纳入本文。术语“经修饰的人J链”涵盖但不限于,例如通过引入异源性部分(例如,异源性多肽,例如,其它所需结构域)进行修饰(如上所述)的氨基酸序列SEQ ID NO:2的天然序列人J链或其功能性片段。

[0080] 术语“价”、“二价”、“多价”和语法等同形式,指的是给定的结合分子或结合单元中抗原结合结构域的数量。例如,述及给定的结合分子,例如,IgM抗体或其片段,术语“二价”、“四价”和“六价”分别表示存在两个抗原结合结构域、四个抗原结合结构域,和六个抗原结合结构域。在典型的IgM源性的结合分子中,各结合单元是二价的,然而该结合分子本身可具有10或12价。二价或多价结合分子可以是单特异性的,即,所有的抗原结合结构域是相同的,或可以是双特异性的或多特异性的,例如,其中两个或更多个抗原结合结构域是不同的,例如,结合相同抗原上的不同表位,或结合完全不同的抗原。

[0081] 术语“表位”包括能够特异性结合抗体的任何分子决定簇。在某些方面,表位可包括分子的化学活性的表面基团(例如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基基团),并且在某些方面,表位可具有三维结构特点,和/或特定的电荷特点。表位是由抗体结合的靶标的区域。

[0082] “多特异性结合分子或抗体”或“双特异性结合分子或抗体”指结合分子、抗体、或其抗原结合片段,其具有与两个或更多个不同的表位在相同或不同靶标上特异性结合的能

力。“单特异性”指与唯一一种表位结合的能力。

[0083] 术语“靶标”以最广泛的含义使用以包括可由结合分子结合的物质。靶标可以是，例如，多肽、核酸、碳水化合物、脂质或其它分子。此外，例如，“靶标”可以是包含可被结合分子结合的表位的细胞、器官或生物体。

[0084] 轻链和重链都划分成结构和功能同源性的区域。从功能角度使用术语“恒定”和“可变”。在这方面，应当理解的是可变轻(VL)链或可变重(VK)链部分的可变区(可被称为“可变结构域”，在本文中可交换地使用)决定抗原识别和特异性。相反，轻链的恒定区(CL)和重链的恒定区(例如，CH1、CH2或CH3)提供生物学特性，例如分泌、跨胎盘移动、Fc受体结合、补体结合等。按照习惯，恒定区结构域的编号随着远离抗原结合位点或抗体的N末端而增加。N末端部分是可变区，并且C末端部分是恒定区；CH3(或在IgM的情况中的CH4)和CL结构域实际上分别是重链和轻链的羧基端。

[0085] “全长IgM抗体重链”是这样的多肽，其以N末端向C末端的方向包括，抗体重链可变区(VH)、抗体重链恒定结构域1(CM1或C μ 1)、抗体重链恒定结构域2(CM2或C μ 2)、抗体重链恒定结构域3(CM3或C μ 3)，和抗体重链恒定结构域4(CM4或C μ 4)，其可还包括尾片段。

[0086] “全长IgA抗体重链”是这样的多肽，其以N末端向C末端的方向包括，抗体重链可变区(V_H)、抗体重链恒定结构域1(CA1或C α 1)、抗体重链恒定结构域2(CA2或C α 2)，和抗体重链恒定结构域3(CA3或C α 3)和尾片段并且可以是IgA1或IgA2。单体、二聚化(包含J链)和分泌型IgA的结构在例如Woof, JM和Russell, MW, *Mucosal Immunology* 4:590-597 (2011)中描述。

[0087] IgA和IgM在C末端具有被称作“尾片段”(tp)的18个氨基酸延长段。IgM(μ tp)和IgA(α tp)尾片段在7个氨基酸位置有差异。IgM和IgA尾片段在不同的动物物种中都是高度保守的。已经证明聚合中涉及IgM和IgA尾片段中保守的倒数第二位半胱氨酸残基。两个尾片段都包含N连接的碳水化合物添加位点，它的存在是在IgA和J链的引入中的二聚化物形成和在IgM中的五聚化物形成所需的。然而，尾片段中的N连接的碳水化合物的结构和组成并不相同，这表明聚糖对于糖基转移酶的加工的可及性方面的差异。

[0088] 如上所述，可变区，即“抗原结合结构域”允许结合分子选择性地识别抗原上的表位并特异性地结合该表位。也就是说，例如抗体的结合分子的VL结构域和VH结构域、或这些互补决定区(CDR)亚组组合形成确定三维抗原结合位点的可变区。更具体地，抗原结合位点由各VH和VL链上的三个CDR确定。某些抗体形成较大结构。例如，IgA可形成这样的分子，该分子包括两个H2L2结合单元和J链，全部通过二硫键共价连接，并且IgM可形成这样的五聚或六聚分子，该分子包括五个或六个H2L2单元和在一些实施方式中通过二硫键共价连接的J链。在某些实施方式中，聚合的IgA和IgM分子可以还含有分泌型组分，其也可以通过二硫键共价链接。此外，已知IgA和五聚化IgM均结合多聚化免疫球蛋白受体(pIgR)并在结合后被分泌。(参见，Mostov K.E., *Ann. Rev. Immunol.*, 12:63-84, 1994, 第65页)。

[0089] 抗体抗原结合结构域中存在的六个“互补决定区”或“CDR”是氨基酸的非连续短序列，其特异性地定位，以随着抗体在水性环境中采用其三维构型而形成抗原结合结构域。抗原结合结构域中的其余氨基酸称为“构架”区，显示较小的分子间差异。构架区主要采用 β -片层构象，并且CDR形成连接 β -片层结构的换，和某些情况下形成部分链接 β -片层结构的环。因此，构架区用于通过链间非共价相互作用形成为CDR提供正确方向位置的支架。定位

的CDR形成的抗原结合结构域确定了与免疫反应性抗原上的表位互补的表面。这种互补表面促进了抗体与其互补表位的非共价结合。分别组成CDR和构架区域的氨基酸,可由本领域普通技术人员通过任何给定的重或轻链可变区而容易地鉴定,因为它们已以多种不同的方式被定义(参见,“免疫学热门蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”,Kabat,E.等,美国卫生及公共服务部(U.S.Department of Health and Human Services), (1983);和Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,196:901-917(1987),其通过引用其全文纳入本文)。

[0090] 除非明确表述为相反的含义,否则在本领域内所使用和/或接受的某一术语有两种或多种定义的情况下,本文所用的术语定义应包括所有这些含义。具体示例是使用术语“互补决定区”(“CDR”)描述在重链和轻链多肽的可变区内发现的非毗连抗原结合位点。这些具体的区域已被描述,例如,由Kabat等,美国卫生及公共服务部,“免疫学热门蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”(1983),和由Chothia等,J.Mol.Biol.196:901-917(1987),其通过引用纳入本文。Kabat和Chothia定义包括氨基酸在彼此比较时的重叠或子集。不过,除非另有说明,述及抗体或其变体的CDR的定义(或本领域普通技术人员已知的其它定义)意图落在本文定义或所用的术语范围之内。如上文引用的各参考文献中定义的合适的涵盖CDR的氨基酸,如下表1所示以作对比。涵盖具体CDR的确切氨基酸编号将根据CDR的序列和大小而变化。鉴于抗体的可变区氨基酸序列,本领域技术人员可以常规地确定哪些氨基酸包含具体CDR。

[0091] 表1:CDR定义

	Kabat	Chothia
[0092]	VH CDR1	31-35
	VH CDR2	50-65
[0093]	VH CDR3	95-102
	VL CDR1	24-34
	VL CDR2	50-56
	VL CDR3	89-97

[0094] *表1中所有CDR定义的编号均按照Kabat等所述的编号规则(见下文)。

[0095] 可以使用例如IMGT信息系统([www://imgt.cines.fr/](http://imgt.cines.fr/)) (IMGT®/V-Quest)对免疫球蛋白可变区进行分析,以鉴定不同区段,包括CDR。(参见例如,Brochet等,Nucl.Acids Res.,36:W503-508,2008)。

[0096] Kabat等还定义了适用于任何抗体的可变区序列的编号系统。本领域普通技术人员能明确地将所述“Kabat编号”系统应用于任何可变区序列,而不依赖序列本身外的任何实验数据。本文所用的“Kabat编号”指由Kabat等,美国卫生与公众服务部,“免疫学热门蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”(1983)中所述的编号系统。除非明确注明采用Kabat编号系统,否则,对本公开的全部氨基酸序列采用连贯的编号。

[0097] 结合分子,例如,抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物,包括但不限于,多克隆、

单克隆、人、人源化的或嵌合抗体、单一链抗体、表位-结合片段,例如,Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、Fvs、单链Fvs(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fvs(sdFv)、单一结构域抗体(如骆驼VHH抗体)、包含VL或VH结构域的片段、通过Fab表达文库产生的片段。ScFv分子是本领域已知的,并且描述于例如美国专利号5,892,019。本公开所涵盖的免疫球蛋白或抗体分子可以是任何类型(如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类(如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2等)或小类的免疫球蛋白分子。还可以预期的是免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)同种型,其是二价的并且含有包括IgNAR可变区(VNAR)的单链。(参见Walsh等,Virology,411:132-141,2011)。

[0098] “特异性结合”一般表示结合分子,例如抗体或其片段、变体或衍生物通过其抗原结合结构域结合表位,并且该结合需要抗原结合结构域和表位之间的一些互补性。按照这一定义,当结合分子通过其抗原结合结构域与表位结合比其与随机、无关的表位结合更容易时,称该结合分子“特异性结合”该表位。本文中使用术语“特异性”定性分析某一抗体与某一表位结合的相对亲和力(affinity)。例如,可认为结合分子“A”比结合分子“B”对给定表位具有更高特异性,或者说结合分子“A”以比对相关表位“D”的特异性更高的特异性结合表位“C”。

[0099] 可以说结合分子,例如,本文公开的抗体或其片段、变体或衍生物,以小于或等于 $5 \times 10^{-2} \text{秒}^{-1}$ 、 10^{-2}秒^{-1} 、 $5 \times 10^{-3} \text{秒}^{-1}$ 、 10^{-3}秒^{-1} 、 $5 \times 10^{-4} \text{秒}^{-1}$ 、 10^{-4}秒^{-1} 、 $5 \times 10^{-5} \text{秒}^{-1}$ 或 10^{-5}秒^{-1} $5 \times 10^{-6} \text{秒}^{-1}$ 、 10^{-6}秒^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{秒}^{-1}$ 或 10^{-7}秒^{-1} 的解离速率($k(\text{off})$)结合靶标抗原。

[0100] 可以说本文公开的结合分子,例如,抗体或抗原结合片段、变体或衍生物,以大于或等于 $10^3 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 、 $5 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 、 $10^4 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 、 $5 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 、 $10^5 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 、 $5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 、 $10^6 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 或 $5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 或 $10^7 \text{M}^{-1} \text{秒}^{-1}$ 的结合速率($k(\text{on})$)结合靶标抗原。

[0101] 如果结合分子,例如,抗体或其片段、变体或衍生物,以一定程度上阻断参比抗体或抗原结合片段与表位的结合的程度优先结合该表位,则可以说,该结合分子,例如,抗体或其片段、变体或衍生物竞争性地抑制参比抗体或抗原结合片段与给定的表位的结合。可通过本领域已知的任意方法确定竞争性抑制,例如,竞争ELISA试验。可以说,结合分子竞争性地抑制参比抗体或抗原结合片段与给定表位的至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%的结合。

[0102] 本文所用的术语“亲和力(affinity)”指单独表位与例如免疫球蛋白分子的一个或多个结合结构域结合的强度量度。参见例如,Harlow等,《抗体:实验室手册》(Antibodies:A Laboratory Manual)(冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),第2版,1988),第27-28页。本文中所用的术语“亲合力(avidity)”指的是抗原结合结构域的群体和抗原之间的复合物的总体稳定性。参见,例如,Harlow,第29-34页。亲合力既与群体中单独抗原结合结构域与特定表位的亲和力相关,也与免疫球蛋白分子和抗原的价态相关。例如,二价单克隆抗体和具有高度重复表位结构的抗原例如多聚体之间的相互作用是具有高亲合力的一个例子。二价单克隆抗体与以高密度存在于细胞表面上的受体之间的相互作用也将具有高亲合力。

[0103] 本文公开的结合分子或其抗原结合片段、变体或衍生物也可就其交叉反应性进行描述或说明。本文所用的术语“交叉反应性”指对某一种抗原具有特异性的结合分子(例如抗体或其片段、变体或衍生物)与第二种抗原发生反应的能力;它是两种不同的性物质之间关联性的量度。因此,如果结合分子与诱导其形成的表位以外的其他表位结合,则具有交叉

反应性。交叉反应性表位通常含有许多与诱导表位相同的互补结构特征,在某些情况下甚至比原始表位更匹配。

[0104] 结合分子,例如,抗体或其片段、变体或衍生物还可就其与抗原的结合亲和力来描述或说明。例如,结合分子可以不超过 $5 \times 10^{-2} \text{M}$ 、 10^{-2}M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 或 10^{-15}M 的解离常数或 K_D 结合抗原。

[0105] 包括单链抗体或其它结合结构域的抗体片段可单独存在或以如下一一种或多种的组合的形式存在:铰链区、CH1、CH2、CH3或CH4结构域、J链,或分泌型组分。还包括抗原结合片段,其可包括一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3或CH4结构域、J链或分泌型组分中的一个或多个的任何组合。结合分子,例如,抗体或其抗原结合片段,可来自任何动物来源,包括鸟类和哺乳动物。所述抗体可以是人、鼠、驴、兔、山羊、豚鼠、骆驼、美洲鸵、马或鸡抗体。在另一个实施方式中,可变区可以是软骨鱼(condricthoid)来源(例如,来自鲨鱼)。本文中所用的人源抗体包括,具有人免疫球蛋白的氨基酸序列的抗体,且包括从人免疫球蛋白文库分离的或来自一种或多种人免疫球蛋白的动物转基因的抗体,并且其可在一些示例中表达内源性免疫球蛋白,但一些则不是,如下文所述,例如,描述于Kucherlapati等的美国专利号5,939,598。

[0106] 本文中所用的术语“重链亚基”或“重链结构域”包括这样的氨基酸序列,其源自免疫球蛋白重链、结合分子,例如,包含重链亚基的抗体,可包括如下至少一项:VH结构域、CH1结构域、铰链(例如,上部、中部和/或下部铰链区)结构域、CH2结构域、CH3结构域、CH4结构域,或其变体或片段。例如,结合分子,例如,抗体或其片段、变体或衍生物,除了VH结构域以外,还可包括但不限于:CH1结构域;CH1结构域,铰链和CH2结构域;CH1结构域和CH3结构域;CH1结构域,铰链和CH3结构域;或CH1结构域,铰链结构域,CH2结构域和CH3结构域。在某些方面中,结合分子,例如,抗体或其片段、变体或衍生物,除VH结构域以外,还可包括,CH3结构域和CH4结构域;或CH3结构域,CH4结构域和J链。此外,用于本公开的结合分子可缺乏某些恒定区部分,例如,CH2结构域的全部或部分。本领域普通技术人员应理解,可修饰这些结构域(例如重链亚基),从而其氨基酸序列不同于原始免疫球蛋白分子。

[0107] 结合分子,例如抗体或其片段的重链亚基可以包括衍生自不同免疫球蛋白分子的结构域。例如,多肽的重链亚基可以包括衍生自IgG1分子的CH1结构域和衍生自IgG3分子的铰链区。在另一个示例中,重链亚基可以包括部分衍生自IgG1分子、部分衍生自IgG3分子的铰链区。在另一个示例中,重链部分可以包括部分衍生自IgG1分子、部分衍生自IgG4分子的嵌合铰链。

[0108] 本文所用的术语轻链亚基或轻链结构域包括衍生自免疫球蛋白轻链的氨基酸序列。轻链亚基包括至少VL或CL(例如,C κ 或C λ)结构域中的至少一个。

[0109] 结合分子,例如,抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物可就它们识别或特异性结合的表位或抗原部分进行描述或说明。靶抗原与抗体的抗原结合结构域特异性相互作用的部分是“表位”或“抗原决定簇”。靶抗原可包含单个表位,或至少两个表位,并可包括任意数量的表位,这取决于抗原的大小、构象和类型。

[0110] 如前所述,各种免疫球蛋白类别的恒定区的亚基结构和三维构型是众所周知的。

如本文所用术语“VH区”或“VH结构域”包括免疫球蛋白重链的氨基末端可变结构域,并且术语“CH1结构域”包括免疫球蛋白重链的第一(最靠氨基末端)恒定区结构域,其例如从IgG抗体的约氨基酸114延伸至约氨基酸223(使用常规的编号方案),(氨基酸114至223,Kabat编号系统;和氨基酸118至215,EU编号系统;参见Kabat EA等,同前)。CH1结构域邻近VH结构域,并且位于典型IgG重链分子的铰链区的氨基末端。

[0111] 本文所用术语“CH2结构域”包括这样的重链分子的部分,其例如从IgG抗体的约氨基酸244延伸至氨基酸360(使用常规编号方案)(氨基酸244至360,Kabat编号系统;和氨基酸231至340,EU编号系统;参见Kabat EA等,同前)。CH3结构域从CH2结构域延伸至IgG分子的C末端,并包含大约108个氨基酸。某些免疫球蛋白类别,例如,IgM,还包括CH4区。

[0112] 本文中所用的术语“铰链区”包括在IgG、IgA和IgD重链中将CH1结构域接合至CH2结构域的重链分子的部分。该铰链区包含约25个氨基酸并且是柔性的,因此允许两个N末端抗原结合区域独立地移动。

[0113] 本文所用的术语“二硫键”包括两个硫原子之间形成的共价键。氨基酸半胱氨酸包含可形成二硫键或桥接第二巯基基团的巯基基团。在某些IgG分子中,CH1和CL区域通过二硫键连接,并且两条重链通过位于对应于使用Kabat编号系统的239和242位(EU编号系统是226或229位)的两个二硫键连接。

[0114] 本文所用的术语“嵌合抗体”指这样的抗体,其中免疫反应性区域或位点获自或衍生自第一物种,而恒定区(其可能是完整、一部分或修饰的)获自第二物种。在一些实施方式中,靶标结合区或位点将是来自非人来源(例如,小鼠或灵长类)并且恒定区是人的。

[0115] 术语“多特异性抗体”或“双特异性抗体”表示这样的抗体,其具有在单一抗体分子(或结合单元)中对两个或更多个不同表位具有特异性的抗原结合结构域。可构建除了标准抗体结构以外的具有两种不同结合特异性的其它结合分子。由双特异性抗体或多特异性抗体进行的表位结合可以是同时或相继的。三元杂交瘤(trioma)和杂合杂交瘤是可分泌双特异性抗体的细胞系的两个示例。双特异性抗体还可通过重组手段构建。(Ströhlein和Heiss,Future Oncol.6:1387-94(2010);Mabry和Snavey,IDrugs.13:543-9(2010))。双特异性抗体也可以是双特异抗体(diabody)。因此,多聚化的双特异性结合分子可潜在具有若干不同的抗原结合结构域,各具有不同的特异性。例如,IgM结合分子可以被认为是多聚化的,含有五个或六个结合单元,并且各结合单元可能具有两个抗原结合结构域。因此,这样的IgM结合分子可以具有至多2、3、4、5、6、7、8、9、10、11种或甚至12种不同的特异性,因为每个抗原结合结构域可以与不同的、可区分的表位结合。在某些方面,各结合单元是单特异性H2L2结构。双特异性和多特异性IgA和IgM结合分子(包括抗体)在例如PCT公布号W0 2015/053887和PCT公布号W0 2015/120474中描述,其均通过引用全文纳入本文。在某些方面,异源性结合结构域可以与如在PCT公布号W0 2015/153912和本文其它地方描述的J链相关联。

[0116] 本文中所用的术语“工程改造的抗体”指的是这样的抗体,其中重链和轻链之一或两者中的可变区通过在CDR或构架区域的一个或多个氨基酸的至少部分替代而被改变。在某些方面中,来自具有已知特异性的抗体的整个CDR可被移植到异源性抗体的构架区域中。虽然替代性的CDR可衍生自与产生构架区的抗体属于同一类或甚至亚类的抗体,但CDR仍可衍生自不同类别的抗体,例如,不同物种的抗体。将来自具有已知特异性的非人抗体的一个或多个“供体”CDR移植到人重链或轻链构架区内形成的工程改造的抗体在本文中称为“人

源化抗体”。在某些方面,并非全部CDR由来自供体可变区的完整CDR替代,而供体的抗原结合能力仍可被转移至受者可变结构域。鉴于例如美国专利号5,585,089、5,693,761、5,693,762和6,180,370中给出的解释,本领域技术人员完全有能力通过进行常规实验法或通过试验和误差检定来获得功能工程改造的或人源化的抗体。

[0117] 本文所用的术语“工程改造的”包括通过合成手段(例如通过重组技术、体外肽合成,通过酶或化学偶联肽,或这些技术的一些组合)进行的核酸或多肽分子的操作。

[0118] 本文中所用的术语“连接的”、“融合的”或“融合”或其它语法等同形式可互换使用。这些术语指表示包括化学偶联或重组方式在内的各种方式将两个或更多元件或组件接合在一起。“框内融合”指以维持原始多核苷酸开放阅读框(ORF)翻译读框的方式,将两个或多个ORF连接形成连续的较长ORF。因此,重组融合蛋白是包含两个或多个区段的单一蛋白质,所述区段对应原始ORF编码的多肽(这些区段在自然条件下通常不如此连接)。尽管因此阅读框在融合片段中是连续的,但区段仍可被物理或空间分隔,如框内接头序列。例如,编码免疫球蛋白可变区CDR的多核苷酸可框内融合,但用编码至少一个免疫球蛋白构架区或额外CDR区的多核苷酸间隔开,前提是“融合的”CDR作为连续多肽的一部分共同翻译。

[0119] 对于多肽而言,“线性序列”或“序列”是多肽中从氨基到羧基末端方向上氨基酸的顺序,在序列中彼此相邻的氨基酸是多肽一级结构中的毗连残基。

[0120] 多肽的部分位于在连续的多肽链中出现得较早的多肽的另一部分的“氨基末端”或“N末端”。类似地,多肽的部分位于在连续的多肽链中出现得较晚的多肽的另一部分的“羧基末端”或“C末端”。例如,在典型的抗体中,可变区位于恒定区的“N末端”,并且恒定区位于可变区的“C末端”。

[0121] 本文所用的术语“表达”指基因产生生化物质如多肽的过程。该过程包括在细胞内基因功能存在的任何表现,包括但不限于,基因以及瞬时表达和稳定表达。它包括但不限于,基因转录成信使RNA(mRNA)和这类mRNA翻译成多肽。如果所需的最终产物是生化物质(biochemical),则表达包括产生该生化物质和任何前体。基因的表达产生“基因产物”。本文中所用的基因产物可以是核酸,例如,通过基因转录产生的信使RNA,或由转录本翻译的多肽。本文所述的基因产物还包括具有转录后修饰的核酸,例如聚腺苷酸化,或具有翻译后修饰的多肽,如甲基化、糖基化、加入脂质、连接其它蛋白质亚基、经蛋白酶水解切割等。

[0122] 术语例如“处理”或“治疗”或“以治疗”或“缓解”或“以缓解”指的是治愈、减缓、减少现存的已经诊断的病理病症或紊乱的症状,和/或截停或减缓现存的已经诊断的病理病症或紊乱的进展的治疗性措施。术语例如“预防”、“防御”、“避免”、“遏制”等指的是预防未经诊断的目标病理病症或紊乱的进展的预防性的或预防用的措施。因此,“需要治疗的那些(对象)”可包括已经患有疾病的那些(对象);易于患有疾病的那些(对象);和需要预防疾病的那些(对象)。

[0123] “对象”或“个体”或“动物”或“患者”或“哺乳动物”指需要诊断、预防或治疗的任何对象,特别是哺乳动物对象。哺乳动物对象包括人、家养动物、家畜和动物园动物、竞技动物或宠物,如犬、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、猪、奶牛、熊等。

[0124] 本文中所用的短语例如“将受益于治疗的对象”和“有治疗需求的动物”包括这样的对象,例如哺乳动物对象,其将受益于结合分子例如包含一个或多个抗原结合结构域的抗体的给予。所述结合分子,例如,抗体,可用于,例如,诊断性操作方法和/或用于疾病的治

疗或预防。

[0125] 多聚化结合分子

[0126] 本公开提供了多聚化HIV结合分子,即,具有至少两个(例如,两个、五个或六个)本文所定义的“结合单元”的结合分子,其中所述多聚化结合分子的至少一个抗原结合结构域能够特异性地结合HIV抗原,例如,HIV蛋白,例如,gp120和/或gp41。可以被本文所提供的多聚化HIV结合分子结合的gp120和/或gp41的示例性表位包括但不限于,gp41的免疫显性区、近膜端外部区(membrane proximal external region,MPER)、CD4结合位点、可变区1/可变区2(V1/V2)环、聚糖可变区3(V3)环和/或与这些区域中任一相关联的碳水化合物。示例性的多聚化结合分子包括但不限于,具有五个或六个结合单元的IgM结合分子(五聚化或六聚化结合分子),或具有两个结合单元的IgA结合分子。

[0127] 相较于由单结合单元组成的结合分子,例如,二价IgG抗体,本文提供的多聚化结合分子可具有改善的结合特性或生物活性。在一些实施方式中,与只含有两个HIV抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,本文提供的多聚化结合分子能更有效地中和HIV,结合并中和更多不同的HIV变体或分化体,增强病毒清除,改善组织分布(例如,到粘膜表面)和/或在预防、控制或治疗HIV感染方面更有效。在某些实施方式中,相较于只含有两个HIV抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子,本文提供的多聚化结合分子在控制HIV感染性和生长方面更有效。在某些实施方式中,本文提供的多聚化结合分子可以,例如,通过结合和/或提供抗体有效性和/或细胞介导的对于HIV感染的细胞(例如,在其表面表达极低HIV抗原水平的储库细胞)的杀伤,而用于治疗长期感染。在某些实施方式中,多聚化结合分子可以在以下方面更有效:激活和杀伤这些HIV感染的细胞,或在用例如效应细胞的独立活化剂活化之后杀伤这些细胞。在某些实施方式中,与只含有两个HIV抗原结合性结构域的对应的参比单结合单元分子相比,本文提供的多聚化结合分子可以较低剂量提供与单结合单元同等的益处。在某些实施方式中,给予本文所提供的多聚化结合分子可以允许对其它逆转录病毒疗法(例如,ART)的剂量进行减少或修改。参见,例如,下文实施例7。术语“对应的参比单结合单元分子”表示包含单结合单元的结合分子,其具有与二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,本文提供的IgM抗体)的一个或多个HIV抗原结合结构域相似或相同的一个或两个HIV抗原结合结构域。

[0128] 在某些方面,“对应的参比单结合单元分子”是含有两个相同的抗原结合结构域的IgG抗体,其中这些抗原结合结构域是与二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,本文所提供的IgM抗体)的至少一个结合单元、或至少两个、三个、四个、五个或六个结合单元中所包含的那些相同。

[0129] 术语“改善的结合特性”是一个非限制性术语,其可适用于多聚化结合分子的被改善的或相对于单体结合分子而言具有区别的任何特性。多聚化结合分子可以,例如,中和受感染细胞(例如,HIV感染的人的细胞)中的HIV,并且当给予有需要的个体时能够显示一定的活性,相较于具有序列上与二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,本文提供的IgM抗体)的那些相似或相同的抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子(例如,IgG分子)而言,所述活性可凭经验确定为更强力、更有效,或需要更少的质量或摩尔当量的结合分子,例如但不限于(i)减少HIV病毒粒子的感染性,(ii)中和更多不同的HIV变体或分化体,(iii)减少HIV感染的细胞(包括储库细胞)的数量,(iv)预防HIV感染,(v)增强病毒清除,

和/或(vi)改善HIV感染的迹象和症状。

[0130] 上文提到的对应的参比单结合单元分子可以是IgG结合分子。参比IgG结合分子可以是任何同种型,例如IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4等。参比结合分子通常来自相同的动物。因此,如果多聚化结合分子是人的,那么对应的参比单结合单元分子通常也将是人的。相反地,如果多聚化结合分子是兔结合分子,那么对应的参比单结合单元分子也是将兔结合分子。

[0131] IgM结合分子

[0132] IgM是由B细胞响应抗原刺激产生的第一种免疫球蛋白,并且以约1.5mg/ml在血清中以5天的半衰期存在。IgM是典型的多聚体,例如,五聚化或六聚化分子。因此,IgM是“多聚化的”结合分子。五个、或六个IgM结合单元中的各IgM结合单元包括两条轻链和两条重链。尽管如上所述,IgG包含三个重链恒定结构域(CH1、CH2和CH3),IgM的重(μ)链还包含第四恒定结构域(CH4),其包括C末端“尾片段”。人IgM恒定区通常包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。人C μ 1区的范围是SEQ ID NO:1的约氨基酸5至约氨基酸102;人C μ 2区的范围是SEQ ID NO:1的约氨基酸114至约氨基酸205,人C μ 3区的范围是SEQ ID NO:1的约氨基酸224至约氨基酸319,C μ 4区的范围是SEQ ID NO:1的约氨基酸329至约氨基酸430,并且所述尾片段的范围是SEQ ID NO:1的约氨基酸431至约氨基酸453。人IgM恒定区的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)如下所示:

[0133] GSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCLAQDFLPDSITLSWKYKNNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATS
QVLLPSKDVMQGTDEHVCKVQHPNGNKEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQV
SWLREGKQVGSGVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLGQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCVPDQDTAIR
VFAIPPSFASIFLTKSTKLTLCLVTDLTITYDSVTISWTRQNGEAVKTHTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSEGER
FTCTVTHTDLPSPKQTISRPKGVALHRPDVYLLPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADVFVQWMQRGQPLSPEKY
VTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETYTCAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDAGTCY

[0134] IgM结合分子可以包含这样五个结合单元(各自为“IgM结合单元”),其可以与另一条小多肽链(J链)形成复合物,以形成五聚化IgM结合分子。人J链包含氨基酸序列SEQ ID NO:2。如本文其它部分所述,J链可以是变体J链,其含有例如结合部分,如ScFv或骆驼抗体。在没有J链的情况下,IgM结合单元通常组装成六聚体。尽管不希望受理论限制,认为IgM结合单元组装成六聚化或六聚化结合分子涉及C μ 3和C μ 4结构域。因此,本公开提供的五聚化或六聚化结合分子通常包括IgM恒定区,其包括至少C μ 3和C μ 4结构域。人J链的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)如下所示:

[0135] MKNHLLFWGVLAVFIKAVHVKAQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRIIV
PLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYG
GETKMETALTPDACYPD

[0136] 信号肽(SEQ ID NO:2的氨基酸1至22)用双下划线表示,成熟的J链序列是SEQ ID NO:2的氨基酸23至159。

[0137] IgM重链恒定区还可包括C μ 2结构域或其片段、C μ 1结构域或其片段和/或其它IgM重链结构域。在某些方面中,本文所提供的结合分子可以包括完整的IgM重(μ)链恒定结构域,例如,SEQ ID NO:1或其变体、衍生物或类似物。

[0138] 五聚化或六聚化HIV结合分子

[0139] 本公开提供了五聚化或六聚化HIV结合分子,其为具有五个或六个本文所定义的IgM衍生的“结合单元”的结合分子,其能特异性地结合HIV抗原,例如,HIV蛋白,例如,HIV纤突蛋白。在某些方面,各结合单元包括两个IgM重链恒定区或其片段。在某些方面中,两个IgM重链恒定区是人重链恒定区。在某些方面,IgM结合分子中的抗原结合结构域是人类来源的、或人源化的或其组合。相较于包含单结合单元的结合分子,例如,二价IgG衍生的抗体,本文所提供的五聚化或六聚化结合分子可具有改善的结合特性或生物活性。在一些实施方式中,相较于只包含两个HIV特异性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子,本文所提供的五聚化或六聚化结合分子可以,例如,通过增加的亲和力或亲合力,或增强的效应功能,在靶向长期感染方面更有效,例如,通过结合和/或使补体介导的对于HIV储库细胞的杀伤有效。

[0140] 与包含合成或嵌合结构的单价或多价结合分子相比,本文所提供的五聚化或六聚化HIV结合分子同样可以具有不同的特性。例如,相对于包含嵌合恒定区或合成结构的结合分子,人IgM恒定区的应用可提供减少的免疫原性,从而,增加的安全性。此外,基于IgM的结合分子可以持续地形成六聚化或五聚化寡聚体,产生更高同源性的表达产物。更优的补体固定也可以是基于IgM的结合分子的有利的效应功能。

[0141] 上文提到的参比单结合单元可以是IgG结合单元参比IgG结合单元可以是任何同种型,例如IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4等。参比结合单元通常是来自相同的动物。因此,如果多聚化结合分子是人的,那么参比单结合单元也将是人的,但并不必须是人的。也就是,参比单结合单元可以是IgG类型的人源化抗体。相反地,如果多聚化结合分子是兔结合分子,那么参比单结合单元也将是兔结合单元。此外,如果多聚化结合分子是由一种或多种结合单元片段组成的,那么参比单结合单元也将是相对的单结合单元片段。换言之,参比单结合单元同样是与多聚化结合分子中包含的结合单元在序列和结构上相同的,除了参比单结合单元是一个等效的单结合单元。

[0142] 在某些方面中,本公开提供了五聚化或六聚化结合分子,其分别含有五个或六个结合单元,其中各结合单元包括两个IgM重链恒定区或其片段。在某些方面中,两个IgM重链恒定区是人重链恒定区。在一些实施方式中,IgM结合分子中的抗原结合结构域是人类来源的、或人源化的或其组合。

[0143] 如果本文提供的多聚化结合分子是五聚化的,那么该结合分子还可包含J链,或其功能性片段,或其变体。如果五聚化IgM结合分子包含J链,那么J链可以是与IgM结合分子相同物种的。也就是,如果五聚化IgM结合分子是人的,那么J链也可以是人的。在某些方面,J链是经修饰的J链,其含有异源性部分或一个或多个异源性部分,例如,异源多肽序列,例如,引入天然序列的其它所需结合结构域。在某些方面,所述其它结合结构域特异性地结合CD3,例如,CD3 ϵ 或CD16。

[0144] 在某些方面,结合单元中的两个IgM重链恒定区各自与抗原结合结构域,例如抗体的Fv部分,例如,人或鼠抗体的VH和VL相关联。在某些方面,本文所提供的结合分子的至少一个抗原结合结构域是交叉反应性HIV抗原结合结构域,例如,可以结合来自两种或更多种HIV类型、组群或分化体的HIV抗原的抗原结合结构域。在某些方面,所述抗原结合结构域可以结合来自两种HIV类型(1和2型)的HIV抗原。在某些方面,所述结合分子可以结合来自HIV-2的两个或更多个组(M、N和O)的HIV抗原。在某些方面,所述抗原结合结构域可以特异

性地结合来自两个、三个、四个或更多个HIV组或分化体的HIV抗原。在某些方面,所述结合分子可以结合来两个或多个HIV类型、组或分化体的HIV纤突蛋白(例如,gp120和/或gp41)。gp120和/或gp41的示例性表位包括但不限于,gp41,例如,gp41的免疫显性区、MPER、CD4结合位点、V1/V2环、V3环和/或与这些区域中任一相关联的碳水化合物。

[0145] 在其他一些实施方式中,本文所提供的五聚化或六聚化HIV结合分子的各抗原结合结构域可以独立地结合不同的抗原或相同抗原的不同表位。因此,五聚化IgM结合分子可以结合不同HIV组、亚型或分化体中的多达两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或甚至十个不同的表位。同样,六聚化IgM结合分子可以结合不同HIV组、亚型或分化体中的多达两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个不同的表位。

[0146] 在某些方面,本文提供的五聚化或六聚化HIV结合分子含有至少一个抗原结合结构域,其结合两个或更多个HIV类型、组或分化体的HIV纤突蛋白(例如,gp120和/或gp41)上的表位。在另一方面,本文所提供的五聚化或六聚化HIV结合分子的两个或更多个抗原结合结构域,例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个抗原结合结构域可以结合两个或更多个不同的HIV纤突蛋白表位,例如,gp41的免疫显性区、MPER、CD4结合位点、V1/V2环、V3环和/或与这些区域相关联的碳水化合物。在某些方面,本文提供的五聚化或六聚化HIV结合分子可以含有特异性结合HIV纤突蛋白的至少一个抗原结合单元,并且可以含有特异性结合其它HIV蛋白(例如,gag、pol、tat、rev、nef、vpr、vif和/或vpu)的其它抗原结合结构域。或者,所有的抗原结合结构域可以具有相同的特异性,例如,对HIV纤突蛋白上的特定表位。在一方面,五聚化或六聚化HIV结合分子的所有的结合单元均特异性地结合HIV纤突蛋白,例如,五聚化或六聚化HIV结合分子可以含有结合相同纤突蛋白表位的十个或十二个抗原结合结构域。在某些方面,这十个或十二个抗原结合结构域可以是相同的。

[0147] 在某些方面,本文所提供的五聚化或六聚化HIV结合分子可以结合HIV病毒粒子颗粒,和/或可以结合HIV感染的细胞表面。在某些方面中,所述五聚化或六聚化HIV结合分子中的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个,或至少十二个抗原结合结构域可以特异性地结合HIV病毒粒子颗粒,和/或可以结合HIV感染的细胞表面。

[0148] 本文所提供的五聚化或六聚化HIV结合分子所结合的HIV抗原或表位可以是任何一种或多种HIV蛋白,包括HIV纤突蛋白,例如,gp120和/或gp41,例如,gp41的免疫显性区、MPER、CD4结合位点、V1/V2环、V3环、和/或与这些区域中任一相关联的碳水化合物。此外,本文所提供的五聚化或六聚化HIV结合分子可以是多特异性的,包括特异性结合两个或更多个抗原的抗原结合结构域,例如,一个或多个HIV抗原或表位和一个或多个异源性抗原或表位,或两个或更多个HIV抗原或表位。例如,在某些方面,本文所提供的多特异性六聚化或五聚化HIV结合分子可以包括五个或六个结合单元,其各自含有两个抗原结合结构域,其中至少两个个体结合结构域结合不同的抗原或表位。在某些非限制性的方面,一个或多个结合结构域可以,例如,结合纤突蛋白的CD4结合位点内的表位,而一个或多个余下的结合结构域可以,例如,结合gp41的免疫显性区,CD4结合位点内的另一个位点,MPER区域内的位点,V1/V2环,V3环,和/或与这些区域相关联的任何碳水化合物,或纤突蛋白的任何其它区域(示例性的结合结构域在表3中提供),或另一HIV蛋白的表位。在另一方面,多特异性IgM结

合分子可以含有对于个体HIV组或分化体的不同亚组具有特异性的结合结构域,由此提供具有超过HIV病毒最广泛范围的活性的结合分子。制造双特异性和多特异性IgM和IgA结合分子(包括抗体)的方法在例如PCT公布号2015/053887和PCT公布号2015/120474中描述,其均通过引用全文纳入本文。在某些方面,异源性结合结构域可以与如在PCT公布号W0 2015/153912和本文其它地方描述的J链相关联。

[0149] IgA结合分子

[0150] IgA在粘膜免疫中起关键作用,并且占产生的总免疫球蛋白的约15%。IgA是单体或二聚化分子。二聚化IgA分子在尺寸上相对小于IgM分子,但是相对于对应的参比单结合单元分子也能具有改善的结合特性。此外,二聚化IgA结合分子可以到达粘膜位点,提供本文提供的结合分子的更大的组织分布。同样地,本文提供的二聚化IgA衍生的结合分子可以具有与含有五个或六个结合单元的结合分子(例如,如本文其它地方所述的六聚化或五聚化IgM衍生的结合分子)区分开的结合特性或生物活性。例如,二聚化结合分子将更小,并且能够,例如,实现更好的组织穿透。二聚化IgA结合分子可以通过体外表达生产,从而包括两个IgA单体和J链。随后可以将二聚化的包含J链的IgA分子给予迁移至黏膜或黏膜组织的IgA分子能够结合的个体,并与由上皮细胞生产的膜结合的分泌型组分(mSC,也称为聚合Ig受体(pIgR))形成复合物。该复合物易位跨过上皮细胞,并mSC裂解,将sIgA递送至粘膜表面。(参见,Kaetzel等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88(19):8796-8800,1991)。因此,IgA到血液的递送可以提供粘膜组织的靶向。

[0151] IgA结合单元包括两条轻链和两条IgA重链。IgA包含三个重链恒定结构域(Ca1、Ca2和Ca3),并且包括C末端“尾片段”。人IgA具有两个亚型,IgA1和IgA2。成熟的人IgA1恒定区通常包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,其如下所示:

[0152] ASPTSPKVFPLSLCSTQPDGNVVIACLVQGFFPQEPLSVTWSESGQGVARNFPPSQDASGDLYTTSSQLTLPATQCLAGKSVTCHVKHYTNPSQDVTVPVPCVPSTPPTPSPSTPPTPSPSCCHPRLSLHRPALEDLLLGSEANLCTLTGLRDASGVTFTWTPSSGKSAVQGPPELDLCGCYSVSSVLPGCAEPWNHGKTFTCTAAYPESKTPLTATLSKSGNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVTLTCLARGFSPKDVLRWLQGSQELPREKYLTWASRQEPSQGTTTTFAVTSILRVAEDWKKGDTFSCMVGHEALPLAFTQKTIDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY

[0153] 人Ca1区的范围是SEQ ID NO:3的约氨基酸6至约氨基酸98;人Ca2区的范围是SEQ ID NO:3的约氨基酸125至约氨基酸220,人Ca3区的范围是SEQ ID NO:3的约氨基酸228至约氨基酸330,并且尾片段的范围是SEQ ID NO:3的约氨基酸331至约氨基酸352。

[0154] 成熟的人IgA2恒定区通常包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,其如下所述:

[0155] ASPTSPKVFPLSLDSTPQDGNVVVACLVQGFFPQEPLSVTWSESGQNVARNFPPSQDASGDLYTTSSQLTLPATQCPDGKSVTCHVKHYTNPSQDVTVPVPPPPPCCHPRLSLHRPALEDLLLGSEANLTCTLTGLRDASGATFTWTPSSGKSAVQGPPELDLCGCYSVSSVLPGCAQPWNHGETFTCTAAHPELKTPLTANITKSGNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVTLTCLARGFSPKDVLRWLQGSQELPREKYLTWASRQEPSQGTTTTFAVTSILRVAEDWKKGDTFSCMVGHEALPLAFTQKTIDRMAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY

[0156] 人Ca1区的范围是SEQ ID NO:4的约氨基酸6到约氨基酸98;人Ca2区的范围是SEQ ID NO:4的约氨基酸112到约氨基酸207,人Ca3区的范围是SEQ ID NO:4的约氨基酸215到约氨基酸317,并且尾片段的范围是SEQ ID NO:4的约氨基酸318到约氨基酸340。

[0157] 两个IgA结合单元可与两条其它多肽链,J链(SEQ ID NO:2)和分泌型组分(SEQ ID

NO:76)形成复合物,以形成分泌IgA(sIgA)抗体。成熟的分泌型组分的氨基酸序列(SEQ ID NO:76)如下所示:

[0158] KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSSKYAGRANLTNF
PENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKS
LYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNTGRIRLDIQGTGQLLSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKNADLQVLKPE
PELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVNTLGKRAPAFEGRILLNPQDKDGSFSVVITGLRKE
DAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNEESTIPRSPTVVKGVAGGSVAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRC
PLLVDSEGWVKAQYEGRLSLLEEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIIEGEPNLKVPGNVTA
VLGETLKVPCHFPCKFSSYEKYWCKWNNTGCQALPSQDEGSPKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRADEGWYWGCVKQG
HFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVSLAKADAAPDEKVLDSGFREIENKAIQDPR

[0159] 尽管不希望受理论限制,认为IgA结合单元向二聚化sIgA结合分子的组装涉及Ca3和尾片段结构域。因此,本公开提供的二聚化sIgA结合分子通常包括IgA恒定区,其包括至少Ca3和尾片段结构域。IgA重链恒定区还可包括Ca2结构域或其片段、Ca1结构域或其片段,和/或其它IgA重链结构域。在某些方面中,本文提供的结合分子可包括完整IgA重(α)链恒定结构域(例如,SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4)或其变体、衍生物或类似物。

[0160] 二聚化HIV结合分子

[0161] 本公开提供了二聚化HIV结合分子,其含有两个或更多个本文所定义的IgA结合单元,其中所述二聚化HIV结合分子含有可以特异性结合HIV抗原(例如,HIV蛋白,例如,HIV纤突蛋白)的至少一个抗原结合结构域。如上文在五聚化或六聚化HIV结合分子中所解释的那样,相较于包含对应的参比单结合单元分子的结合分子(例如,二价IgG抗体),本文所提供的二聚化HIV结合分子可以具有改善的结合特性或生物活性。例如,二聚化HIV结合分子可以实现改善的组织渗透或组织分布,特别是对于粘膜表面。因此,用于转运和分泌的二聚化IgA结合分子可以靶向GIT中的HIV储库细胞。

[0162] 上文提到的参比单结合单元可以是IgG结合单元参比IgG结合单元可以是任何同种型,例如IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4等。参比结合单元通常是来自相同的动物。因此,如果多聚化结合分子是人的,那么参比单结合单元也将是人的,但并不必须是人的。也就是,参比单结合单元可以是IgG类型的人源化抗体。相反地,如果多聚化结合分子是兔结合分子,那么参比单结合单元也将是兔结合单元。此外,如果多聚化结合分子是由一种或多种结合单元片段组成的,那么参比单结合单元也将是相对的单结合单元片段。换言之,参比单结合单元同样是与多聚化结合分子中包含的结合单元在序列和结构上相同的,除了参比单结合单元是一个等效的单结合单元。

[0163] 在某些方面中,本公开提供二聚HIV结合分子,其含有两个结合单元,其中各结合单元包括两个IgA重链恒定区或其片段。在某些方面,两个IgA重链恒定区是人重链恒定区。抗-HIV结合结构域可以是,例如,人的或人源化的。

[0164] 本文提供的二聚化HIV结合分子还可包含J链,或其片段,或其变体。本文提供的二聚化HIV结合分子还可包含分泌型组分,或其片段,或其变体。

[0165] IgA重链恒定区可包括Ca1结构域、Ca2结构域、和/或Ca3结构域中的一个或多个,限制条件是,恒定区可在该结合分子中发挥所需功能,例如,与第二IgA恒定区相关联以形成抗原结合结构域,或与另一个IgA结合单元相关联以形成二聚化结合分子。在某些方面

中,个体结合单元中的两个IgA重链恒定区或其片段各自包含Ca3结构域或其片段、尾片段(TP)或其片段,或Ca3结构域、TP或其片段的任何组合。在某些方面,个体结合单元中的两个IgA重链恒定区或其片段还各自包含Ca2结构域或其片段、Ca1结构域或其片段,或Ca1结构域或其片段和Ca2结构域或其片段。

[0166] 在某些方面,给定结合单元中的两个IgA重链恒定区各自与抗原结合结构域,例如抗体的Fv部分,例如,人或鼠抗体的VH和VL相关联。在某些方面,本文所提供的结合分子的至少一个抗原结合结构域是交叉反应性HIV抗原结合结构域,例如,可以特异性地结合两种、三种、四种,或更多种HIV类型、亚型或分化体的抗原结合结构域。在某些方面,抗原结合结构域可以特异性地结合来自两个、三个、四个、或多个HIV组或分化体的HIV抗原。在某些方面,结合分子可以结合来两个或多个HIV类型、组或分化体的HIV纤突蛋白(例如,gp120和/或gp41)。gp120和/或gp41的示例性表位包括但不限于,gp41的免疫显性区、MPER、CD4结合位点、V1/V2环、V3环、和/或与这些区域中任一相关联的糖类。

[0167] 在其它实施方式中,本公开所提供的HIV结合分子可以含有结合单元,其中各结合单元可以具有两个抗原结合结构域,其各自具有不同的、可区分的特异性。因此,二聚化HIV结合分子可以具有至多四种不同的特异性。

[0168] 在某些方面,抗原结合结构域可以结合来自两种HIV类型(1和2型)的HIV抗原。在某些方面,二聚化结合分子可以结合来自HIV-2的两个或更多个组(M、N和O组)的HIV抗原。在某些方面,抗原结合结构域可以特异性地结合来自两个、三个、四个或更多个HIV组或分化体的HIV抗原。

[0169] 在其他一些实施方式中,本文所提供的二聚化HIV结合分子的各抗原结合结构域可以独立地结合不同的抗原或相同抗原上的不同表位。因此,二聚化IgM结合分子可以结合不同HIV组、亚型或分化体中多达两种、三种或四种不同的抗原或表位。

[0170] 在某些方面,本文提供的二聚化HIV结合分子含有结合两个或更多个HIV类型、组或分化体的HIV纤突蛋白(例如,gp120和/或gp41)上的表位的至少一个抗原结合结构域。在另一方面,本公开的二聚化HIV结合分子的两个或更多个抗原结合结构域,例如,两个、三个或四个抗原结合结构域,可以结合两个或更多个不同的HIV纤突蛋白表位,例如,gp41的免疫显性区、MPER、CD4结合位点、V1/V2环、V3环和/或与这些区域相关联的碳水化合物。在一些方面,本文提供的二聚化HIV结合分子可以含有特异性结合HIV纤突蛋白的至少一个抗原结合单元,并且可以含有特异性结合其它HIV蛋白(例如,gag、pol、tat、rev、nef、vpr、vif和/或vpu)的其它抗原结合结构域。或者,所有的抗原结合结构域可以具有相同的特异性,例如,对HIV纤突蛋白的特定表位。在一方面,所述二聚化HIV结合分子的所有的结合单元特异性地结合HIV纤突蛋白;例如,二聚化HIV结合分子可以含有结合相同纤突蛋白表位的四个抗原结合结构域。在某些方面,这四个抗原结合结构域可以是相同的。

[0171] 在某些方面,本文所提供的二聚化HIV结合分子可以结合HIV病毒粒子颗粒,和/或可以结合HIV感染的细胞表面。在某些方面,所述五聚化或六聚化HIV结合分子的至少两个、至少三个或至少四个抗原结合结构域可以特异性地结合HIV病毒粒子颗粒,和/或可以结合HIV感染的细胞表面。

[0172] 本文所提供的二聚化HIV结合分子所结合的HIV抗原或表位可以是任何一种或多种HIV蛋白,包括HIV纤突蛋白,例如,gp120和/或gp41,例如,gp41的免疫显性区、MPER、CD4结

合位点、V1/V2环、V3环、和/或与这些区域中任一相关联的碳水化合物。此外,本文所提供的二聚化HIV结合分子可以是多特异性的,包括特异性结合两种或更多种抗原的抗原结合结构域,例如,特异性结合一种或多种HIV抗原或表位和一种或多种异源性抗原或表位,或两种或更多种HIV抗原或表位。例如,在某些方面,本文所提供的多特异性二聚化HIV结合分子可以包括两个结合单元,其各自含有两个抗原结合结构域,其中至少两个个体结合结构域结合不同的抗原或表位。在某些方面,一个或多个结合结构域可以,例如,结合纤突蛋白的CD4结合位点内的表位,而一个或多个余下的结合结构域可以至,例如,结合CD4结合位点内的另一个位点,MPER区域内的位点,纤突蛋白的任何其它区域(示例性的结合结构域在表3中提供),或其它HIV蛋白的表位。在另一方面,多特异性IgA结合分子可以含有对于个别HIV组或分化体的不同亚组具有特异性的结合结构域,因此提供具有超过HIV病毒最广范围的活性的结合分子。制造双特异性和多特异性IgM和IgA结合分子(包括抗体)的方法在例如PCT公布号2015/053887和PCT公布号2015/120474中描述,其均通过引用全文纳入本文。在某些方面,异源性结合结构域可以与如在PCT公布号W0 2015/153912和本文其它地方描述的J链相关联。

[0173] 多特异性二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子

[0174] 本文所提供的多特异性(例如,双特异性)二聚化HIV结合分子可以是基于IgA抗体的二聚化形式或IgM抗体的六聚化或五聚化形式,其中两对、五对或六对重链序列可以具有或不具有相关联的轻链序列的形式存在。例如,本文所提供的双特异性二聚化HIV结合可以包含两个IgA(IgA1或IgA2)结合单元,或五个或六个IgM结合单元,并且可以包括J链,例如,如本文其它地方所提供的经修饰的J链。

[0175] 本文所提供的多特异性(例如,双特异性)二聚化HIV结合分子可以包括单特异性和/或双特异性结合单元,只要作为一个整体的分子具有至少两种结合特异性即可,例如,至少两个不相同的抗原结合结构域,例如,gp120/41纤突蛋白的不同的区域、纤突蛋白表位或来自其它HIV抗原的表位或HIV抗原或异源性抗原。在某些方面,一个或多个异源性抗原可以位于效应细胞,例如,T细胞上的CD3或NK细胞上的CD16。在某些方面,不相同的抗原结合结构域可以是经修饰的J链的一部分。

[0176] 因此,在一实施方式中,如本文提供的多特异性(例如,双特异性)二聚化结合分子可以包括两个单特异性结合单元(AA、BB),其各自具有针对不同的结合靶标的二价结合特异性。在另一实施方式中,如本文提供的多特异性(例如,双特异性)二聚化结合分子可以包括两个双特异性结合单元,各结合单元结合相同的两个结合靶标(AB、AB)以形成双特异性二聚化结合分子。在其他实施方式中,存在于本文所提供的多特异性二聚化结合分子中的一个结合单元是单特异性的(AA),而其它结合单元是双特异性的(BC),这导致具有三种(A、B、C)结合特异性的多特异性结合分子。在其他一些实施方式中,各结合位点是双特异性的,但是一种特异性是重叠的(例如,AB、AC),这导致多特异性结合分子具有三种(A、B、C)结合特异性。如上对于多特异性二聚化结合分子的讨论,五个或六个结合单元各自可以独立地是单特异性或双特异性的(例如,AA、BB、CC等)或一个或多个结合单元可以是双特异性的(例如,AB、AB、AC、CD等)。因此,本文所提供的多特异性(例如,双特异性)五聚化或六聚化结合分子可以包括至少两个独立的抗原结合结构域,和多达十二个不同的、独立的抗原结合结构域。其它组合,例如,具有四个不相同的抗原结合结构域(A、B、C和D)可以根据本公开容

易地制造。在另一实施方式中,所有的IgM或IgA结合单元可以是单特异性的(例如,AA),并且不相同的抗原结合结构域可以是经修饰的J链的一部分。

[0177] 经修饰的J链

[0178] 在某些方面,本文提供的HIV结合分子可以是多特异性的(例如,双特异性的),引入了经修饰的J链。如本文和在PCT公开号W0 2015/153912中所提供,经修饰的J链可以含有异源性部分,例如,异源多肽,例如,其它所需结合结构域,其可以包括,例如,能够特异性地结合靶标的多肽结合结构域。结合结合与可以是,例如,抗体或其抗原结合片段、抗体-药物偶联物或其抗体结合片段、或抗体样分子。可以通过适当地选择添加的位置和类型(例如,直接或间接融合、化学链接等)将多肽结合结构域引入J链。

[0179] 在一些实施方式中,经修饰的J链可以含有结合结构域,其可包括但不限于能够特异性结合靶标抗原的多肽。在某些方面,与经修饰的J链相关联的结合结构域可以是抗体或其抗原结合片段,包括单特异性、双特异性和多特异性抗体或抗体片段。抗体片段可以是,但不限于Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv、(scFv)₂片段、单链抗体分子、单一结构域抗体,例如,骆驼VHH抗体、微抗体(minibody)、或由抗体片段形成的多特异性抗体。在某些方面,抗体片段是scFv。

[0180] 在另一方面,结合结构域可以是抗体样分子,例如,人结构域抗体(dAb)、双亲和力再靶向(Dual-Affinity Re-Targeting, DART)分子、双抗体、双-双抗体、双可变区结构域抗体、堆叠可变结构域抗体(Stacked Variable Domain antibody)、小模块免疫药物(SMIP)、代理链(Surrobody)、链交换工程改造结构域(SEED)体、或TandAb。

[0181] 可以在任何位置将结合结构域引入天然J链序列,该位置可让结合结构域与其结合靶标结合,而不影响受体IgM或IgA分子与一个或多个结合靶标的结合,或J链有效地结合IgA二聚体或IgM五聚体的能力。在某些方面,可以将结合结构域插入在或靠近C末端、在或靠近成熟的N末端(即,信号肽裂解后,SEQ ID NO:2的氨基酸编号23)、或在一个根据J链的三维结构可及的内部位置。在某些方面,可以将结合结构域引入天然序列J链,其不具有来自SEQ ID NO:2的人J链的C末端的约10个残基或不具有来自SEQ ID NO:2的人J链的成熟N末端的约10个氨基酸残基。在另一方面中,结合结构域可被引入SEQ ID NO:2的天然序列人J链,位于SEQ ID NO:2的半胱氨酸残基114和123之间,或在另一天然序列J链的等同的位置。在另一方面,可以在或接近糖基化位点将结合结构域引入天然序列J链,例如SEQ ID NO:2的J链。在某些方面,可以将结合结构域引入离C末端10个氨基酸残基之内的SEQ ID NO:2的天然序列人J链。

[0182] 可以通过与或不与肽接头直接或间接融合实现引入,即,通过将J链和结合结构域以它们的编码氨基酸序列的框内组合的形式组合成一个多肽链实现组合。如果使用肽接头(间接融合),其长度可以是大约1到50、或大约1到40、或大约1到30、或大约1到20、或大约1到10、或大约1到5、或大约10到20个氨基酸,并且可以存在一个或两个可以引入J链序列的结合结构域尾端。在某些方面,肽接头可以是约1至100个氨基酸的长度。在某些方面中,肽接头长度为5、10、15或20个氨基酸。

[0183] 在某些方面,成熟的经修饰的J链含有X[L_n]J或J[L_n]X,其中J是天然J链或其功能性片段,例如,天然人J链(SEQ ID NO:2的氨基酸23至159),X是结合结构域,并且[L_n]是由n个氨基酸组成的接头序列,其中n是正整数,例如,1至100、1至50或1至25的正整数。在某些

方面, $n=5, 10, 15$ 或 20 。在某些方面, L_n 可以由 GGGGS (L_5 , SEQ ID NO:101)、GGGSGGGGS (L_{10} , SEQ ID NO:102)、GGGSGGGSGGGGS (L_{15} , SEQ ID NO:103) 或 GGGSGGGSGGGSGGGGS (L_{20} , SEQ ID NO:104) 组成。在某些方面, X 可以含有抗-CD3 结合结构域, 例如, 抗-CD3ScFv。在某些方面, X 包括或由 SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106 或 SEQ ID NO:107 组成。

[0184] 也有可能将超过一个异源多肽, 例如, 超过一个结合结构域引入 J 链。

[0185] 经修饰的 J 链可由已知的重组 DNA 技术通过在合适的原核生物或真核宿主生物中表达编码经修饰 J 链的核酸产生。

[0186] 经修饰的 J 链可以与受体 IgM 或 IgA 结合分子的重链和轻链共同表达。在经修饰的 J 链纳入之前, 受体结合分子可以是单特异性、双特异性或多特异性, 例如, 单特异性、双特异性、或多特异性 IgA 和 IgM 抗体。双特异性和多特异性 IgA 和 IgM 结合分子 (包括抗体) 在例如 PCT 公布号 2015/053887 和 PCT 公布号 2015/120474 中描述, 其均通过引用全文纳入本文。

[0187] 在某些方面, 本文所述抗-HIV IgM 或 IgA 结合分子可以包括对免疫效应细胞, 如 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、或嗜中性粒细胞具有结合特异性的经修饰的 J 链。在某些方面, 效应细胞是 T 细胞并且结合靶标是 CD3 (讨论如下), 或 CD8。通过激活和重定向效应细胞 (例如, 效应 T 细胞 (T 细胞依赖性杀伤或 TDCC)) 或 NK 细胞至在它们表面上表达 HIV 抗原 (例如, HIV 纤突糖蛋白) 的感染的细胞, 包括储库细胞, 本文提供的含有效应细胞引导的经修饰的 J 链的双特异性抗-HIV IgM 或 IgA 结合分子, 可以产生针对靶标的增强的免疫应答, 该应答包括, 例如, 补体介导的细胞毒性、抗体依赖性细胞毒性 (ADCC)、TDCC、和/或 NK 细胞介导的杀伤, 从而进一步增强其功效和效力。在某些方面, 本文提供的含有经修饰的 J 链的双特异性抗-HIV IgM 或 IgA 结合分子可用于由 HIV 病毒感染所引起或加重的疾病或病症的治疗, 和/或引导 HIV 中和, 和/或清除或杀伤 HIV 感染的细胞, 如储库细胞。

[0188] 在 T 细胞的情况中, 分化体 3 (CD3) 的簇是多聚化蛋白质复合物, 一度被称作 T3 复合物, 并且由四个独特的多肽链 ($\epsilon, \gamma, \delta, \zeta$) 组成, 其组装并作为三对二聚体 ($\epsilon\gamma, \epsilon\delta, \zeta\zeta$) 发挥功能。CD3 复合物作为 T 细胞共受体与 T 细胞受体 (TCR) 非共价地相关联。该 CD3 复合物的组分, 尤其是 CD3 ϵ , 可以是本文提供的双特异性 IgM 或 IgA 结合分子的经修饰的 J 链的靶标。

[0189] 在某些方面, 双特异性抗-HIV x 抗-CD3 IgM 或 IgA 结合分子通过抗体结合结构域结合 HIV 感染的细胞或 HIV 病毒颗粒, 而 J 链经修饰以结合 CD3, 例如, CD3 ϵ 。

[0190] 在某些方面, 本文提供的经修饰的 J 链的抗-CD3 结合结构域是 scFv。抗 CD3scFv 可直接地或利用引入 scFv 和 J 链序列之间的合成接头 (例如, GGGGS (L_5 , SEQ ID NO:101)、GGGSGGGGS (L_{10} , SEQ ID NO:102)、GGGSGGGSGGGGS (L_{15} , SEQ ID NO:103) 或 GGGSGGGSGGGSGGGGS (L_{20} , SEQ ID NO:104)) 间接地融合在 J 链的 N 末端处或附近, 或在 J 链的 C 末端处或附近。合适包含在本文所提供的经修饰的 J 链的抗-CD3 结合结构域包括但不限于, 含有氨基酸序列 SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107 的 ScFv 抗原结合结构域, 如表 2 所示。

[0191] 表 2: 示例性的 CD3 异源性结合结构域

[0192]

SEQ ID			
NO	来源	结合	序列
105	Kung, P.C., 等 (1979) Science, 206, 347-349	CD3ε	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTM HWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKA TLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDH YSLDYWGQGTTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIV LTQSPAISASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQK SGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTI SGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK
106	美国专利号 5,834,597	CD3ε	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTM HWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDK ATLTADKSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARSAYY DYDGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSYMNWY QQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPFTFGGGTKLEIK
107	Beverley, P. C. 和 Callard, R. E. (1981) Eur. J. Immunol. 11, 329-334	CD3ε	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYTMN WVRQAPGKGLEWVALINPYKGVTTYADSVKGRFT ISVDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSQGYG DSDWYFDVWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIRNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFSGSGSGTDY TLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK
112	GenBank: ABQ52435.1	CD16	EVQLVESGGELVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYNMG WFRRAPGKEREFVASITWSGRDTFYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLMSSSLKPEDTAVYYCAANPWPVA APRSGTYWGQGTQVTVSS

[0193] 在某些方面,经修饰的J链含有通过接头(例如,GGGGS(L₅,SEQ ID NO:101)、GGGGSGGGGS(L₁₀,SEQ ID NO:102)、GGGGSGGGSGGGGS(L₁₅,SEQ ID NO:103)或GGGGSGGGSGGGSGGGGS(L₂₀,SEQ ID NO:104))融合到人J链的N末端的成熟的scFv氨基酸序列SEQ ID NO:105,这里经修饰的J链被称为OL_nJ,其中n=5、10、15或20。OL_nJ可以还包括信号肽,以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,成熟的经修饰的J链含有通过氨基酸接头(例如,GGGGS(L₅,SEQ ID NO:101)、GGGGSGGGGS(L₁₀,SEQ ID NO:102)、GGGGSGGGSGGGGS(L₁₅,SEQ ID NO:103)或GGGGSGGGSGGGSGGGGS(L₂₀,SEQ ID NO:104))融合到人J链的C末端的scFv氨基酸序列SEQ ID NO:105,这里经修饰的J链被称为JL_nO,其中n=5、10、15或20。JL_nO可以还包括信号肽,例如,SEQ ID NO:2的氨基酸1至22,用以促进转运

以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,可以使用其它的信号肽。选择和采用合适的信号肽以促进经修饰的J链的表达、分泌、和将其纳入本文所提供的抗-HIV IgM或IgA结合分子是在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0194] 在某些方面,经修饰的J链含有通过接头(例如,GGGGS(L₅,SEQ ID NO:101)、GGGSGGGGS(L₁₀,SEQ ID NO:102)、GGGSGGGSGGGGS(L₁₅,SEQ ID NO:103)或GGGSGGGSGGGSGGGGS(L₂₀,SEQ ID NO:104))融合到人J链的N末端的成熟的scFv氨基酸序列SEQ ID NO:106,这里经修饰的J链被称为VL_nJ,其中n=5、10、15或20。VL_nJ可以还包括信号肽,用以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,成熟的经修饰的J链含有通过氨基酸接头(例如,GGGGS(L₅,SEQ ID NO:101)、GGGSGGGGS(L₁₀,SEQ ID NO:102)、GGGSGGGSGGGGS(L₁₅,SEQ ID NO:103)或GGGSGGGSGGGSGGGGS(L₂₀,SEQ ID NO:104))融合到人J链的C末端的scFv氨基酸序列SEQ ID NO:106,这里经修饰的J链被称为JL_nV,其中n=5、10、15或20。JL_nV可以还包括信号肽,例如,SEQ ID NO:2的氨基酸1至22,用以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,可以使用其它的信号肽。选择和采用合适的信号肽以促进经修饰的J链的表达、分泌、和将其纳入本文所提供的抗-HIV IgM或IgA结合分子是在本领域普通技术人员的能力范围内。示例性的经修饰的J链包括但不限于,V5J(SEQ ID NO:108)、V10J(SEQ ID NO:109)、V15J(SEQ ID NO:110)或V20J(SEQ ID NO:111)。对于各序列,成熟的抗-CD3ScFv序列带有单下划线,而成熟的成人J链序列以斜体示出。在某些方面,经修饰的J链包括SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111或其组合。

[0195] V5J

[0196] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKA
TLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
YCQQWSSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSQEDERIVLDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRIIVPLNNRENI
SDPTSPLRTRFVYHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMVE
TALTPDACYPD(SEQ ID NO:108) .

[0197] V10J

[0198] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKA
TLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
YCQQWSSNPPTFGGGTKLEIKGGGSGGGGSQEDERIVLDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRIIVPLN
NRENISDPTSPLRTRFVYHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGE
TKMVETALTPDACYPD(SEQ ID NO:109) .

[0199] V15J的J链序列

[0200] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKA
TLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
YCQQWSSNPPTFGGGTKLEIKGGGSGGGSGGGGSQEDERIVLDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRI
IVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPL

VYGGGETKMOVETALTPDACYPD (SEQ ID NO:110) .

[0201] V20J的J链序列

[0202] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKA
TLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS
SLSASVGRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLGASVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY
YCQQWSSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQEDERIVLVNCKCARITSRIRRSSEDPNEDIVE
RNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYT
AVVPLVYGGGETKMOVETALTPDACYPD (SEQ ID NO:111) .

[0203] 在某些方面,经修饰的J链含有通过接头(例如,GGGGS (L_5 , SEQ ID NO:101)、GGGGS GGGGS (L_{10} , SEQ ID NO:102)、GGGGS GGGGS GGGGS (L_{15} , SEQ ID NO:103)或GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (L_{20} , SEQ ID NO:104))融合到人J链的N末端的成熟的scFv氨基酸序列SEQ ID NO:107,这里经修饰的J链被称为 UL_nJ ,其中 $n=5、10、15$ 或 20 。 UL_nJ 可以还包括信号肽,用以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,成熟的经修饰的J链含有通过接头(例如,GGGGS (L_5 , SEQ ID NO:101)、GGGGS GGGGS (L_{10} , SEQ ID NO:102)、GGGGS GGGGS GGGGS (L_{15} , SEQ ID NO:103)或GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (L_{20} , SEQ ID NO:104))融合到人J链的C末端的scFv氨基酸序列SEQ ID NO:107,这里经修饰的J链被称为 JL_nU ,其中 $n=5、10、15$ 或 20 。 JL_nU 可以还包括信号肽,例如,SEQ ID NO:2的氨基酸1至22,用以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,可以使用其它的信号肽。选择和采用合适的信号肽以促进经修饰的J链的表达、分泌、和将其纳入本文所提供的抗-HIV IgM或IgA结合分子是在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0204] 本领域普通技术人员将能够容易地根据本文所描述内容对J链做出其它修饰。

[0205] 在某些方面,如上文所述,与本文所提供的二聚化或五聚化HIV结合分子相关联的经修饰的J链可以含有结合效应细胞(例如,T细胞、NK细胞或巨噬细胞)的抗原结合结构域。在某些方面,效应细胞是表达CD3、CD8或其组合的T细胞,例如,细胞毒性T细胞。根据这个方面,J链可以通过共价连接CD3 (CD3 ϵ)结合结构域或CD8结合结构域进行修饰。在该结构中,本文所提供的二聚化或五聚化结合分子具有对于靶标HIV抗原,例如,HIV纤突蛋白的结合特异性,而通过CD3结合或CD8结合的T细胞对于J链拴系能够递送细胞毒性效力。共价连接至J链或其变体的CD3结合结构域或CD8结合结构域可以,例如,是抗-CD3抗体的单链Fv(scFv)、或天然产生的仅含重链的抗体,例如,骆驼科的(骆驼、无峰驼、羊驼),或软骨鱼类(鲨鱼、鳐鱼)的单链抗体,支架(scaffold),例如,具有CD3结合特异性的纤连蛋白(例如,纤连蛋白III)。

[0206] 在另一方面,效应细胞是自然杀伤(NK)细胞。NK细胞是先天免疫的重要组成部分,并且凭借其释放细胞因子和介导针对肿瘤细胞和病毒感染细胞的细胞裂解活性的能力在宿主防御中起关键作用。NK细胞抗原包括但不限于CD16、CD32a、CD56、CD57、CD64、CD117(或c-kit)、粘附分子,包括淋巴细胞相关分子-2(LFA-2或CD2)、LFA-3(CD58)和LFA-1(CD11a/CD18)。根据这个方面,J链可以,例如,通过共价连接CD16结合结构域进行修饰。在该结构中,本文所提供的二聚化或五聚化结合分子特异性地结合靶标HIV抗原,例如,HIV纤突蛋白,而对于J链的NK细胞拴系能够递送细胞毒性效力。共价连接J链或其变体的CD16结合结构域可以,例如,是抗-CD16抗体的单链Fv(scFv)、或天然产生的仅含重链抗体(VHH),例如,

骆驼科的(骆驼、无峰驼、羊驼)或软骨鱼类(鲨鱼、鳐鱼)的单链抗体,支架(scaffold),例如,具有CD16结合特异性的纤连蛋白(例如,纤连蛋白III)。

[0207] 在某些方面,经修饰的J链含有通过接头(例如,GGGGS(L₅,SEQ ID NO:101)、GGGSGGGGS(L₁₀,SEQ ID NO:102)、GGGSGGGSGGGGS(L₁₅,SEQ ID NO:103)或GGGSGGGSGGGSGGGGS(L₂₀,SEQ ID NO:104))融合到人J链的N末端的成熟的VHH氨基酸序列SEQ ID NO:112(表2),这里经修饰的J链被称为CD16L_nJ,其中n=5、10、15或20。CD16L_nJ可以还包括信号肽,用以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。根据这个方法的示例性的经修饰的J链可以包括氨基酸序列SEQ ID NO:125,具体在实施例1中描述。在某些方面,成熟的经修饰的J链含有通过氨基酸接头(例如,GGGGS(L₅,SEQ ID NO:101)、GGGSGGGGS(L₁₀,SEQ ID NO:102)、GGGSGGGSGGGGS(L₁₅,SEQ ID NO:103)或GGGSGGGSGGGSGGGGS(L₂₀,SEQ ID NO:104))融合到人J链的C末端的VHH氨基酸序列SEQ ID NO:112,这里经修饰的J链被称为JL_nCD16,其中n=5、10、15或20。JL_nCD16可以还包括信号肽,例如,SEQ ID NO:2的氨基酸1至22,用以促进转运以及组装成IgM或IgA结合分子。在某些方面,可以使用其它的信号肽。选择和采用合适的信号肽以促进经修饰的J链的表达、分泌、和将其纳入本文所提供的抗-HIV IgM或IgA结合分子是在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0208] 在另一方面,效应细胞是自然杀伤巨噬细胞。根据这个方面,J链可以,例如,通过共价连接CD14结合结构域进行修饰。在该结构中,本文所提供的二聚化或五聚化结合分子具有对于靶标HIV抗原,例如,HIV纤突蛋白的结合特异性,而对于J链的巨噬细胞拴系能够递送细胞毒性效力。共价连接J链或其变体的CD14结合结构域可以,例如,是抗-CD14抗体的单链Fv(scFv)、或天然产生的仅含重链抗体,例如,骆驼科的(骆驼、无峰驼、羊驼)或软骨鱼类(鲨鱼、鳐鱼)的单链抗体,支架(scaffold),例如,具有CD14结合特异性的纤连蛋白(例如,纤连蛋白III)。

[0209] 在另一方面,效应细胞是嗜中性粒细胞。根据这个方面,J链可以,例如,通过共价连接CD16b或CD177结合结构域进行修饰。在该结构中,本文所提供的二聚化或五聚化结合分子具有针对靶标HIV抗原,例如,HIV纤突蛋白的结合特异性,而对于J链的嗜中性粒细胞的拴系能够递送细胞毒性效力。共价连接至J链或其变体的CD16b或CD177结合结构域可以,例如,是抗-CD16b或抗-CD177抗体的单链Fv(scFv)、或天然产生的仅含重链的抗体,例如,骆驼科的(骆驼、无峰驼、羊驼)或软骨鱼类(鲨鱼、鳐鱼)的单链抗体,支架(scaffold),例如,具有CD16b或CD177结合特异性的纤连蛋白(例如,纤连蛋白III)。

[0210] 工程改造的HIV抗原结合结构域

[0211] 在某些方面,本文提供的HIV抗原结合结构域可以包括多达六个免疫球蛋白互补决定区HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、或至少六个CDR与表3中所列HIV mAb的对应的CDR相关,或在一些实施方式中相同,或除了一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个单一氨基酸取代以外其它相同。

[0212] 用于将克隆的可变区遗传工程改造成为免疫球蛋白结构域,并且表达和纯化所述构建体的方法是公开的并且处于本领域技术人员的能力范围内。(参见例如,Wu等,MAbs,1:339-47,2009,和Wu等,Nat.Biotechnol.,25:1290-7,2007)。

[0213] 编码组合以形成针对HIV表位具有特异性的抗体的成熟VH和VL结构域的示例性肽

序列在表3中列出。这些序列或其变体、片段、或衍生物可以经工程改造成标准的五聚化或六聚化IgM结构,如上所解释,或IgA结构。

[0214]

表 3: 结合 HIV 的示例性单克隆抗体

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
Wu 等, <i>Science</i> , 329(5993):856-861, 2010; WO 2011/038290; USPN 8,637,036	CD4bs	5	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRAS GYEFIDCTLNWIRLAPGKRPEWMGW LKPRGGAVNYARPLQGRVTMTTRDVY SDTAFLELRSLTVDDTAVYFCYTRGKN CDYNWDFEHWGRGTPVIVSS	6	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIIISRTS QYGLAWYQQRPGQAPRLVIYSG STRAAGIPDRFSGSRWGPDPYNLTI SNLESGDFGVYCYCQYVEFFGQGT KVQVDIKR
		7	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRAS GYEFIDCTLNWVRLAPGRRPEWMGW LKPRGGAVNYARPLQGRVTMTTRDVY SDTAFLELRSLTADDTAVYCYCTRGKN CDYNWDFEHWGRGTPVTVSS	8	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIIISRTS QYGLAWYQQRPGQAPRLVIYSG STRAAGIPDRFSGSRWGPDPYNLTI RNLESGDFGLYYCQYVEFFGQGT KVQVDIKR
		9	QVQLVQSGAVIKTPGSSVKISCRASGY NFRDYSIHVWVRLIPDKGFIEWIGWKPL WGAVSARQLQGRVSMTRQLSQDQPD DPDWGVAYMEFSGLTADTAIEYFCV RRGSCDYCGDFPWQYWGQGTVVVV SS	10	EIVLTQSPGILSLSPGETATLFCKA SQGGNAMTWYQKRRGQVPRLLI YDTSRRASGVDPDRFVSGSGGTD FLTINKLDREDFAVYYCQYVEFFG LGSELEVHR
		11	QVQLVQSGSGVKKPGASVRVSCWTS EDIFERTELIHWVRQAPGQGLEWIGW VKTVTGAVNFGSPDFRQRVSLTRDRD LFTAHMDIRGLTQGDATYFCARQKF YTGQGQWYFDLWGRGTLIVVSS	12	EIVLTQSPGTLSLSPGETASLSCTA ASYGHMTWYQKKPGQPPKLLIFA TSKRASGIPDRFSGSQFGKQYTLT ITRMEPEDFARYYCQQLLEFFGQG TRLEIR
Wu 等., <i>Science</i> , 333(6049):1593-1602, 2011	CD4bs	13	QVQLVQSGSGVKKPGASVRVSCWTS EDIFERTELIHWVRQAPGQGLEWIGW VKTVTGAVNFGSPNFRHRVSLTRDRD LFTAHMDIRGLTQGDATYFCARQKF ERGGQWYFDLWGRGTLIVVSS	14	EIVLTQSPGTLSLSPGETASLSCTA ASYGHMTWYQKKPGQPPKLLIFA TSKRASGIPDRFSGSQFGKQYTLT ITRMEPEDFAGYYCQYVEFFGQG TRLEIR
		15	QVQLVQSGAAVRKPGASVTVSCKFA EDDDYSPYWNPAPEHFIHFLRQAPG QQLEWLAWMNPNTNGAVNYAWYLN	16	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQ ASRGIGKDLNWWYQQKAGKAPKL LVSDASTLEGVPSRFSGSGFHQ

[0215]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
			GRVTATDRSMTTAFLEVKSLRSDDT AVYYCARAAQKGRSEWAYAHWGQG TPVVVSS		NFSLTISSLQAEDVATYFCQQYET FGQGTKVDIK
	CD4bs	17	QVQLVQSGAAVRKPGASVTVSCKFA EDDDYSPHWVNPAPPEHYIHFLRQAPG QQLEWLAWMNPTNGAVNYAWQLH GRLTATRDGSMTTAFLEVRSLSDDT AVYYCARAAQKGRSEWAYAHWGQG TPVAVSS	18	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITITCQ ASRGIGKDLNWYQQKPGKAPKL LVSDASILEGGVPSRFSGSGFHQN FSLTISSLQPEDVATYFCQQYETF GQGTKVDIK
	CD4bs	19	QVQLVQSGAAVRKPGASVTVSCKFA EDDDYSPHWVNPAPPEHYIHFLRQAPG QQLEWLAWMNPTNGAVNYAWQLQ GRVTVTRDRSQTTAFLEVKNLRSDDT AVYYCARAAQKGRSEWAYAHWGQG TPVVISA	20	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITITCQ ASRGIGKDLNWYQQKPGKAPKL LVSDASILEGGVPSRFSGSGFHQN FSLTISSLQAEDVATYFCQQYETF GQGTKVDIK
	CD4bs	21	QVQLVQSGAAVRKPGASISVSCKFAD ADDYSPHWVNPAPPEHYIHFLRQAPG QQLEWLAWMNPTNGAVNYAWYLN GRVTATDRSMTTAFLEVRSLSDDT AVYYCARAAQKGRSEWAYAHWGQG TPVVVSS	22	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITITCQ ASRGIGKDLNWYQQKGRGRAPRL LVSDASVLEGGVPSRFSGSGFHQ NFSLTISTLQPEDVATYFCQQYET FGQGTKVDIK
	CD4bs	23	QVQLVQSGAAVRKPGASVTVSCKFA EDDDYSPHWVNPAPPEHYIHFLRQAP GQLEWLAWMNPTNGAVNYAWQL NGRLTATRDTSMTTAFLEVKSLRSDD TAVYYCARAAQKGRSEWAYAHWGQ GTPVVVSS	24	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITITCQ ASRGIGKDLNWYQQKAGKAPKL LVSDASILEGGVPSRFSGSGFHQN FSLTISSLQPEDVATYFCQQYETF GQGTKVDIK
Lehman 等, <i>Science</i> , 326(5950):285- 289, 2009	V1/V2	25	QRLVESGGGVVQPGSSRLSCAASGF DFSRLQGMHVVVRQAPGQGLEWVAFIK YDGSEKHYHADSVWGRLSISRDNSKDT LYLQMNSLRVEDTATYFCVREAGGP DYRNGYNYYDFYDGYNYNYHYMDV WGKGTTVTVSS	26	QSALTQPASVSGSPGQSITISCNCT SNDVGGYVESVSWYQQHPGKAPK VVIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEGDYCYCKSL TSTRRRVFGTGTCLTVL

[0216]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
Scheid 等, <i>Science</i> , 333(6049):1633 -1637, 2011	V1/V2	27	QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASG FTFHKYGMMHWVRQAPGKGLEWVALI SDDGMRKYHSDSMWGRVTSRDNSK NTLYLQFSSLKVEDTAMFFCAREAGG PIWHDDVKYYDFENDGGYNYHYMDV WGKGTITVTVSS	28	QSALTQPASVSGSPGQTITISCNG TSSDVGGFDSVSWYQQSPGKAPK VMVFDVSHRPSGHSNRFSGSKSG NTASLTISGLHIEDEGDFYCSSLT DRSHRIFGGGKVTVL
	CD4bs	29	QVQLQSGAAVTKPGASVRVSCASG YNIRDYFIHWWRQAPGGQLQWVGWI NPKTGQPNPRQFQGRVSLTRHASW DFDTFSFYMDLALRSDDTA VYFCAR QRSDYWDFDVWGSQTQVTVSSASTK GP	30	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQ ANGYLNWYQRRRGKAPKLLIYD GSKLGRGVPSRFSGRRWGQEYNL TINNLQPEDVATYFCQVYEFVPG TRLDLKRTVAAP
	CD4bs	31	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRAS GYEFLNCPINWIRLAPGRPEWVGWL KPRGGAVNYARKFQGRV/TMTRDVYS DTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYC TARDYYNWD FEHWGRGAPVTVSSAS TKGPSV	32	EIVLTQSPATLSLSPGETAISCRTS QSGSLAWYQRRPGQAPRLVIYSG STRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSI SNLESGDFGVYCCQYEFFGQGT KVQVDIKRTVAAP
	其它	33	QIHLVQSGTEVKKPGSSVTVSCKAYG VNTFGLYAVNWVRQAPGQSLEYIGQI WRWKSSASHHFRGVLISAVDLTGSS PPISSLEIKNLTSDDTA VYFCTTTSTYD KWSGLHHDGVMAFSSWGQGTLSVS AASKGPSVF	34	DIQMTQSPSTLSASIGDVTVRISCR SQSITGNWVAWYQRRPGKAPRL LIYRGAALLGGVPSRFSGSAAGT DFTLTIGNLQAEDEFGTFYCCQYD TYPGTFGQGTKEVEKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGT
	CD4bs	35	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCASG YKISDHFHWWVRQAPGQGLQWVGWI NPKTGQPNPRQFQGRVSLTRQASW DFDTYSFYMDLKA VRSDDTAIYFCAR QRSDFWDFDVWGSQTQVTVSSASTK GPSX	36	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQ ANGYLNWYQRRRGKAPKLLIYD GSKLGRGVPARFSGRRWGQEYN LTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVP GTRLDLKRVTAA
	CD4bs	37	SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQAS GYTFNTYILHWWRQAPGQGLEWVG LIKPVFGAVNYARQFQGRVSLTRDIYR	38	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVINCQ AGQGIGSSLNWYQKPGRAPKLL VHGASNLQRGVPSRFSGSGFHTT

[0217]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
			EIAFLDLSGLRSDDTAVYYCARDSE DDLKWHLHPWGQGTQVIVSPASTKG P		FTLTISLQPDVVATYFCVAFQWF GPGTKVDIKRT
Walker 等, <i>Nature</i> , 477(7365):466- 70, 2011	V3 聚糖	39	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSG ASISDSYWSWIRSPGKGLEWIGYVH KSGDNTNPSLKS RVNLSLDTSKNQV SLSLVAATAADSGKYVCARTLHGRRI YGIVAFNEWFTYFYMDVWGNGTQVT VSS	40	SDISVAPGETARISCGEKSLSGSA VQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRP SGIPERFSGSPDSPFGTTATLTITS VEAGDEADYYCHIWDSRVPTKW VFEGGTTLTVL
	V3 聚糖	41	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSG TLVRDNYWSWIRPLGKQPEWIGYV HDSGDTNYPNPSLKS RVHLSLDSKKNL VSLRLTGVTAAADSAIYCATTKHGR IYGVVAFKEWFTYFYMDVWVGKGT TVSS	42	TFVSVAPGQTARITCGEESLSGSR VIWYQQRPGQAPSLIYNNNDP GIPDRFSGSPGTFGTATLTITSV EAGDEADYYCHIWDSRVPTNWV FEGGTTLIVL
	V3 聚糖	43	QLHLQESGPGLVKPPELTLTLCSVSGA SINDAYWSWIRSPGKRPEWVGYYVH HSGDNTNYPNPSLKR RVTFSLDTAKNEV SLKLVDLTAADSAIYFCARALHGRRI YGIVALGELFTYFYMDVWVGKGTAVT VSS	44	SSMSVSPGETAKISCGESIGSRA VQWYQKPGQPPSLIYNNQDRP AGVPERFSASPDPRPGTTATLTIT NVDAEDEADYYCHIIDARGGTN WVFDRTTLTVL
	V3 聚糖	45	QSGLQESGPRLVEASETLTLTLCSVSGE STGACTYFWGWVRQAPGKGLEWIGS LSHCQSFWSGSGWTFHNP SLKSRLTISL DTPKNQVFLKLTSLTAADTAIYCAR FDGEVLVYNHWPKPAWVDLWGRGIP VTVTVSS	46	QSALTQPPSASGSPGQSIITISCN ATNFVSWYQQFPDKAPKLIIFGV DKRPPGVPDFRSGSRSGTTASLT SRLQTDDEAVYCYGSLVGNWDV IFGGGTTLTVL
	V3 聚糖	47	QPQLQESGPGLVEASETLTLTLCTVSGD STAAACDYFWGWVRQPPGKGLEWIGG LSHCAGYYNTGWTFHNP SLKSRLTIS LDTPKNQVFLKLTSLTAADTAIYCA RFDGEVLVYHWDWPKPAWVDLWGRG TLVTVTVSS	48	QSALTQPPSASGSPGQSIISICTGT SNRFVSWYQQHPGKAPKLVYGV NKRPSGVPDFRSGSKSGNTASLT VSGLTDDDEAVYCYGSLVGNWD VIFGGGTTLTVL

[0218]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
	V3 聚糖	49	QPQLQESGPGLVASEETLSLTCTVSGD STGRCNFYFWGVVRQPPGKGLEWIGS LSHCRSYNTDWTYHNPSLKSRLTSL DTPKNQVFLRLTSVTAADTATYYCAR FGGEVLVYRDWPKPAWVDLWGRGT LVTVSS	50	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGT SNNFVSWYQQYPGKAPKLVYEV NKRPSGVPDFSGSKSGSTASLTV SGLQADDEGVYCCSSLVGNWDV IFGGGTKLTVL
	V3 聚糖	51	QPQLQESGPTLVEASEETLSLTCAVSGD STAACNSFWGVVRQPPGKGLEWVGS LSHCASYNRRGWTYHNPSLKSRLTL ALDTPKNLVFLKLSVTAADTATYYC ARFGGEVLRYTDWPKPAWVDLWGR GTLVTVSS	52	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGT SNNFVSWYQQHAGKAPKLVYD VNKRPSGVPDFSGSKSGNTASL TVSGLQTDDEAVYYCGSLVGNW DVIFGGGTKLTVL
	V3 聚糖	53	QVQLQESGPGLVKPAETLSLTCSVSG ESINTGHYYWGWVVRQVPGKGLEWIG HHYTTAVLHNPSLKSRLTIKIYTLRN QITLRLSNVTAADTAVYHCVRSGGDI LYYIEWQKPHWFSPWGPVHVTVSS	54	QSALTQPPSASGSLGQSVTISCNG TSSDIGGNFVSWYQQFPGRAPR LIIFEVNKRPSGVPDFSGSKSGNS ASLTVSGLQSDDEGQYFCSSLFG RWDVVFVGGGTKLTVL
	V3 聚糖	55	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG DSINTGHYYWGWVVRQVPGKGPFWIA HHYNTAVLHNPAKLSRVTISIFTLKN LITLSLNVTAADTAVYFCVRSGGDIL YYIEWQKPHWFYFPWGPVILVTVSS	56	QSALTQPPSASGSLGQSLTISCSTGT GSDIGSNFVSWYQQFPGRAPNL IIFEVNRRRSGVPDRFSGSKSGNT ASLTVSGLRSEDEAEYFCSSLSGR WDIVFGGGTKVTVL
	V3 聚糖	57	QLQMQUESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG DSIRGGEWGDYHWGWVVRHSAGK GLEWIGSIHWRTTHYKESLRRRVSM SIDTSRNWFSLRLASVTAADTAVYFC ARHRHHDVFMVLVPIAGWFDVWGPV QVTVSS	58	EIVMTQSPDTLSVSPGETVTLSCR ASQINKNLAWYQYKPGQSPRL VIFETYSKIAAFPAFVASGSGTEF TLTINMQSEDVAVYYCQYEE WPRTFGQGTGVKVDIK
	V1/V2	59	QVQLVQSGPEVKKPKGSSVKVSCKASG NTFSKYDVHWVRQATGQGLEWVGV MSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTSA STAYMELRGLTSDDTAIYYCTRGSKH RLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEF	60	DTVVTQSPSLPVTPEAAASMSCS STQSLRHSNGANYLAWYQHKPG QSPRLRLGSRASGVPDFRSGS GSGTHFTLKISRVEAEDAIIYC MQGLNRPWTFGKGTLEIK

[0219]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
	V1/V2	61	LDVWGHGTA VTVSS QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG NTFSKYDVHWVRQATGQGLEWVVGW MSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTS STAYMELRGLTSDDTAIYCYCTRGSKH RLRDYVLYDDYGLINYQEWN DYLEF LDVWGHGTA VTVSS	62	DTVVTQSPSLSPVTPGEAASMSC TSTQSLRHNSGANYLAWYQHHP GQSPRLIRLGSQRA SGVPDRFSG SGSGTHFTLKISRVEPEDAAIYYC MQGLNRPWTFGKGTKLEIK
	V1/V2	63	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GNTRKYDVHWVRQATGQGLEWVG WMSHEGDKTESAQRFKGRVSFTRDN SASTAYIELRGLTSDDTAIYCYCTGGSK HRLRDYVLYDDYGLINQEQWNDYLE FLDVWGHGTA VTVSS	64	DTVVTQSPSLSPVTPGEAASMSC TSTQSLRHNSGANYLAWYQHHP GQSPRLIRLGSQRA SGVPDRFSG SGSGTHFTLKISRVEADDAIYYC MQGLNRPWTFGKGTKLEIK
	V1/V2	65	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GNSFSNHDVHWVRQATGQGLEWVG WMSHEGDKTGLAQKFQGRVTITRDS GASTVYMELRGLTADDTAIYCYCLTGS KHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLA TLDVWGHGTA VTVSS	66	EVVITQSPFLPVTPGEAASLCK CSHSLQHSHTGANYLAWYLRPG QTPRLIHLATHRASGV PDRFSGS GSGTDFTLKISRVEDDVGTYCYC MQGLHSPWTFGQGKTKEIK
	V1/V2	67	QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASG NTFSKYDVHWVRQATGQGLEWVVGW ISHERDKTESAQRFKGRVTFTRDTSAT TAYMELRGLTSDDTAIYCYCTRGSKHR LRDYVLYDDYGLINYQEWN DYLEFL DVWGHGTA VTVSS	68	DTVVTQSPSLSPVTPGEAASMSCS STQSLRHNSGANYLAWYQHHPG QSPRLIRLGSQRA SGVPDRFSGS SGSGTHFTLKISRVEADAAIYYC MQGLNRPWTFGKGTKLEIK
Zhu 等, <i>J. Virol.</i> , 85(21):11401-11408, 2011	MPER	69	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSG YNFASEWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGDSDTKYSPSFQGVIIADKSINT AYLQWSSLKASDTAIYCARQNHYG SGSYFYRTAYYYAMDVWVGQGTIVT VSS	70	DIQLTQSPSSLSASLGDKVTITCR ASQHIKKYLNWYQQKPKGAPKL LIYGALNLQSGVPSRFSGRSGTD FTLTISLQPEDFATYCYCQSYST PFTFGPGTKVDIKR
Liao 等, <i>Nature</i> ,	CD4bs	71	SETLSLTCTVSGGSMGGTYWSWLRLS PGKGLEWIGYIFHTGETNYSPLKGRV	72	SYELTQPPSVSVSPGQTATITCSG ASTNVCWYQVKPGQSPPEVVFEN

[0220]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
496(7446):469-476, 2013			SISVDTSEDQFSLRLRSVTAADTAAYF CASLPRGQLVNAFYFRNWGRGSLVSV TA		YKRPSGIPDRFSGSKSGSTATLTIR GTQAIDEADYYCQVWDSFSTFVF GSGTQVTVL
Huang 等, <i>Nature</i> , 491(7424):406- 412, 2012; WO 2013/070776	MPER	73	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASG FDFDNAWMTWVRQPPGKGLWVVGRI TGPGEWSDYAAPVEGRFTISRLNSI NFLYLEMNNLRMEDSGLYFCARTGK YYDFWSGYPPGEEYFQDWGRGTLVT VSS	74	SYELTQETGVSVALGRVTITCRG DSLRSYASWYQKKGQAPILLF YGKNNRPSGVPPDRFSGSASGNRA SLTISGAQAEDDAEYCYCSSRDKS GSRLSVFGGGKLTVLX
WO 2013/086533	CD4bs	75	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASG YEFINCPINWIRLAPGKRPEWMGWM KPRGAVSYARQLQGRVTMTRDMYS ETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRKYC TARDYYNWDFEHWGQGTPTVTVSS	6	EIVLTQSPGTLSPGETAIISCRTS QYGSRAWYQQRPQAPRLVIYSG STRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTI SNLESGDFGVYCYCQYEFFGQGT KVQVDIKR
WO 2013/142324	CD4bs/bl9	77	QVQLVQPGTAMKSLGSSLTITCRVSG DDLGSFHFGTYFMWVRQAPGQGLE YMGILPSTKTPTYAHKFRGRVSISAP GVPPVLSALTNLTYYDDTATYFCARE RGRHFEPKNRDNLEGGKFFDLWGRGTF VRVSP	78	QSALTQPASVSGSPGQSINISCAG RSDRVSWYQQRPNGVPKLLMFD VYRRPSGVSDRFSGSHSGDTAFL TISGLQTEDEADYYCTSHIPYAFG AGTKVNVL
Diskin 等, <i>J. Exp. Med.</i> , 210(6):1235-12 49, 2013	CD4bs	79	XVRLSQSGGQMKKPGESMRLSRAS GYEFLNCPINWIRLAPGRRPEWMGWL KPRWGAVNYARKFQGRVTMTRDVY SDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRKY CTARDYYNWDFEHWGRGAPVTVSS	80	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTS QYGSRAWYQQRPQAPRLVIYSG STRAAGIPDRFSGSRWGDYNSI SNLESGDFGVYCYCQYEFFGQGT KVQVDIKR
Mouquet 等, <i>PNAS USA</i> , 109:E3268-E32 77, 2012	V3 聚糖	81	QVQLQESGPGLVKPSETLSVTCVSFG DSMNYYWWTWIRQSPGKGLEWIGYIS DRESATYNPSLNSRVVISRDTSKNQLS LKLNSVTPADTAVYCATARRGQRIY GVVSFGEFFYYYSMDVWVGKGTITV SS	82	SYVRPLSVALGETARISCCRQAL GSRAVQWYQHRPGQAPILLIYNN QDRPSGIPERFSGTPDINFGTRATL TISGVEAGDEADYYCHMWDSRS GFSWSFGGATRLTVLG

[0221]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
Huang, J. 等 <i>Nature</i> 515, 138-142 (2014)	gp41 和 gp120 的连续区域 的面	83	QQQLVQSGAELKKPGASVKISKCTSG YRFNHYHNWIRQTAGRGPWVMGWIS PYS GDKNLAPAFQDRVIMTTDTEVPV TSFTSTGAAYMEIRNLKFDDTGTYFC AKGLLRDGSSTWLPYLWGQGTLTV SS	84	QSVLTQSASVSGSLGQSVTISCTG PNSVCCSHKSISWYQWPPGRAPT LIYEDNERAPGISPRFSGYKSYW SAYLTISDLRPEDETTYYCCSYTH NSGCVFGTGTKVSVL
Bonsignori M, 等, J Virol. 85(19):9998-10 009 2011.	V1/N2	85	EVQLVESGANVVRPGGSLRLSCKASG FIFENFGFSWVRQAPGKGLQWVAGL NWNNGDTRYADSVKGRFRMSRDNSR NFVYLDMDKVGVDDTAFFYYCARGT DYTIDDAGIHYQGSSTFWYFDLWGR GTLVSVSS	86	EIVLAQSPGTLSPGERATLSR ASHNVHPKYFAWYQQKPGQSPR LLIYGGSTRAAAGIPGKFSGSGSGT DFLTISRVDPEDAFVYFCQQYG GSPYTFGGQGTKVEIK
	V1/N2	87	EVQLVESGGSVVRPGGSLRLSCLASG FIFENYGLTWVRQVPGKGLHWVSGM NWNNGDTRYADSVRGRFSMSRDNSN NIAYLQMNLRVEDTALYYCARGTD YTIDDDQGRFYQGSSTFWYFDWGRG TLVTVSS	88	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSR ASQNVHPRYFAWYQQKPGQSPR LLIHSGSTRAAGIADRFSGGSGM HFTLTITRVEPEDAFVYFCQQYG GSPYTFGGQGTRELR
	V1/N2	89	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASG FIFENYGLTWVRQVPGKGLHWVSGM NWNNGDTRYADSVRGRFSMSRDNSN NIAYLQMNLRVDDTALYYCARGTD YTIDDDQGIIFYKGSSTFWYFDLWGRGT LVTVSS	90	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSR ASQSVHPKYFAWYQQKPGQSPR LLIYSGSTRAAGIADRFSGGSGI HFTLTITRVEPEDAFVYFCQQYG GSPYTFGGQGTKVELR
	V1/N2	91	EVQLVESGGGLIRPGGSLRLSCKGSGF IFENFGFGWVRQGPGLGLEWVSGTN WNGGDSRYGDSVKGRFTISRDNNSNF VYLQMNSLRPEDTAIYYCARGTDYTI DDQGIRYQGSSTFWYFDVWVGRGTLV TVSS	92	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSR ASQSVHSRYFAWYQHKGPPRL LIYGGSTRATGIPNRFSAAGSGTQ FTLTNRLAEADFAVYFCQQYGR SPYTFGGQGTKVEIR
Sok, D. 等, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>		93	QVHLTQSGPEVRKPGTSVKVSCAPG NTLKTLDLHWVRSVPGQGLQWMGW ISHEGDKKVIVERFKAKVTIDWDRST	94	DFVLTQSPHSLSVTPGESASISCKS SHSLIHGDRNNYLAWYVQKPGRS PQLLIYLASSRASGVDRFSGSGS

[0222]

参考文献	结合位点	VH SEQ ID NO	VH 序列	VL SEQ ID NO	VL 序列
111:17624-17629 (2014)			NTAYLQSLTSGDTAVYYCAKGSK HRLRDYALYDDDGALNWAVDVDYL SNLEFWGQGTAVTVSS		DKDFTLKISRVEDVGTYYCMQ GRESPTWTFGQGTKVDIK
Buchacher, A., 等, AIDS Res. Hum. Retroviruses 10:359-369 (1994); WO 2011/035205	V3/聚糖	95	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSN FRISAHTMNVRRVPGGGLEWVASIS TSSTYRDYADAVKGRFTVSRDDLEDF VYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGSDR LSDNDPFDAGPGTVVTVSP	96	DIQMTQSPSTLSASVGDITITTCRA SQSIETWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASTLKTGVPSTRFSGSGSGTEFT LTISGLQFDDFATYHCQHYAGYS ATFGQGTRVEIK
Pincus SH, 等 J Immunol 170: 2236-2241(2003)	gp41 的免疫 显性区域	97	QVQLVQSGGVEFKPGGSLRLSCEASG FTFTEYYMTWVRQAPGKGLEWLAYI SKNGEYSKYPSSNGRFTISRDNAKNS VFLQLDRLSADDTAVYYCARADGLT YFSELLQYIFDLWGQGARGVTVSS	98	DIVMTQSPDSLAVSPGERATHICK SSQTLTYSSNNRHSIAWYQQRP QPPKLLLYWASMRSLGVPDRFSG SGSGTDFTLTINNLQAEDVAIYYC HQYSSHPPTFGHGTRVEIK
Moore, J.P.和 J. Sodroski J. Virology 70:1863-1872 (1996); WO 2006/044410	CD4bs	99	QVQLQESGPGLVKPSQTLSSLCTVSG GSSSSGAHYWSWIRQYPGKGLEWIGY IHYSNGTYYNPSLKSRTISQHTSENQF SLKLSNVTVAADTAIYYCARGTRLRLTL RNAFDIWGQGTMVTVSS	100	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTG TSSDVGGYNYVSWYQHHPGKAP KLIISEVNNRPSGVPDRFSGSKSG NTASLTVSGLQAEDEAEYYC TDIHNFFVFGGGTKLTVLRL

[0223] 在某些方面,本文所提供的二聚化、五聚化、或六聚化结合分子的HIV抗原结合结构域包括抗体重链可变区(VH)和抗体轻链可变区(VL),其中VH区、VL区、或VH和VL区两者都

与上表3中所引参考文献中公开的HIV单克隆抗体对应的VH或VL相关。在某些方面,相较于包含表3中所列抗体的VH和VL的IgG,本文提供的结合分子展现出较高的效力。

[0224] 在某些方面中,VH可包含与氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:99中的任意一种或多种至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的氨基酸序列。

[0225] 在某些方面中,VL可包含与氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:100中的任意一种或多种至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的氨基酸序列。

[0226] 在某些方面,VH和VL氨基酸序列可以分别含有与SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59和SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63和SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65和SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86、SEQ ID

NO:87和SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89和SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:100至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的氨基酸序列。

[0227] 在某些方面,本文所提供的二聚化、六聚化或五聚化结合分子的HIV抗原结合结构域含有SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59和SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63和SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65和SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89和SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:100的VH和VL氨基酸序列的HCDR1、HCDR2和HCDR3区或包含一个或两个单氨基酸取代的HCDR1、HCDR2和HCDR3区,以及LCDR1、LCDR2和LCDR3区或包含一个或两个单氨基酸取代的LCDR1、LCDR2和LCDR3区。

[0228] 在某些方面,提供了在本文中称作HIV04M的六聚化或五聚化IgM抗体,其含有包含氨基酸序列SEQ ID NO:114的IgM重链,以及包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的κ轻链。在某些方面,提供了在本文中称作HIV12M的六聚化或五聚化IgM抗体,其含有包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的IgM重链,以及包含氨基酸序列SEQ ID NO:118的κ轻链。在某些方面,提供了在本文中称作HIV32M的六聚化或五聚化IgM抗体,其含有包含氨基酸序列SEQ ID NO:120的IgM重链,以及包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的κ轻链。在某些方面,提供了在本文中称作HIV72M的六聚化或五聚化IgM抗体,其含有包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的IgM重链,以及包含氨基酸序列SEQ ID NO:124的κ轻链。如果IgM抗体HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M是五聚化的,其还可以包括J连或其功能性片段,例如,包含SEQ ID NO:2的氨基酸23至159的野生型人J链,或如本文其它地方所提供的经修饰的J链,例如,包含式X[L_n]J或J[L_n]X的J链,其中J是天然J链或其功能性片段,例如,天然人J链(SEQ ID NO:2的氨基酸23至159),X是结合结构域,例如,SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107或SEQ ID NO:112,并且[L_n]是由n个氨基酸组成的接头序列,其中n是正整数,例如,1至100、1至50或1至25的正整数。在某些方面,n=5、10、15或20,例如,SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103

或SEQ ID NO:104。在某些方面,经修饰的J链包括或由V5J(SEQ ID NO:108)、V10J(SEQ ID NO:109)、V15J(SEQ ID NO:110)、V20J(SEQ ID NO:111)、C15J(SEQ ID NO:125)或其任意组合组成。

[0229] 在某些方面,没有J链或还包含本文所提供的野生型或经修饰的J链的、本文提供的IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,可以展现出比单结合单元抗体(例如,包含表3中所列抗体的对应的VH和VL的IgG抗体)更强的效力。例如,与只含有两个HIV抗原结合结构域的对应的参比单结合单元分子相比,本文提供的IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,能够单结合单元更有效地中和HIV,结合并中和更多不同的HIV变体或分化体,增强病毒清除,和/或在预防、控制或治疗HIV感染方面更有效。在某些实施方式中,相较于只含有两个HIV抗原结合结构域的对应的参比单元结合单元分子,本文提供的IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,在控制HIV感染性和生长方面能更有效。此外,本文所提供的IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,可以用于治疗长期感染,例如,通过结合和/或提供有效抗体和/或细胞介导的对于HIV感染的细胞(例如,在其表面表达极低HIV抗原水平的储库细胞)的杀伤。在其它实施例中,本文所提供的IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,可以在以下方面更有效:激活和杀伤这些HIV感染的细胞,或在用例如效应细胞的独立活化剂活化之后杀伤这些细胞。在某些实施方式中,与只含有两个HIV结合性抗原结合结构域的对应的参比单结合单元相比,本文提供IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,可以以较低剂量提供单结合单元同等的益处。在某些方面,给予本文所提供的IgM抗体,例如,包含HIV02M、HIV12M、HIV32M或HIV72M的IgM抗体,可以允许对其他逆转录病毒疗法(例如,ART)的剂量进行减少或修改(参见,例如,如下的实施例7)。

[0230] 尽管本领域普通技术人员基于本公开可设想多种不同的二聚化、五聚化和六聚化结合分子,并因而包括在本公开中,但在某些方面,提供如上所述的结合分子,其中各结合单元包含两条IgM重链,其各包含位于IgM恒定区或其片段的氨基末端的VH,以及两条免疫球蛋白轻链,其各包含位于免疫球蛋白轻链恒定区的氨基末端的VL。在某些方面,提供如上所述的结合分子,其中每个结合单元包含两条IgA重链,其各包含位于IgA恒定区或其片段的氨基末端的VH,以及两条免疫球蛋白轻链,其各包含位于免疫球蛋白轻链恒定区的氨基末端的VL。

[0231] 此外,在某些方面,结合分子的至少一个结合单元,或结合分子的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、或至少六个结合单元,各包含如上所述的HIV抗原结合结构域中的两个。在某些方面,结合分子的一个结合单元中的两个HIV抗原结合结构域,或结合分子的两个、三个、四个、五个、或六个结合单元中的两个HIV抗原结合结构域可以是彼此不同的,或它们可以是相似或相同的。

[0232] 在某些方面,结合分子的一个结合单元中的两条IgA重链或结合分子的两个结合单元中的两条IgA重链是相同的。在某些方面,结合分子的一个结合单元中的两条IgM重链或结合分子的两个、三个、四个、五个、或六个结合单元中的两条IgM重链是相同的。

[0233] 在某些方面,结合分子的一个结合单元中的两条轻链或结合分子的两个、三个、四个、五个、或六个结合单元中的两条轻链是相同的。在某些方面中,结合分子的至少一个结

合单元中的两条相同的轻链,或结合分子的两个、三个、四个、五个,或六个结合单元中的两条相同的轻链是 κ 轻链,例如,人 κ 轻链,或 λ 轻链,例如,人 λ 轻链。

[0234] 在某些方面,本公开所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)中的至少一个、两个、三个、四个、五个、或六个结合单元包含或各字包含两条相同的IgA或IgM重链,以及两条相同的轻链。根据这一方面,结合分子的一个结合单元中的HIV抗原结合结构域,或结合分子的两个、三个、四个、五个、或六个结合单元中的HIV抗原结合结构域可以是相同的。此外根据这一方面,本文提供的二聚化、五聚化、或六聚化HIV结合分子(例如,IgM)可以包含至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个如上所述的HIV抗原结构域的拷贝。在某些方面中,所述结合单元中至少两个、至少三个、至少四个、至少五个,或至少六个可以是相同的,并且,在某些方面中,所述结合单元可包含相同的抗原结合结构域,例如,至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个,或至少十二个HIV抗原结合结构域可以是相同的。

[0235] 在某些方面,相较于其它结合分子,例如含有相同抗原结合结构域的参比单结合单元分子,本文提供的二聚化、五聚化、或六聚化HIV结合分子可以具有有利的结构和/或功能性质,或“改善的结合特性”。例如,相对于如上所述对应的参比单结合单元分子,例如,含有与多聚化结合分子中存在的VH和VL区序列相同的VH和VL区序列的IgG1结合分子,二聚化、五聚化、或六聚化HIV结合分子在体内或体外的生物试验中可以具有改善的活性或效力。生物试验包括但不限于抗体依赖性细胞介导细胞毒性(ADCC)试验、T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)试验、补体依赖性细胞毒性(CDC)试验、细胞-细胞传播(CTCS)试验、病毒转胞吞作用试验、补体依赖性试验、病毒裂解(virolysis)试验、病毒中和试验、细胞附着试验、病毒排出试验、免疫组织化学试验、定向细胞毒性试验,补体介导的细胞毒性试验等。适合用于进行这些试验的表达HIV糖蛋白的细胞包括但不限于,例如,CHO-gp120、CHO-gp140、Jurkat-522F/Y细胞,或表达gp140的膜锚着的三聚体形式的哺乳动物细胞,例如,JR-FL株(Go等.2015J Virol89:8245-8257)。在某些方面,与等量的特异性结合与HIV抗原结合结构域相同的HIV表位的单特异性二价IgG1抗体或其片段相比,本文提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体),可以以更高的效力引导HIV中和,和/或清除或杀伤HIV感染的细胞,如储库细胞。

[0236] 述及“效力(有效)”或“结合特性”表示结合分子实现给定生物结果的能力。例如,效力可以被表示为实现给定生物结果(EC100或IC100)所需的给定结合分子的量,或实现所需50%生物结果(EC50或IC50)所需的给定结合分子的量。生物结果可以包括,例如,与重组gp120或gp41的结合,与表达gp120/41的细胞的结合,与长期和/或潜伏的感染的细胞系的结合,对于HIV病毒或HIV假型病毒的中和,对于更多不同的HIV病毒或HIV假型病毒的中和,在治疗性动物模型中对于潜伏的HIV感染的细胞的杀伤、HIV病毒或HIV感染的细胞的减少,或在ART停止后HIV病毒的不存在情况的延长。

[0237] 多核苷酸、载体和宿主细胞

[0238] 本公开还提供多核苷酸,例如,分离的、重组和/或非天然产生的多核苷酸,其包含编码上述二聚化、六聚化、或五聚化结合分子的多肽亚基的核酸序列。述及“多肽亚基”指可被独立地翻译的结合分子、结合单元或抗原结合结构域的部分。示例包括但不限于,抗体可

变结构域,例如,VH或VL、J链、分泌型组分、单链Fv、抗体重链、抗体轻链、抗体重链恒定区、抗体轻链恒定区和/或其任何片段、变体或衍生物。

[0239] 在某些方面,多肽亚基可以含有IgM或IgA重链恒定区或其片段,以及HIV抗原结合结构域的VH部分。在某些方面,多核苷酸可以编码含有融合至VH的C末端的人IgM或IgA恒定区或其片段的多肽亚基,其中该VH包括:含有氨基酸序列NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:99的VH的HCDR1、HCDR2和HCDR3区或包含一个或两个单氨基酸取代的HCDR1、HCDR2和HCDR3区。

[0240] 在某些方面,如上文所述,多肽亚基可以含有HIV抗原结合结构域的抗体VL部分。在某些方面,多核苷酸可以含有融合至VL的C末端的人抗体轻链恒定区或其片段,其中VL包括:含有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:100的VL的LCDR1、LCDR2和LCDR3区或包含一个或两个单氨基酸取代的LCDR1、LCDR2和LCDR3区。

[0241] 在某些方面,多核苷酸可以编码含有融合至VH的C末端的人IgM或IgA恒定区或其片段的多肽亚基,其中VH含有与SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:99中任意一个或多个氨基酸序列至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或100%相同的氨基酸序列。

[0242] 在某些方面,多核苷酸可以编码含有融合至VL的C末端的人轻链恒定区或其片段的多肽亚基,其中VL含有与SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ

ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:100中任意一个或多个氨基酸序列至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或100%相同的氨基酸序列。

[0243] 因此,为了形成抗原结合结构域,可以将特异性结合HIV抗原(例如,特异性结合HIV纤突蛋白上的表位)的抗体的可变区插入IgM和/或IgA结构的表达载体模板,从而产生具有至少两个二价结合单元的多聚化结合分子。简言之,可以由现有的分子合成或扩增编码重链和轻链可变结构域序列的核酸序列,并且将其以合适的取向和结构插入载体,这样在表达之后,载体将收获全长的重链或轻链。用于这些目的的载体是本领域所熟知的。这样的载体可以还含有增强子和为了实现所需链的表达所需的其它序列。可以使用多载体或单一载体。将这些载体转染至宿主细胞,然后表达和纯化链。在表达之后,链形成完全功能的多聚化结合分子,如文献中所报道。完全组装的多聚化结合分子接下来通过标准的方法进行纯化。如果需要,表达和纯化过程可以在工业规模下进行。

[0244] 本公开还提供一种含有两个或更多个多核苷酸的组合物,其中两个或更多个多核苷酸可共同地编码如上所述的二聚化、六聚化或五聚化结合分子。在某些方面中,组合物可以包括编码IgM和/或IgA重链或其片段的多核苷酸,例如,如上所述的人IgM重链,其中IgM和/或IgA重链含有HIV抗原结合结构域的至少VH,和编码轻链或其片段的多核苷酸,例如,包含HIV抗原结合结构域的至少VL的人κ或λ轻链。提供的多核苷酸组合物还可包括编码J链(例如,人J链)或其片段、变体或衍生物的多核苷酸。在某些方面,组成本文提供的组合物的多核苷酸可以位于两个、三个或多个分开载体(例如,表达载体)上。本公开提供了这样的载体。在某些方面中,组成本文提供的组合物的两种或多种多核苷酸可以位于单一载体,例如,表达载体。本公开提供了这样的载体。

[0245] 本公开还提供宿主细胞(例如,原核或真核宿主细胞),其含有多核苷酸或两个或多个多核苷酸,其编码本文所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子或其任何亚基,本文提供的多核苷酸组合物,或一个载体或两个、三个或多个载体,其共同地编码本文所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子或其任何亚基。在某些方面,本公开所提供的宿主细胞可以表达本公开所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子,或其亚基。

[0246] 在一个相关方面中,本公开提供了生产本公开提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的方法,其中该方法包括培养如上所述的宿主细胞,并回收结合分子。

[0247] 使用方法

[0248] 本公开提供了用于预防、控制或治疗,例如,跨两个或更多个类型、组或分化体的HIV感染的改善的方法,和/或中和HIV感染性的方法,所述方法使用二聚化的基于IgA的HIV结合分子,或五聚化或六聚化基于IgM的HIV结合分子。如下所述方法可以利用含有HIV抗原结合结构域的多聚化结合分子,包括但不限于,抗体和表3中所列参考文献中公开的对应的

VH和VL序列,或其变体、衍生物或类似物,其中,相较于上文所公开及阐释的对应的单结合单元分子、片段、变体、衍生物或类似物,所述二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子单结合单元能够提供改善的病毒中和和/或清除效力。示例性的对应的单结合单元分子在表3中呈现的参考文献中描述。基于本公开,构建含有任何感兴趣的HIV特异性抗原结合结构域的二聚化IgA结合分子、或五聚化或六聚化IgM结合分子完全在本领域普通技术人员的能力范围内。这些组合物的改善的结合特性可以,例如,允许使用减少的剂量,或可以导致对原抗体中和和耐受的病毒进行更有效的中和。述及“耐受”指HIV抗体对于HIV感染性、复制、释放等的任何程度的活性降低。

[0249] 在某些方面,本公开提供了引导改善的HIV中和,或杀伤HIV感染的细胞的方法,其中该方法包括将HIV或HIV感染的细胞与本文所述的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)接触,其中,与等量的对应的参比单结合单元分子(例如,单特异性、二价IgG抗体或其片段)相比,所述结合分子可以单结合单元更高的效力,引导病毒中和,或杀伤HIV储库细胞。在某些方面,与等量的对应的参比单结合单元分子相比,如本文所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)可以引导对于两种或更多种HIV类型、亚型或分化体以单结合单元的更高效力的病毒中和,其中对应的参比单结合单元分子是或含有与本文所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)的至少一个结合单元相似的或相同的VH和VL区。

[0250] 在某些方面,本公开提供了测试给定结合分子结合并有效杀伤HIV储库细胞的能力的方法。该方法包括将细胞(例如,从长期HIV感染的患者处获得的细胞),或表达HIV抗原(例如,HIV蛋白)的一系列重组细胞系,以一系列预定的水平从高拷贝数降至低、甚至单拷贝数,例如,提供给HIV纤突蛋白(例如,gp120和/或gp41)上的表位。其后,可使所述细胞在一定条件下与本文提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM)接触,所述条件将允许抗体依赖性、T细胞依赖性或缺体依赖性的对于所述细胞的杀伤,并且回收可以实现对于表达最低拷贝数的HIV抗原的细胞的杀伤的那些结合分子。在某些方面,二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子可以引导对这样的细胞的杀伤,所述细胞表达的HIV抗原的拷贝数低于等量的对应的参比单元结合单元分子(例如,单特异性、二价IgG抗体或其片段)杀伤的细胞。

[0251] 例如,方法包括对于尚未确定对不同类型、组群或分化体的包膜的HIV病毒颗粒的亲亲和性和/或亲和力的各种结合分子进行筛选。该方法可以用于鉴定结合HIV病毒颗粒表面,HIV感染的细胞(如储库细胞)表面,或其组合的更广泛的中和结合分子。以此方式,可以鉴定并且利用用于本公开所提供的方法的其它结合分子。

[0252] 该筛选方法可以通过以下方式进行:将已知特异性结合第一类型、组群或分化体的HIV或HIV感染的细胞的测试结合分子与第二类型、组群或分化体的HIV或HIV感染的细胞接触,并且检测测试结合分子结合第二HIV或感染的细胞的亲和性和/或亲和力。可以因此测试二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的交叉反应性,所述交叉反应性对于具有相同抗原结合结构域的单结合单元分子可能并不明显。

[0253] 这样方法中的细胞可以是任何能够被HIV感染的细胞,例如,人类细胞。

[0254] 在某些方面,本公开提供了引导更广泛的HIV的交叉反应中和,或杀伤HIV储库细胞的方法,其中该方法包括将HIV病毒粒子,或HIV感染的细胞与本文所提供的二聚化、五聚

化或六聚化HIV结合分子(例如,本文所述的IgM抗体)接触,其中所述病毒具有与由所述结合分子的一个或多个抗原结合结构域通常所结合的那些不同的类型、组群或分化体,其中所述结合分子可以比等量的对应的参比单结合单元分子(例如,单特异性、二价IgG抗体或其片段)更高的效力,引导病毒中和,或杀伤不同类型、组群或分化体的HIV储库细胞。在某些方面,与等量的对应的参比单结合单元分子相比,如本文所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)可以引导更多HIV类型、亚型或分化体单结合单元进行病毒中和,其中对应的参比单结合单元分子是,或含有与本文所提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)的至少一个结合单元相似的或相同的VH和VL区。

[0255] 例如,方法包括对尚未确定对于不同类型、组或分化体的包膜的HIV病毒颗粒的亲性和/或亲和力的各种结合分子进行筛选。该方法可以用于鉴定结合HIV病毒颗粒的表面,HIV感染的细胞(如储库细胞)的表面,或其组合的更广泛的中和结合分子。以此方式,可以鉴定并且利用用于本公开所提供的方法的其它结合分子。

[0256] 该筛选方法可以通过如下方式进行,将已知特异性结合第一类型、组群或分化体的HIV或HIV感染的细胞的测试结合分子与第二类型、组群或分化体的HIV或HIV感染的细胞接触,并且检测测试结合分子结合第二HIV或感染的细胞的亲和性和/或亲和力。可以因此测试二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的交叉反应性,所述交叉反应性对于具有相同抗原结合结构域的单结合单元分子可能并不明显。

[0257] 这样方法中的细胞可以是任何能够被HIV感染的细胞,例如,人类细胞。

[0258] 相较于其它结合分子,用于本文提供的方法的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子可以具有有利的结构或功能性质。例如,用于本文提供的方法的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子(例如,IgM抗体)在如上所述的体外或体内生物试验中,相较于同样如上所述的对应的参比单结合单元分子(例如,IgG)或其变体、类似物或衍生物可以具有改善的结合特性。生物试验包括但不限于,T细胞依赖性细胞毒性(TDCC)试验、抗体依赖性细胞介导细胞毒性(ADCC)试验、补体依赖性细胞毒性(CDC)试验、细胞至细胞传播(CTCS)试验、补体依赖性病毒裂解(virolysis)试验、病毒中和试验、细胞附着试验、病毒排出试验免疫组织化学试验、定向细胞毒性试验补体介导的细胞毒性试验等。

[0259] 药物组合物和给药方法

[0260] 制备和给予本文所提供的多聚化结合分子,例如,二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子,例如IgM抗体,至有此需要的对象的方法是本领域人员熟知且能根据本发明容易地确定的。多聚化结合分子的给予途径可以是,例如,经口、胃肠外、通过吸入或局部给予。本文所用的术语胃肠外包括例如,静脉内、动脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、直肠或阴道给药。尽管这些给予形式设想为合适的形式,但给予形式的其它示例将是注射用溶液,具体地是用于静脉内或动脉内注射或滴注的溶液。合适的药物组合物可包含缓冲剂(如乙酸盐、磷酸盐或柠檬酸盐缓冲剂)、表面活性剂(如聚山梨酯),以及在某些实施方式中的稳定剂(如人白蛋白)等。

[0261] 如本文所述,本文提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子可以药学上有效的量给予,用于被HIV感染的对象内的需要清除、移除或在其它情况下消除HIV感染的疾病和病症的体内治疗。在这方面,应理解的是,将配制本公开的多聚化结合分子以利于给药并提高活性物质的稳定性。药物组合物因此可含有药学上可接受的、非毒性无菌运载体,例

如生理盐水、非毒性缓冲液、防腐剂等。本文提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的药理学有效的量指足以实现靶标的有效结合并实现治疗益处的量。合适的制剂描述于《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) 马克出版公司(Mack Publishing Co.)第16版。(1980)。

[0262] 本文提供的某些药物组合物可以可接受的剂型口服给予,包括例如,胶囊、片剂、水性悬液或溶液。也可通过鼻气溶胶或吸入来给予某些药物组合物。这类组合物可采用苯甲醇或其他合适的防腐剂,吸收促经济以增强生物可及性,和/或其他常规增溶剂或分散剂制备成盐水溶液。

[0263] 可与运载体材料组合以产生单一剂型的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的量将根据,例如,治疗的对象和具体的给予模式而变化。可以单剂型、多剂型或在确立的时间段内的输注中给予组合物。也可调整给药方案,以提供最优所需响应(例如,治疗或预防性响应)。

[0264] 保持在本发明范围内,本文提供的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子可以足够的量给予有治疗需求的对象以产生治疗作用。如本文提供的多聚化结合分子可以常规的剂型给予该对象,该常规的剂型通过根据已知技术,将本发明的抗体或其抗原结合片段、变体或衍生物与常规的药学上可接受的运载体或稀释剂相组合来制备。药学上可接受的运载体或稀释剂的形式和性质可根据其将要组合的活性成分的量、给予途径和其它熟知变量来描述。

[0265] “治疗有效剂量或量”或“有效量”意在表示,当给予时,就患有待治疗的疾病或病症的患者的治疗而言,获得积极治疗响应的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的量。

[0266] 本文公开的所需用于治疗HIV感染的组合物的治疗有效剂量将根据许多不同的因素变化,包括给药方式、目标位点、患者的生理状态、患者是人还是动物、给予的其他药物和治疗是预防性还是治疗性。在某些方面中,对象或患者是人,但也可治疗非人哺乳动物,包括转基因哺乳动物。可使用本领域技术人员已知的常规方法对治疗剂量进行滴定以优化安全性和功效。

[0267] 待给予的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子,例如IgM抗体的量是本领域普通技术人员根据本发明而容易地确定的,无需过度实验。影响给予模式和多聚化结合分子的相应量的影响因素包括但不限于,经历治疗个体的疾病严重性、病史、年龄、身高、体重、健康和身体状况。类似地,待给予的二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子的量将取决于给予模式,以及对象将经历该试剂的单一剂量还是多重剂量。

[0268] 本公开还提供了二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子在制备用于治疗、预防,或控制由HIV感染所引起或加重的疾病或病症的药物中的应用。

[0269] 除非另有说明,本发明将采用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA和免疫学的常规技术,它们均在本领域技术范围内。这些技术在文献中已有充分描述。参见例如,Sambrook等编(1989)Molecular Cloning A Laboratory Manual (《分子克隆:实验室手册》)(第2版;冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press));Sambrook等编(1992)Molecular Cloning:A Laboratory Manual (《分子克隆:实验室手册》),(纽约州的冷泉港实验室出版社(Cold Springs Harbor Laboratory, NY));D.N.Glover编,(1985)DNA Cloning (《DNA克隆》),第I和II卷;Gait编

(1984)Oligonucleotide Synthesis(《寡核苷酸合成》);Mullis等,美国专利号4,683,195;Hames和Higgins编(1984)Nucleic Acid Hybridization(《核酸杂交》);Hames和Higgins编(1984)Transcription And Translation(《转录和翻译》);Freshney(1987)Culture Of Animal Cells(《动物细胞培养》)(ARL公司(Alan R.Liss,Inc.));Immobilized Cells And Enzymes(《固定的细胞和酶》)(IRL出版社)(1986);Perbal(1984)A Practical Guide To Molecular Cloning(《分子克隆实践指南》);论文,Methods In Enzymology(《酶学方法》)(学术出版社公司(Academic Press,Inc.),纽约州);Miller和Calos编(1987)Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells(《哺乳动物细胞的转基因载体》)(冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory));Wu等编,Methods In Enzymology(《酶学方法》),第154和155卷;Mayer和Walker编(1987)Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(《细胞和分子生物学中的免疫化学方法》)(学术出版社(Academic Press),伦敦);Weir和Blackwell编(1986)Handbook Of Experimental Immunology(《实验免疫学手册》),第I-IV卷;Manipulating the Mouse Embryo(《小鼠胚胎操作》),纽约州冷泉港的冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor, N.Y.), (1986);和Ausubel等(1989)Current Protocols in Molecular Biology(《新编分子生物学实验指南》)(马里兰州巴尔的摩的约翰韦利父子公司(John Wiley & Sons, Baltimore,Md.))。

[0270] 抗体工程的一般原理可参见Borrebæck编(1995)Antibody Engineering(《抗体工程》)(第2版;牛津大学出版社(Oxford Univ.Press))。蛋白质工程的一般原理可参见Rickwood等编(1995)Protein Engineering,A Practical Approach(《蛋白质工程,实践方法》),(英国牛津的牛津大学出版社的IRL出版公司(IRL Press at Oxford Univ.Press, Oxford,Eng.))。抗体和抗体-半抗原结合的一般原理可参见:Nisonoff(1984)Molecular Immunology(《分子免疫学》)(第2版;马萨诸塞州桑德兰的辛奥尔联合公司(Sinauer Associates,Sunderland,Mass.));和Steward(1984)Antibodies,Their Structure and Function(《抗体的结构和功能》)(Chapman和Hall,纽约州纽约市)。此外,本领域已知且没有具体描述的免疫学标准方法可按照下述文献所述进行:Current Protocols in Immunology(《新编免疫学实验指南》),纽约州的约翰韦利父子公司(John Wiley&Sons);Stites等编(1994)Basic and Clinical Immunology(《基础和临床免疫学》)(第8版;Appleton和Lange,康涅狄格州的诺沃克(Norwalk,Conn.))和Mishell和Shiigi(编)(1980)Selected Methods in Cellular Immunology(《细胞免疫学的选用方法》)(W.H.弗里曼公司(W.H.Freeman and Co),纽约州)。

[0271] 列出免疫学通用原理的标准参考文献包括:Current Protocols in Immunology(《新编免疫学实验指南》),约翰韦利父子公司(John Wiley&Sons),纽约州;Klein(1982)J.,Immunology:The Science of Self-Nonself Discrimination(《免疫学:自身-非自身区别的科学的》)(约翰韦利父子公司,纽约州);Kennett等编(1980)Monoclonal Antibodies,Hybridoma:A New Dimension in Biological Analyses(《单克隆抗体,杂交瘤:生物学分析的新领域》)(普莱努公司(Plenum Press),纽约州);Campbell(1984)"Monoclonal Antibody Technology" in Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology(《生化和分子生物学实验室技术》中的“单克隆抗体技术”),Burden等编(的埃尔

斯威尔公司(Elsevier),阿姆斯特丹);Goldsby等编(2000)Kuby Immunology(《库比免疫学》)(第4版;H.弗里曼公司(H.Freeman&Co.));Roitt等(2001)Immunology(《免疫学》)(第6版;伦敦:摩兹比公司(Mosby));Abbas等(2005)Cellular and Molecular Immunology(《细胞和分子免疫学》)(第5版;埃尔斯威尔健康科学分公司(Elsevier Health Sciences Division));Kontermann和Dubel(2001)Antibody Engineering(《抗体工程》)(施普林格公司(Springer Verlag));Sambrook和Russell(2001)Molecular Cloning:A Laboratory Manual(《分子克隆:实验室手册》)(冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press));Lewin(2003)Gene VIII(《基因VIII》)(普伦蒂斯霍尔出版社(Prentice Hall)2003);Harlow和Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual(《抗体:实验室手册》)(冷泉港出版社);Dieffenbach和Dveksler(2003)PCR Primer(《PCR引物》)(冷泉港出版社)。

[0272] 将上文中引用的所有参考文献以及其中引用的所有参考文献通过引用全文纳入本文。通过说明的方式,而非限制性方式提供以下实施例。

[0273] 实施例

[0274] 实施例1:工程改造的抗-HIV结合分子的构建和组装

[0275] 本文所提供的各种HIV抗体的VH和VL区可以经商业承包商通过标准方法被克隆至IgG和IgM背景。如下所示的成熟蛋白质可以具有信号肽的形式来表达以促进分泌。

[0276] HIV02:将美国专利号8,637,036中所提供的对gp120上的CD4结合位点具有特异性的人抗体的VH和VL(在本文中分别以SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8表示)克隆至适当的载体,以编码分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:113和SEQ ID NO:114的人IgG和IgM重链,和含有氨基酸序列SEQ ID NO:115的 κ 轻链。将载体(在适当时,与如下所述编码人野生型或经修饰的J链的载体一起)转染至HEK293细胞,并且允许其表达,从而生成IgG分子HIV02IgG(HIV02G)、IgM分子HIV02IgM(HIV02M)、IgM+J(IV02M+J)或包含经修饰的J链的IgM+J。

[0277] SEQ ID NO:113:HIV02 γ 1重链

[0278] QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCQASGYEFIDCTLNWRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARPLQGRVT
MTRDVYSDTAFLELRSLTADDTAVYYCTRGNCDYNWDFEHWGRGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0279] SEQ ID NO:114:HIV02 μ 重链

[0280] QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCQASGYEFIDCTLNWRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARPLQGRVT
MTRDVYSDTAFLELRSLTADDTAVYYCTRGNCDYNWDFEHWGRGTPVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVA
VGCLAQDFLPDSITFSWKYKNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATSQVLLPSKDVMTQGTDEHVVCKVQHPNGNKEKNVP
LPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSRQIQVSWLREGKQVSGVTTDQVQAEAKESGPTTYKVT
STLTIKESDWLSQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCVPDQDTAIRVFAIPPSFASIFLTKSTKLTCVLDLTTYDSVT
ISWTRQNGEAVKTHNTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSGERFTCTVTHTDLPSPKQTISRPGKVALHRPDVYL
LPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADVVFVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGET
YTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSD TAGTCY

[0281] SEQ ID NO:115:HIV02 κ 轻链

[0282] EIVLTQSPGTLSPGETAII SCRTSQYGS LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGP DY
NL TIRNLESGDFGLYYCQQYEFFGQGT KVQVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0283] HIV12: 将 Buchacher, A., I., AIDS Res. Hum. Retroviruses 10:359-369 (1994) 和
WO 2011/035205 中提供的对 gp120 上的 V3/聚糖区具有特异性的人抗体的 VH 和 VL (在本文中
分别以 SEQ ID NO:95 和 SEQ ID NO:96 表示) 克隆至适当的载体, 以编码分别含有氨基酸序
列 SEQ ID NO:116 和 SEQ ID NO:117 的人 IgG 和 IgM 重链, 和含有氨基酸序列 SEQ ID NO:118
的 κ 轻链。将载体 (在适当时, 与如下所述编码人野生型或经修饰的 J 链的载体一起) 转染至
HEK293 细胞, 并且允许其表达, 从而生成 IgG 分子 HIV12IgG (HIV12G)、IgM 分子 HIV12IgM
(HIV12M)、IgM+J (HIV12M+J) 或包含 J 链的 IgM+J。

[0284] SEQ ID NO:116:HIV12 γ 1 重链

[0285] EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVS NFRISAHTMNWRRVPGGGLEWVASISTSS TYRDYADAVKGRFT
VSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGSDRLSDNDPFD AWGPGTVTVSPASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0286] SEQ ID NO:117:HIV12 μ 重链

[0287] EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVS NFRISAHTMNWRRVPGGGLEWVASISTSS TYRDYADAVKGRFT
VSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGSDRLSDNDPFD AWGPGTVTVSPASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0288] SEQ ID NO:118:HIV12 轻链

[0289] DIQMTQSPSTLSASVGDITITICRASQSIETWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISGLQFDDFATYHCQHYAGYSATFGGQTRVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0290] HIV32: 将 Moore, J. P., 和 J. Sodroski J. Virology 70:1863-1872 (1996) 和 WO2006/
044410 中提供的对 gp120 上的 CD4 结合位点具有特异性的人抗体的 VH 和 VL (在本文中分别以
SEQ ID NO:99 和 SEQ ID NO:100 表示) 克隆至适当的载体, 以编码分别含有氨基酸序列 SEQ
ID NO:119 和 SEQ ID NO:120 的人 IgG 和 IgM 重链, 和含有氨基酸序列 SEQ ID NO:121 的 κ 轻
链。将载体 (在适当时, 与如下所述编码人野生型或经修饰的 J 链的载体一起) 转染至 HEK293
细胞, 并且允许其表达, 从而生成 IgG 分子 HIV32IgG (HIV32G)、IgM 分子 HIV32IgM (HIV32M)、
IgM+J (HIV32M+J) 或包含 J 链的 IgM+J。

[0291] SEQ ID NO:119:HIV32 γ 1 重链

[0292] QVQLQESGPGLVKPSQTL SLSCTVSGGSSSSGAHYWSWIRQYPGKGLEWIGYIHYS GNTYYNPSLKSRI
TISQHTSENQFSLKLSVTVADTAVYYCARGTRLRLRNAFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEP

KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0293] SEQ ID NO:120:HIV32 μ 重链

[0294] QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSSSSGAHYWSWIRQYPGKGLEWIGYIHYSNGTYYNPSLKSRI
TISQHTSENQFSLKLNSVTVADTAVYYCARGTRLRLRNAFDIWGGQTMVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSS
VAVGCLAQDFLPDSITFSWKYKNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATSQVLLPSKDVMQGTDEHVVCVKVQHPNGNKEKN
VPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQVSWLREGKQVGSVTTDQVQAEAKESGPTTYK
VTSTLTIKESDWLSQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCPDQDTAIRVFAIPPSFASIFLTKSTKLTCLVTDLTITYDS
VTISWTRQNGEAVKTHNTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSEGERFTCTVTHTDLPSPKQTI SRPKGVALHRPDV
YLLPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTG
ETYTCVVAHEALPNRV TERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSD TAGTCY

[0295] SEQ ID NO:121:HIV32 κ 轻链

[0296] QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLI ISEVNNRPSGVPDRFSGSKS
GNTASLTVSGLQAEDEAEYYCSSYTDIHN FVFGGGTKLTVLR TVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0297] HIV72:将Pincus SH等,J Immunol 170:2236-2241(2003)中提供的对gp41的免疫
显性区具有特异性的人抗体的VH和VL(在本文中分别以SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:98表
示)克隆至适当的载体,以编码分别含有氨基酸序列SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:123的人
IgG和IgM重链,和含有SEQ ID NO:124的 κ 轻链。将载体(在适当时,与如下所述编码人野生
型或经修饰的J链的载体一起)转染至HEK293细胞,并且允许其表达,从而生成IgG分子
HIV72IgG(HIV72G) IgM分子HIV72IgM(HIV72M)、IgM+J(HIV72M+J)或包含J链的IgM+J。

[0298] SEQ ID NO:122:HIV72 γ -1重链

[0299] QVQLVQSGGGVFKPGGSLRLSCEASGFTFTEYYMTWVRQAPGKGLEWLAYISKNGEYSKYSPSSNGRFT
ISRDNKNSVFLQLDRLSADDTAVYYCARADGLTYFSELLQYIFDLWGQGARVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G

[0300] SEQ ID NO:123:HIV72 μ 重链

[0301] QVQLVQSGGGVFKPGGSLRLSCEASGFTFTEYYMTWVRQAPGKGLEWLAYISKNGEYSKYSPSSNGRFT
ISRDNKNSVFLQLDRLSADDTAVYYCARADGLTYFSELLQYIFDLWGQGARVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSD
TSSVAVGCLAQDFLPDSITFSWKYKNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATSQVLLPSKDVMQGTDEHVVCVKVQHPNGN
EKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQVSWLREGKQVGSVTTDQVQAEAKESGPT
TYKVTSTLTIKESDWLSQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCPDQDTAIRVFAIPPSFASIFLTSTKLTCLVTDLT
YDSVTISWTRQNGEAVKTHNTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSEGERFTCTVTHTDLPSPKQTI SRPKGVALHR
PDVYLLPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEW
NTGETYTCVVAHEALPNRV TERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSD TAGTCY

[0302] SEQ ID NO:124:HIV72 κ 轻链

[0303] DIVMTQSPDSLAVSPGERATIHCKSSQTLLYSSNNRHSIAWYQQRPGQPPKLLLYWASMRMSGVPDRFS
GSGSGTDFTLTINNLQAEDVAIYYCHQYSSHPPTFGHGTRVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0304] 野生型和经修饰的J链:通过标准方法构建经修饰的J链,V5J (SEQ ID NO:108) 和 V10J (SEQ ID NO:109),含有对应于维西珠单抗的抗-CD3ScFv,其分别通过5个氨基酸的接头 (GGGGS,SEQ ID NO:101)或10个氨基酸的接头 (GGGSGGGGS,SEQ ID NO:102)融合至成熟的人J链的N末端,参见例如PCT公布号WO 2015/153912。

[0305] 该成熟的表达的结构体具有约45kD的分子量,并且可以结合CD3的可溶性 ϵ 链(义翘神州生物技术公司(Sino Biological)),或T细胞(数据未显示)。

[0306] 将对应各种抗-HIV重链和轻链的DNA构建体以及对应野生型(wt)J链或经修饰的J链(例如,V5J或V10J)序列的那些共同转染至HEK293细胞,蛋白质经表达并根据标准方法进行纯化。经HIV02、HIV12、HIV32和HIV72抗体的IgG或IgM+J形式转染的HEK293细胞产生足以允许通过标准方法进行纯化的蛋白质。

[0307] 非还原性SDS-天然-PAGE。蛋白质样品上样至NativePAGE 3-12%双-Tris凝胶(诺维科公司(Novex))。添加Tris-乙酸盐SDS运行缓冲液(诺维科公司),然后凝胶在40V运行15分钟,然后在90V运行2小时。然后将凝胶固定在40%甲醇、10%乙酸中10分钟,使用胶态蓝染色试剂盒(Colloidal Blue Staining Kit)(诺维科公司)进行至少3小时的染色,随后在水中脱色。

[0308] Western印迹检测。在完成上述步骤后,将凝胶从XCell SureLock Mini-Cell移出并转移到PVDF膜,转膜以30伏特持续1小时进行(参考生命技术公司手册)。其后,PVDF膜用20ml 3%BSA在PBST中25℃封闭1小时。

[0309] 对于抗-J-链Western印迹,将抗人J链抗体(SP105,赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))以1:500稀释度加入4℃下的磷酸盐缓冲盐水、0.05%TWEENTM20(PBST)中的3%牛血清白蛋白(BSA)。在用PBST在室温洗涤4次后,将辣根过氧化物酶(HRP)偶联的山羊抗兔IgG(杰克逊免疫研究公司(Jackson ImmunoResearch))以1:5,000稀释度加入PBST中的3%BSA,然后在室温孵育1小时。用PBST在室温洗涤膜4次,并且通过加入10ml的HRP化学发光底物(赛默飞世尔公司)显影,然后将印迹在底片上曝光。抗-J链抗体只与IgM反应,IgM与未经修饰的J链或经修饰的J链共表达。

[0310] 抗体表达和组装:使用针对IgM抗体的CaptureSelectM(BAC,赛默飞世尔公司目录号2890.05)或针对IgG抗体的蛋白A,按照生产商的使用说明,通过亲和色谱回收存在于细胞上清液中的抗体。根据下文概述评价纯化的蛋白质。

[0311] 通过非还原性SDS自然-PAGE评估的HIV02抗体的表达和组装如图2A所示。HIV02G表达良好并且高效地组装成IgG抗体。表达的没有J链的HIV02M产生组装的高分子量IgM和低分子量抗体形式的混合物。当表达的HIV02M具有野生型J链(HIV02M+J)时,产生的物质中大部分是完全组装的IgM抗体。当表达具有靶向CD3的经修饰的J链时,HIV02M同样适当地组装成高分子量双特异性IgM抗体(例如,HIV02M+V10J,参见图9)。

[0312] HIV12M+J、HIV32M+J和HIV72M+J的表达和组装如图2B所示。所有的三种IgM+J抗-HIV蛋白均适当地组装成高分子量IgM抗体,通过Western分析验证显示各蛋白质都存在J

链。

[0313] HIV72G、HIV72M、HIV72M+J和HIV72M+V5J的表达和组装如图2C所示。HIV72G的重链和轻链良好的表达并且适当地组装成IgG抗体(泳道2)。表达的没有J链的HIV72M的 μ 和轻链同样良好的产生,并且大部分组装成高分子量IgM抗体(泳道3)。具有野生型J链或经修饰的靶向CD3的J链(V5J)的HIV72 μ 和轻链的共同表达分别产生单特异性(HIV72M+J;泳道4)或双特异性(HIV72M+V5J;泳道5) IgM抗体的高效组装,如通过凝胶的考马斯染色(左)或通过电泳蛋白质的抗-J链Western显示。

[0314] 其它经修饰的J链:或者,可以构建经修饰的J链以允许结合自然杀伤细胞(NK细胞)的CD16抗原。例如,可以构建经修饰的J链以表达对CD16具有特异性的骆驼VHH结合结构域(例如,SEQ ID NO:112)。使用柔性氨基酸接头(例如,15个氨基酸)将结合结构域连接至J链以产生连接至J链的抗-CD16骆驼结构域(C15J)。双特异性IgM经表达并如上所述进行纯化,然后通过非还原性SDS-天然-PAGE凝胶上进行分析以确认组装。此外,使用Western印迹方法确认经修饰的J链(C15J,SEQ ID NO:125)纳入五聚化IgM。

[0315] SEQ ID NO:125

[0316] EVQLVESGGELVQAGGSLRLSCAASGLTFSSYMGWFRRAPGKEREFVASITWSGRDTFYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMSSSLKPEDTAVYYCAANPWPVAAPRSGTYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVETALTPDACYPD

[0317] 如上所述,包含对应该序列的DNA的表达载体经合成并与针抗-HIV gp120/41IgM的轻链和重链(SEQ ID NO 114和115)一起转染至HEK293细胞以产生蛋白质,然后使用对IgM具有特异性的骆驼抗体亲和基质对其进行纯化。经由15个氨基酸的接头融合至新的抗-CD16结合结构域的J链能够纳入IgM,并且具有对应的J链的双特异性IgM的五聚化形式不同于没有J链的六聚化形式。

[0318] 实施例2:HIV特异性IgM结合分子与HIV抗原和抗原表达细胞的结合

[0319] 通过ELISA试验评价HIV02G和HIV02M+J对HIV gp120的结合。该试验通过如下方法进行。使用1.0 μ g/mL(高密度抗原)或稀释至0.1 μ g/mL(低密度抗原)的gp120抗原(HXB2株,免疫技术公司(Immune Tech),目录号IT-001-0022p-PBS)在100 μ L被覆缓冲液(100mM碳酸氢钠,pH 9.5)中对96孔微孔板(聚苯乙烯,MaxiSorp ELISA平板,Nunc)的各孔4 $^{\circ}$ C被覆过夜。然后使用0.05%PBS-吐温洗涤平板,并用2%BSA-PBS封闭。封闭后,将100 μ L的系列稀释样品(纯化的蛋白质或细胞培养物上清液)加入孔内,并在室温下孵育1小时。然后,洗涤平板并与HRP偶联的小鼠抗-人 κ 抗体(南方生物技术公司(Southern Biotech),9230-05,在2%BSA-PBS中1:6000稀释)孵育1小时。使用0.05%PBS-吐温最终洗涤5次后,向各孔加入100 μ L TMB基质(BD生物科学公司,555214),并在避光下孵育15分钟。然后,通过向每孔中加入50 μ L的2N H₂SO₄或HCl停止反应。然后在酶标仪上收集A450数据,并利用Prism软件(GraphPad公司)使用4参数逻辑模型分析。

[0320] 与gp120HXB2结合的结果在图3A-F中示出。在典型的1 μ g/mL高抗原被覆时(图3A),HIV02M+J显示比IgG形式(HIV02G)更高效的结合,分别显示2,300ng/mL对比320ng/mL的EC50,重量上有7倍差异。在摩尔基准上,HIV02M+J结合gp120在该被覆浓度下比HIV02G强42倍。

[0321] 当gp120被覆浓度逐渐从1.0 μ g/mL降至0.8、0.6、0.4、0.2和0.1 μ g/mL时(图3B至图3F),由此降低了平板的抗原密度,HIV02M+J持续显示较强的结合,HIV02G的结合快速减少。在最低抗原密度时(图3F,0.1 μ g/mL),基本上无法检测到HIV02G结合。

[0322] 由于HIV02G对gp120的结合随着被覆浓度的下降快速减少,将EC10值插补入结合曲线以进行在所有被覆浓度下的抗原结合的结合比较。

[0323] 该分析的结果如图4所示。

[0324] 随着ELISA中gp120被覆浓度从1.0 μ g/mL降至0.1 μ g/mL,IgM+J的结合相对于IgG的结合在重量基准上增加5倍到20倍。摩尔基准上,当抗原以最低检测浓度被覆时(0.1 μ g/mL),IgM+J结合gp120比IgG的强120倍。

[0325] 通过下述方法,进一步评估HIV02G和HIV02M+J与经转染以在其细胞表面表达gp120的细胞的结合。

[0326] 从NIH AIDS试剂项目公司(NIH AIDS Reagent Program)获得在其表面表达HBX gp140(gp120+gp41的细胞外部分;CHO-gp140)或gp160(全长蛋白质;CHO-gp160)的经工程改造的CHO细胞(目录号2284&2239)(Weiss等,1993J Virol 67:7060-7066),并且按照其说明书进行培养。将细胞在T75培养瓶中以 3×10^6 个细胞每培养瓶在20ml的培养基中传代,在使用前15至18小时,使用含有10mM丁酸钠(西格玛公司(Sigma),目录号B5887)的新鲜培养基补充细胞。在染色的当天,使用10ml的细胞解离缓冲液(吉布可公司(Gibco),目录号131510)移出细胞。吸出培养基之后,使用不含钙和镁的PBS漂洗细胞。将10ml的细胞解离缓冲液加入到所有的培养瓶并在37 $^{\circ}$ C孵育20~30分钟。然后通过轻拍培养瓶以产生单细胞悬浮液来将细胞移出。将等体积的培养基加入培养瓶以中和细胞解离缓冲液,然后使用台盼蓝排除法在细胞计数器(伯乐公司(BioRad) TC20)上确定活细胞计数。60 μ L的FACS 2%FBS缓冲液(BD法敏进公司(BD Pharmingen),目录号554656)中的细胞以 1.5×10^4 每孔加入“V”底96孔板。抗体和同种型对照在FACS 2%FBS缓冲液中稀释,并且将50 μ L加入相应的孔,从而终浓度为30 μ g/mL。随后将平板在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。用150 μ L的FACS 2%FBS缓冲液洗涤细胞之后,将平板以1200rpm离心5分钟(Sorvall Legend X1R离心机)并小心地吸出上清液,没有干扰细胞颗粒。通过在4 $^{\circ}$ C用AlexaFluor 647-标记的抗人 κ 轻链(白乐津公司(BioLegend),目录号316514)孵育处理的细胞30分钟以检测抗体结合。重复如上洗涤步骤,并且在60 μ L的包含1:100 7_AAD的FACS 2%FBS(BD法敏进公司),目录号51-68981E)中重悬。在FACSCALIBURTM(Becton Dickinson公司)上获得了各样品至少1000个事件,并且在FLOWJOTM(FlowJo有限公司(FlowJo LLC)中完成数据分析。

[0327] HIV02抗体与CHO-gp140细胞的结合示于图5A和图5B。当通过FACS分析时,与CHO-gp140细胞结合的HIV02G相对较低(图5A)。然而,IgM形式HIV02M+J的结合很容易检测到并且更强(图5B)。

[0328] 相似地,可以检验抗-HIV抗体与长期或潜伏感染的细胞的结合。长期感染的细胞系,如CEM细胞(CEM-IIIb)(Popovic,M.,等,1984.Science 224:497-500)持续在细胞表面表达HIVgp120/41包膜糖蛋白,然而潜伏的感染细胞系ACH2(Folks TM,等,Proc Natl Acad Sci USA 86:2365-2368,1989.)、J1.1(Perez VL,等,J Immunol 147:3145-3148,1991)和OM10(Butera等,1991J Virol.65(9):4645-4653)细胞系用细胞因子肿瘤坏死 α 激活,以在细胞表面表达HIV gp-120/41包膜糖蛋白。将上所述单克隆或双特异性IgM抗体的连续稀释

物以及合适的对照(例如,携带等同的抗-HIV结合结构域的IgG抗体)与相应的细胞系孵育,洗涤以除去未结合的抗体,然后与荧光染料标记的二抗混合,所述二抗对待检测的抗体的同种型具有特异性,例如IgG、IgM或抗体的 κ 或 λ 轻链。孵育后,通过流式细胞术在FACSCALIBUR™(BD公司)上分析单克隆或双特异性抗体的结合。

[0329] 实施例3:通过HIV特异性IgM结合分子的HIV病毒中和

[0330] 体外HIV病毒中和试验可以使用各种标准技术进行,如Richman等,PNAS USA,100(7):4144-4149,2003中所述。

[0331] 在该试验中,通过使用能够单轮复制的HIV假型病毒来检测抗-HIV抗体的活性和效力。通过用亚基因组质粒(pHIV-11uc Δ u3)共转染HEK293细胞产生一种或多种HIV假型病毒,所述亚基因组质粒纳入了萤火虫萤光素酶指示基因,和第二质粒pCXAS,其表达感兴趣的HIV-1包膜蛋白。转染之后,收获HIV假型病毒,并在37℃与待测试抗体的系列稀释物孵育1小时。然后,用不存在添加的阳离子的病毒-抗体稀释物接种表达CD4加CCR5和CXCR4共同受体的U87细胞。通过检测表达在感染的细胞中的萤光素酶活性的量,在接种后72小时确定病毒感染性。中和活性被描述为与抗体阴性对照相比,每种抗体稀释度下病毒复制的抑制百分比(萤光素酶活性):%抑制= $\{1 - [\text{萤光素酶} + \text{抗体} / \text{萤光素酶} - \text{抗体}]\} \times 100$ 。

[0332] 病毒中和试验的结果见图6。HIV02M+J针对包括分化体A、B、C、D、F、G、AE、AG、CRF07-BC和CRF08-BC的一组病毒进行测试。HIV02M+J成功地中和了测试的所有病毒,在10 μ g/mL表现75%至100%的中和,这表明HIV02M+J结合由这些临床相关的HIV分化体表达的所有不同的gp120蛋白。不相关的同种型对照IgM+J抗体并不中和任何测试的假病毒(数据未显示)。

[0333] 实施例4:通过HIV特异性IgM结合分子的T细胞活化

[0334] 为显示双特异性HIVxCD3抗体能否在结合抗原阳性靶细胞后活化T细胞,进行如下试验。经工程改造的Jurkat T细胞(普洛麦格公司(Promega)CS176403)和表达gp120/gp41的CHO-gp140细胞在补充有10%胎牛血清(英杰公司(Invitrogen))的RPMI(英杰公司)中培养。HIV02M、HIV02M+J和HIV02M+V10J的连续稀释物与抗原表达细胞以20 μ L在白色384孔试验板中用5%CO₂在37℃孵育2小时。然后,经工程改造的JurkaT细胞(25000)添加至混合物至40 μ L的终体积。该混合物用5%CO₂在37℃孵育5小时。然后,细胞混合物与包含萤光素(普洛麦格公司,Cell Titer Glo)的20 μ L裂解缓冲液混合以允许检测萤光素酶报告物活性。光输出通过EnVision酶标仪检测。

[0335] 检验gp120-特异性HIV02M、HIV02M+J和HIV02M+V10J抗体的实验的结果如图7所示。然而,单特异性HIV02M和HIV02M+J抗体是没有活性的,gp120xCD3双特异性HIV02M+V10J抗体以剂量依赖的方式引起T细胞活化。

[0336] PAGE分析指出HIV02M+V10J的制备物包括未组装的和完全组装的IgM蛋白的混合物(图8,泳道2和8)。随后使用配备有TOSOH G4000SWXL色谱柱的Waters 2695HPLC系统通过尺寸排阻色谱法进一步纯化制备物。用脱气的流动相(0.1M磷酸钠、0.1M硫酸钠,pH6.7)以1ml/分钟的流速和25℃的温度对柱平衡45分钟。样品经过滤,并以1ml/分钟的流速注入100 μ L,运行15分钟的时间。使用Waters EMPOWER™软件套件在280nm监测吸光度,其也用于产生和分析色谱图。使用Waters分级分离部分收集器II(Waters Fraction Collector II)收集1mL的分级分离部分。收集的分级分离部分随后经浓缩,并使用Spin X UF-6浓缩器(康宁公

司,参考号431486)将其缓冲液交换到20mM柠檬酸、150mM氯化钠,pH6.0。

[0337] 该HIV02M+V10J抗体分析的结果如图8所示。根据非还原性SDS自然-PAGE、尺寸排阻HPLC将制备物分为纯化的高分子量正确组装的IgM HIV02M+V10J双特异性(分级分离部分3和4)和未组装低分子量物质(分级分离部分5和6)。

[0338] 通过高度纯化的HIV02M+V10J诱导的抗原依赖性T细胞活化如图9所示。在该试验中,通过更高活化信号证明,纯化的HIV02M+V10J抗体比HIV02M+V10J起始物质更高效。

[0339] 实施例5:HIV特异性IgM结合分子的补体依赖性细胞毒性

[0340] IgM表型的抗体特别适于使用补体蛋白C1q的高效结合,从而影响靶细胞上补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。为了测量CDC,使用了在其表面表达gp120的重组细胞(例如,CHO-gp120、CHO-gp140、Jurkat-522F/Y细胞,或表达gp140的膜锚着的三聚体形式的哺乳动物细胞膜,例如,JR-FL株(Go等.2015J Viro189:8245-8257))。靶细胞经冲洗并以 1.0×10^6 细胞/mL的密度重悬于CDC试验培养基(RPMI 1640,10%热失活的FBS),并且10 μ L/孔添加至Nunc 384孔组织培养处理的白色聚苯乙烯板。在试验培养基中制备测试抗体的连续3倍稀释物,包括,例如,五聚化或六聚化HIV结合分子,例如,IgM,如HIV02M、HIV02M+J或HIV02M+V10J和适当的对照,将其以10 μ L/孔添加至试验板,并将板于37 $^{\circ}$ C在5%CO₂孵育箱中孵育2小时以允许发生调理素作用。正常人血清补体(Quidel)在试验培养基中稀释至30%,并将10 μ L/孔添加至试验板。板在37 $^{\circ}$ C于5%CO₂孵育箱中孵育4小时。细胞效价-Glo试剂(Cell Titer-Glo普洛麦格公司)用前解冻并将15 μ L/孔添加至试验板。在摇床上板温和混合2分钟以裂解细胞,然后在室温另置10分钟随后于EnVision酶标仪(Perkin-Elmer)上检测发光。减去背景信号后,活力百分比针对抗体浓度作图,并采用GraphPad Prism确定EC50值。

[0341] 或者,可以使用长期HIV感染的细胞系(例如,CEM-IIIb)或潜伏的感染细胞系(例如,ACH2、J1.1、OM10)。CEM-IIIb细胞持续在其细胞表面表达gp120/41HIV包膜糖蛋白,而潜伏的细胞系被激活以表达gp120/41HIV包膜糖蛋白,其是HIV潜伏的指标。将细胞以每孔50,000个细胞接种在96孔板中,加入连续稀释的单克隆或双特异性抗体(如本文所述的那些),然后加入人血清补体(Quidel,目录号A113)至10%的常规血清的终浓度。在37 $^{\circ}$ C孵育反应混合物4小时。细胞效价Glo试剂(普洛麦格公司,目录号G7572)以与各孔中存在的培养基体积相等的体积添加。板振荡2分钟,室温孵育10分钟,然后在光度计上测量发光。

[0342] 实施例6:T细胞通过HIV特异性IgM结合分子引导HIV抗原表达细胞的杀伤

[0343] 使用HIV+细胞作为靶标,检测双特异性HIVxCD3抗体,例如但不限于HIV02M+V10J的T细胞依赖性细胞毒素(TDCC)的诱导。使用的靶标HIV+细胞是重组地表达gp120/gp41在其表面的细胞(例如,CHO-gp140、CHO-gp160、Jurkat-522F/Y细胞,或表达gp140的膜锚着的三聚体形式的哺乳动物细胞,例如,JR-FL株(Go等.2015J Viro189:8245-8257)、长期感染的CEM细胞(例如,CEM-IIIb)或潜伏的感染细胞系(例如,ACH2、J1.1、OM10))。双特异性HIVxCD3抗体经连续稀释,并与靶细胞和PBMC或纯化/富集的CD8+T细胞(来自正常供体,作为效应细胞)以各种靶标:效应细胞比混合。24至72小时后,通过加细胞效价Glo(普洛麦格公司)分析细胞裂解或杀伤的量,然后在光度计上测量发光。

[0344] 或者,可以进行TDCC共培养试验,使用CD8+T细胞、急性淋巴细胞白血病(TALL)细胞、gp120/pg41表达型细胞(约 6×10^3 个细胞),例如,CHO-gp140、CHO-gp160、Jurkat-522F/Y细胞,或表达gp140的膜锚着的三聚体形式的哺乳动物细胞膜,例如,JR-FL株(Go等.2015J

Virology 89:8245-8257)、长期感染的CEM细胞(例如,CEM-IIIb)或潜伏的感染细胞系(例如,ACH2、J1、OM10),与 3×10^4 个TALL细胞(ATCC CRL-11386)在不同的浓度的测试化合物(例如,HIVxCD3双特异性抗体)的存在下,在补充有10%热失活的FBS的5 μ L总体积的RPMI 1640培养基中于384孔黑色组织培养物板中共培养。在5%CO₂孵育箱中37℃孵育24小时之后,15 μ L的CytoTox-ONE底物试剂(Promega, G7891)添加至各孔以检测从死细胞释放的LDH的水平。板经短暂振荡以混合试剂,然后室温孵育90分钟,随后在EnVision酶标仪(Perkin-Elmer)上检测荧光信号(激发光485nm,发射光615nm)。然后,数据用Prism软件(GraphPad公司)分析以确定EC₅₀。

[0345] 实施例7:使用HIV IgM结合分子治疗HIV感染的动物

[0346] 在人体中对HIV-1感染的有效控制通过使用抗逆转录病毒疗法(ART)药物的组合来实现(Bartlett等,AIDS 15(11):1369-1377)。然而,当ART停止时,HIV病毒在短时间内重新出现或“反弹”表明在ART治疗的个体中仍有少量潜伏的感染细胞存在。这个潜伏的“储库(reservoir)”是治愈HIV感染者感染的最大障碍。因此,由于ART有效地将HIV感染降低到可检测水平以下,因此人们对于潜伏的感染细胞的储库的靶向和杀伤具有相当大的兴趣,这可导致HIV感染的个体的感染被治愈。

[0347] 在人源化的BLT小鼠中已经描述了HIV潜伏的一个模型(Denton等,J Virol. 2012 Jan; 86(1):630-4(2012)),其已经被Horowitz等(Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2013 110(41):16538-43和Klein等,Nature 492(7427):118-122(2012))用于分析ART加免疫疗法的组合,以确定在ART停止后抑制或消除病毒反弹的可能性,作为开发治愈HIV感染的一个有希望的途径。如Klein等.Nature 492(7427):118-122(2012所述,在人源化小鼠8周龄时进行针对人淋巴细胞的重建的筛选。对具有可测量的人淋巴细胞的小鼠腹膜内注射感染性HIV-1YU2病毒,并在感染后2至3周通过定量逆转录酶PCR筛选病毒血症。使用用研钵和研杵将替诺福韦双丙双胍-富马酸盐(tenofovir disproxil-fumarate, TDF; 吉利德科学公司(Gilead Sciences))、恩曲他滨(emtricitabine, FTC; 吉利德科学公司),雷特格韦(raltegravir, RAL; 默克公司(Merck))和依法韦仑(efavirenz, EFV; 百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb))片剂粉碎成细粉末形式,并悬浮于PBS中。将ART制剂在无菌Eppendorf管中等分成200- μ L剂量,并且根据Denton等.(2012)报道的有效剂量,按照每小鼠2.5、1.5、1.2和2.5mg的剂量,分别就TDF, FTC, RAL和EFV进行口服给药。第4组(4)人源化的YU2感染的小鼠将通过经口灌洗在第0天开始每天接受ART,持续5天,然后第2、3、4组将分别在第5天分别接受20mg/kg的HIV02G、HIV02M和HIV02M+V10J。第2、3和4组从第5天到第42天继续接受一周两次的抗体治疗。在第24天,中止所有组的ART。在研究持续期间的不同时间点确定HIV血浆病毒载量、细胞相关的HIV DNA和RNA,直到第63天确定病毒从潜伏期反弹的动力学。同样,其他人源化的小鼠模型也可以使用(参见,Xhang和Su 2012Cell.&Mol.Immunol.9,237-244)。

[0348] 另外,体内功效研究可以在非人的灵长类动物身上进行。在一种这样的长期感染模型中(Barouch等.2013Nature 503,224-228),使用了不表达与自发性病毒学控制相关的I类等位基因Mamu-A*01、Mamu-B*08和Mamu-B*17的特定无病原体的恒河猴(Macaca mulatta)。对各组易受影响的和抗性TRIM5 α 等位基因进行平衡。随机分配4到5只猴子到各组以平衡基线病毒载量。在抗体施用之前,动物通过直肠内途径用恒河猴源的SHIV-

SF162P3攻击储液(challenge stock)感染9个月。将二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子,例如,IgM抗体,如HIV02M、HIV02M+J或HIV02M+V10J和适当的对照通过静脉内途径以高达10mg/kg的剂量一次或两次给予猴子,并且对猴子每周放血三次以评估病毒载量。或者,对于感染的猴子,除了二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子之外,还使用或不使用抗逆转录病毒疗法(例如,ART)进行处理。一旦抗逆转录病毒治疗停止,即对病毒反弹进行量化。相似地,可以对感染的猴子使用抗逆转录病毒治疗并且,一旦停止,然后使用二聚化、五聚化或六聚化HIV结合分子进行治疗,并且量化病毒反弹。

[0349] ***

[0350] 本发明的宽度和范围不应受限于任何上述示例性实施方式,而应仅根据下列权利要求书及其等同项来定义。

[0001] 序列表
 [0002] <110> IGM生物科学股份有限公司(IGM BIOSCIENCES, INC.)
 [0003] <120> 多价人免疫缺陷病毒抗原结合分子及其应用(MULTI-VALENT HUMA-
 [0004] -N IMMUNODEFICIENCY VIRUS ANTIGEN BINDING MOLECULES AND U-
 [0005] -SES THEREOF)
 [0006] <130> 57912-154497
 [0007] <140> PCT/US2016/027979
 [0008] <141> 2016-04-15
 [0009] <150> 62/149,460
 [0010] <151> 2015-04-17
 [0011] <160> 125
 [0012] <170> PatentIn version 3.5
 [0013] <210> 1
 [0014] <211> 452
 [0015] <212> PRT
 [0016] <213> 智人(Homo sapiens)
 [0017] <400> 1
 [0018] Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn
 [0019] 1 5 10 15
 [0020] Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp
 [0021] 20 25 30
 [0022] Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser
 [0023] 35 40 45
 [0024] Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys
 [0025] 50 55 60
 [0026] Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln
 [0027] 65 70 75 80
 [0028] Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn
 [0029] 85 90 95
 [0030] Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys
 [0031] 100 105 110
 [0032] Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg
 [0033] 115 120 125
 [0034] Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile
 [0035] 130 135 140
 [0036] Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr
 [0037] 145 150 155 160
 [0038] Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr

[0039]		165		170		175
[0040]	Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln					
[0041]		180		185		190
[0042]	Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln					
[0043]		195		200		205
[0044]	Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val					
[0045]		210		215		220
[0046]	Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr					
[0047]	225		230		235	240
[0048]	Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr					
[0049]		245		250		255
[0050]	Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn					
[0051]		260		265		270
[0052]	Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala					
[0053]		275		280		285
[0054]	Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr					
[0055]		290		295		300
[0056]	Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg					
[0057]	305		310		315	320
[0058]	Pro Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro					
[0059]		325		330		335
[0060]	Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu					
[0061]		340		345		350
[0062]	Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg					
[0063]		355		360		365
[0064]	Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro					
[0065]		370		375		380
[0066]	Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val					
[0067]	385		390		395	400
[0068]	Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His					
[0069]		405		410		415
[0070]	Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr					
[0071]		420		425		430
[0072]	Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala					
[0073]		435		440		445
[0074]	Gly Thr Cys Tyr					
[0075]		450				
[0076]	<210> 2					
[0077]	<211> 159					

[0078] <212> PRT
 [0079] <213> 智人(Homo sapiens)
 [0080] <400> 2
 [0081] Met Lys Asn His Leu Leu Phe Trp Gly Val Leu Ala Val Phe Ile Lys
 [0082] 1 5 10 15
 [0083] Ala Val His Val Lys Ala Gln Glu Asp Glu Arg Ile Val Leu Val Asp
 [0084] 20 25 30
 [0085] Asn Lys Cys Lys Cys Ala Arg Ile Thr Ser Arg Ile Ile Arg Ser Ser
 [0086] 35 40 45
 [0087] Glu Asp Pro Asn Glu Asp Ile Val Glu Arg Asn Ile Arg Ile Ile Val
 [0088] 50 55 60
 [0089] Pro Leu Asn Asn Arg Glu Asn Ile Ser Asp Pro Thr Ser Pro Leu Arg
 [0090] 65 70 75 80
 [0091] Thr Arg Phe Val Tyr His Leu Ser Asp Leu Cys Lys Lys Cys Asp Pro
 [0092] 85 90 95
 [0093] Thr Glu Val Glu Leu Asp Asn Gln Ile Val Thr Ala Thr Gln Ser Asn
 [0094] 100 105 110
 [0095] Ile Cys Asp Glu Asp Ser Ala Thr Glu Thr Cys Tyr Thr Tyr Asp Arg
 [0096] 115 120 125
 [0097] Asn Lys Cys Tyr Thr Ala Val Val Pro Leu Val Tyr Gly Gly Glu Thr
 [0098] 130 135 140
 [0099] Lys Met Val Glu Thr Ala Leu Thr Pro Asp Ala Cys Tyr Pro Asp
 [0100] 145 150 155
 [0101] <210> 3
 [0102] <211> 353
 [0103] <212> PRT
 [0104] <213> 智人(Homo sapiens)
 [0105] <400> 3
 [0106] Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr
 [0107] 1 5 10 15
 [0108] Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe
 [0109] 20 25 30
 [0110] Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val
 [0111] 35 40 45
 [0112] Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr
 [0113] 50 55 60
 [0114] Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly
 [0115] 65 70 75 80
 [0116] Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp

[0117]					85					90						95
[0118]	Val	Thr	Val	Pro	Cys	Pro	Val	Pro	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Pro	Ser	Pro
[0119]					100					105						110
[0120]	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Pro	Ser	Pro	Ser	Cys	Cys	His	Pro	Arg	Leu	Ser
[0121]					115					120						125
[0122]	Leu	His	Arg	Pro	Ala	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Leu	Gly	Ser	Glu	Ala	Asn
[0123]					130					135						140
[0124]	Leu	Thr	Cys	Thr	Leu	Thr	Gly	Leu	Arg	Asp	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe
[0125]					145					150						160
[0126]	Thr	Trp	Thr	Pro	Ser	Ser	Gly	Lys	Ser	Ala	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Glu
[0127]					165					170						175
[0128]	Arg	Asp	Leu	Cys	Gly	Cys	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Val	Leu	Pro	Gly	Cys
[0129]					180					185						190
[0130]	Ala	Glu	Pro	Trp	Asn	His	Gly	Lys	Thr	Phe	Thr	Cys	Thr	Ala	Ala	Tyr
[0131]					195					200						205
[0132]	Pro	Glu	Ser	Lys	Thr	Pro	Leu	Thr	Ala	Thr	Leu	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn
[0133]					210					215						220
[0134]	Thr	Phe	Arg	Pro	Glu	Val	His	Leu	Leu	Pro	Pro	Pro	Ser	Glu	Glu	Leu
[0135]					225					230						240
[0136]	Ala	Leu	Asn	Glu	Leu	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Ser
[0137]					245					250						255
[0138]	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Val	Arg	Trp	Leu	Gln	Gly	Ser	Gln	Glu	Leu	Pro
[0139]					260					265						270
[0140]	Arg	Glu	Lys	Tyr	Leu	Thr	Trp	Ala	Ser	Arg	Gln	Glu	Pro	Ser	Gln	Gly
[0141]					275					280						285
[0142]	Thr	Thr	Thr	Phe	Ala	Val	Thr	Ser	Ile	Leu	Arg	Val	Ala	Ala	Glu	Asp
[0143]					290					295						300
[0144]	Trp	Lys	Lys	Gly	Asp	Thr	Phe	Ser	Cys	Met	Val	Gly	His	Glu	Ala	Leu
[0145]					305					310						320
[0146]	Pro	Leu	Ala	Phe	Thr	Gln	Lys	Thr	Ile	Asp	Arg	Leu	Ala	Gly	Lys	Pro
[0147]					325					330						335
[0148]	Thr	His	Val	Asn	Val	Ser	Val	Val	Met	Ala	Glu	Val	Asp	Gly	Thr	Cys
[0149]					340					345						350
[0150]	Tyr															
[0151]	<210>	4														
[0152]	<211>	340														
[0153]	<212>	PRT														
[0154]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[0155]	<400>	4														

[0156]	Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Asp Ser Thr
[0157]	1 5 10 15
[0158]	Pro Gln Asp Gly Asn Val Val Val Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe
[0159]	20 25 30
[0160]	Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Asn Val
[0161]	35 40 45
[0162]	Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr
[0163]	50 55 60
[0164]	Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Pro Asp Gly
[0165]	65 70 75 80
[0166]	Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp
[0167]	85 90 95
[0168]	Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Pro Pro Pro Cys Cys His Pro
[0169]	100 105 110
[0170]	Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser
[0171]	115 120 125
[0172]	Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly
[0173]	130 135 140
[0174]	Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly
[0175]	145 150 155 160
[0176]	Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu
[0177]	165 170 175
[0178]	Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp Asn His Gly Glu Thr Phe Thr Cys Thr
[0179]	180 185 190
[0180]	Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile Thr Lys
[0181]	195 200 205
[0182]	Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser
[0183]	210 215 220
[0184]	Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg
[0185]	225 230 235 240
[0186]	Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln
[0187]	245 250 255
[0188]	Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro
[0189]	260 265 270
[0190]	Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala
[0191]	275 280 285
[0192]	Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His
[0193]	290 295 300
[0194]	Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Met Ala

[0195]	305	310	315	320
[0196]	Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp			
[0197]		325	330	335
[0198]	Gly Thr Cys Tyr			
[0199]		340		
[0200]	<210> 5			
[0201]	<211> 121			
[0202]	<212> PRT			
[0203]	<213> 人工序列			
[0204]	<220>			
[0205]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[0206]	<400> 5			
[0207]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu			
[0208]	1	5	10	15
[0209]	Ser Met Arg Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ile Asp Cys			
[0210]		20	25	30
[0211]	Thr Leu Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Met			
[0212]		35	40	45
[0213]	Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Pro Leu			
[0214]		50	55	60
[0215]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe			
[0216]	65	70	75	80
[0217]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[0218]		85	90	95
[0219]	Thr Arg Gly Lys Asn Cys Asp Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His Trp Gly			
[0220]		100	105	110
[0221]	Arg Gly Thr Pro Val Ile Val Ser Ser			
[0222]		115	120	
[0223]	<210> 6			
[0224]	<211> 104			
[0225]	<212> PRT			
[0226]	<213> 人工序列			
[0227]	<220>			
[0228]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[0229]	<400> 6			
[0230]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0231]	1	5	10	15
[0232]	Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala			
[0233]		20	25	30

[0234] Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 [0235] 35 40 45
 [0236] Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 [0237] 50 55 60
 [0238] Trp Gly Pro Asp Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 [0239] 65 70 75 80
 [0240] Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 [0241] 85 90 95
 [0242] Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg
 [0243] 100
 [0244] <210> 7
 [0245] <211> 121
 [0246] <212> PRT
 [0247] <213> 人工序列
 [0248] <220>
 [0249] <223> 人工序列的描述:多肽
 [0250] <400> 7
 [0251] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu
 [0252] 1 5 10 15
 [0253] Ser Met Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ile Asp Cys
 [0254] 20 25 30
 [0255] Thr Leu Asn Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met
 [0256] 35 40 45
 [0257] Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Pro Leu
 [0258] 50 55 60
 [0259] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe
 [0260] 65 70 75 80
 [0261] Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0262] 85 90 95
 [0263] Thr Arg Gly Lys Asn Cys Asp Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His Trp Gly
 [0264] 100 105 110
 [0265] Arg Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 [0266] 115 120
 [0267] <210> 8
 [0268] <211> 104
 [0269] <212> PRT
 [0270] <213> 人工序列
 [0271] <220>
 [0272] <223> 人工序列的描述:合成多肽

[0273]	<400> 8
[0274]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0275]	1 5 10 15
[0276]	Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala
[0277]	20 25 30
[0278]	Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
[0279]	35 40 45
[0280]	Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
[0281]	50 55 60
[0282]	Trp Gly Pro Asp Tyr Asn Leu Thr Ile Arg Asn Leu Glu Ser Gly Asp
[0283]	65 70 75 80
[0284]	Phe Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
[0285]	85 90 95
[0286]	Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg
[0287]	100
[0288]	<210> 9
[0289]	<211> 130
[0290]	<212> PRT
[0291]	<213> 人工序列
[0292]	<220>
[0293]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0294]	<400> 9
[0295]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Val Ile Lys Thr Pro Gly Ser
[0296]	1 5 10 15
[0297]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Arg Asp Tyr
[0298]	20 25 30
[0299]	Ser Ile His Trp Val Arg Leu Ile Pro Asp Lys Gly Phe Glu Trp Ile
[0300]	35 40 45
[0301]	Gly Trp Ile Lys Pro Leu Trp Gly Ala Val Ser Tyr Ala Arg Gln Leu
[0302]	50 55 60
[0303]	Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Gln Leu Ser Gln Asp Pro Asp Asp
[0304]	65 70 75 80
[0305]	Pro Asp Trp Gly Val Ala Tyr Met Glu Phe Ser Gly Leu Thr Pro Ala
[0306]	85 90 95
[0307]	Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Val Arg Arg Gly Ser Cys Asp Tyr Cys
[0308]	100 105 110
[0309]	Gly Asp Phe Pro Trp Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Val Val
[0310]	115 120 125
[0311]	Ser Ser

[0312]	130
[0313]	<210> 10
[0314]	<211> 103
[0315]	<212> PRT
[0316]	<213> 人工序列
[0317]	<220>
[0318]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0319]	<400> 10
[0320]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0321]	1 5 10 15
[0322]	Glu Thr Ala Thr Leu Phe Cys Lys Ala Ser Gln Gly Gly Asn Ala Met
[0323]	20 25 30
[0324]	Thr Trp Tyr Gln Lys Arg Arg Gly Gln Val Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[0325]	35 40 45
[0326]	Asp Thr Ser Arg Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Val Gly Ser
[0327]	50 55 60
[0328]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Phe Leu Thr Ile Asn Lys Leu Asp Arg Glu
[0329]	65 70 75 80
[0330]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Glu Phe Phe Gly Leu Gly
[0331]	85 90 95
[0332]	Ser Glu Leu Glu Val His Arg
[0333]	100
[0334]	<210> 11
[0335]	<211> 125
[0336]	<212> PRT
[0337]	<213> 人工序列
[0338]	<220>
[0339]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0340]	<400> 11
[0341]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gly Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0342]	1 5 10 15
[0343]	Ser Val Arg Val Ser Cys Trp Thr Ser Glu Asp Ile Phe Glu Arg Thr
[0344]	20 25 30
[0345]	Glu Leu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
[0346]	35 40 45
[0347]	Ile Gly Trp Val Lys Thr Val Thr Gly Ala Val Asn Phe Gly Ser Pro
[0348]	50 55 60
[0349]	Asp Phe Arg Gln Arg Val Ser Leu Thr Arg Asp Arg Asp Leu Phe Thr
[0350]	65 70 75 80

[0351]	Ala His Met Asp Ile Arg Gly Leu Thr Gln Gly Asp Thr Ala Thr Tyr
[0352]	85 90 95
[0353]	Phe Cys Ala Arg Gln Lys Phe Tyr Thr Gly Gly Gln Gly Trp Tyr Phe
[0354]	100 105 110
[0355]	Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Ile Val Val Ser Ser
[0356]	115 120 125
[0357]	<210> 12
[0358]	<211> 102
[0359]	<212> PRT
[0360]	<213> 人工序列
[0361]	<220>
[0362]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0363]	<400> 12
[0364]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0365]	1 5 10 15
[0366]	Glu Thr Ala Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ala Ser Tyr Gly His Met Thr
[0367]	20 25 30
[0368]	Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala
[0369]	35 40 45
[0370]	Thr Ser Lys Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gln
[0371]	50 55 60
[0372]	Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Arg Met Glu Pro Glu Asp
[0373]	65 70 75 80
[0374]	Phe Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
[0375]	85 90 95
[0376]	Arg Leu Glu Ile Arg Arg
[0377]	100
[0378]	<210> 13
[0379]	<211> 125
[0380]	<212> PRT
[0381]	<213> 人工序列
[0382]	<220>
[0383]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0384]	<400> 13
[0385]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gly Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0386]	1 5 10 15
[0387]	Ser Val Arg Val Ser Cys Trp Thr Ser Glu Asp Ile Phe Glu Arg Thr
[0388]	20 25 30
[0389]	Glu Leu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

[0390]	35	40	45
[0391]	Ile Gly Trp Val Lys Thr Val Thr Gly Ala Val Asn Phe Gly Ser Pro		
[0392]	50	55	60
[0393]	Asn Phe Arg His Arg Val Ser Leu Thr Arg Asp Arg Asp Leu Phe Thr		
[0394]	65	70	75
[0395]	Ala His Met Asp Ile Arg Gly Leu Thr Gln Gly Asp Thr Ala Thr Tyr		
[0396]	85	90	95
[0397]	Phe Cys Ala Arg Gln Lys Phe Glu Arg Gly Gly Gln Gly Trp Tyr Phe		
[0398]	100	105	110
[0399]	Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Ile Val Val Ser Ser		
[0400]	115	120	125
[0401]	<210> 14		
[0402]	<211> 101		
[0403]	<212> PRT		
[0404]	<213> 人工序列		
[0405]	<220>		
[0406]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0407]	<400> 14		
[0408]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0409]	1	5	10
[0410]	Glu Thr Ala Ser Leu Ser Cys Thr Ala Ala Ser Tyr Gly His Met Thr		
[0411]	20	25	30
[0412]	Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala		
[0413]	35	40	45
[0414]	Thr Ser Lys Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gln		
[0415]	50	55	60
[0416]	Phe Gly Lys Gln Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Arg Met Glu Pro Glu Asp		
[0417]	65	70	75
[0418]	Phe Ala Gly Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
[0419]	85	90	95
[0420]	Arg Leu Glu Ile Arg		
[0421]	100		
[0422]	<210> 15		
[0423]	<211> 131		
[0424]	<212> PRT		
[0425]	<213> 人工序列		
[0426]	<220>		
[0427]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0428]	<400> 15		

[0429]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Arg Lys Pro Gly Ala
[0430]	1 5 10 15
[0431]	Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Phe Ala Glu Asp Asp Asp Tyr Ser Pro
[0432]	20 25 30
[0433]	Tyr Trp Val Asn Pro Ala Pro Glu His Phe Ile His Phe Leu Arg Gln
[0434]	35 40 45
[0435]	Ala Pro Gly Gln Gln Leu Glu Trp Leu Ala Trp Met Asn Pro Thr Asn
[0436]	50 55 60
[0437]	Gly Ala Val Asn Tyr Ala Trp Tyr Leu Asn Gly Arg Val Thr Ala Thr
[0438]	65 70 75 80
[0439]	Arg Asp Arg Ser Met Thr Thr Ala Phe Leu Glu Val Lys Ser Leu Arg
[0440]	85 90 95
[0441]	Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Lys Arg Gly
[0442]	100 105 110
[0443]	Arg Ser Glu Trp Ala Tyr Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Val
[0444]	115 120 125
[0445]	Val Ser Ser
[0446]	130
[0447]	<210> 16
[0448]	<211> 103
[0449]	<212> PRT
[0450]	<213> 人工序列
[0451]	<220>
[0452]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0453]	<400> 16
[0454]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0455]	1 5 10 15
[0456]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Gly Ile Gly Lys Asp
[0457]	20 25 30
[0458]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
[0459]	35 40 45
[0460]	Ser Asp Ala Ser Thr Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0461]	50 55 60
[0462]	Ser Gly Phe His Gln Asn Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
[0463]	65 70 75 80
[0464]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Glu Thr Phe Gly Gln
[0465]	85 90 95
[0466]	Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[0467]	100

[0468]	<210> 17
[0469]	<211> 131
[0470]	<212> PRT
[0471]	<213> 人工序列
[0472]	<220>
[0473]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0474]	<400> 17
[0475]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Arg Lys Pro Gly Ala
[0476]	1 5 10 15
[0477]	Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Phe Ala Glu Asp Asp Asp Tyr Ser Pro
[0478]	20 25 30
[0479]	His Trp Val Asn Pro Ala Pro Glu His Tyr Ile His Phe Leu Arg Gln
[0480]	35 40 45
[0481]	Ala Pro Gly Gln Gln Leu Glu Trp Leu Ala Trp Met Asn Pro Thr Asn
[0482]	50 55 60
[0483]	Gly Ala Val Asn Tyr Ala Trp Gln Leu His Gly Arg Leu Thr Ala Thr
[0484]	65 70 75 80
[0485]	Arg Asp Gly Ser Met Thr Thr Ala Phe Leu Glu Val Arg Ser Leu Arg
[0486]	85 90 95
[0487]	Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Lys Arg Gly
[0488]	100 105 110
[0489]	Arg Ser Glu Trp Ala Tyr Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Ala
[0490]	115 120 125
[0491]	Val Ser Ser
[0492]	130
[0493]	<210> 18
[0494]	<211> 103
[0495]	<212> PRT
[0496]	<213> 人工序列
[0497]	<220>
[0498]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0499]	<400> 18
[0500]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0501]	1 5 10 15
[0502]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Gly Ile Gly Lys Asp
[0503]	20 25 30
[0504]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
[0505]	35 40 45
[0506]	Ser Asp Ala Ser Ile Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0507]	50	55	60
[0508]	Ser Gly Phe His Gln Asn Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0509]	65	70	75
[0510]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Glu Thr Phe Gly Gln		
[0511]	85	90	95
[0512]	Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		
[0513]	100		
[0514]	<210> 19		
[0515]	<211> 131		
[0516]	<212> PRT		
[0517]	<213> 人工序列		
[0518]	<220>		
[0519]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0520]	<400> 19		
[0521]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Arg Lys Pro Gly Ala		
[0522]	1	5	10
[0523]	Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Phe Ala Glu Asp Asp Asp Phe Ser Pro		
[0524]	20	25	30
[0525]	His Trp Val Asn Pro Ala Pro Glu His Tyr Ile His Phe Leu Arg Gln		
[0526]	35	40	45
[0527]	Ala Pro Gly Gln Gln Leu Glu Trp Leu Ala Trp Met Lys Pro Thr Asn		
[0528]	50	55	60
[0529]	Gly Ala Val Asn Tyr Ala Trp Gln Leu Gln Gly Arg Val Thr Val Thr		
[0530]	65	70	75
[0531]	Arg Asp Arg Ser Gln Thr Thr Ala Phe Leu Glu Val Lys Asn Leu Arg		
[0532]	85	90	95
[0533]	Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Lys Arg Gly		
[0534]	100	105	110
[0535]	Arg Ser Glu Trp Ala Tyr Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Val		
[0536]	115	120	125
[0537]	Ile Ser Ala		
[0538]	130		
[0539]	<210> 20		
[0540]	<211> 103		
[0541]	<212> PRT		
[0542]	<213> 人工序列		
[0543]	<220>		
[0544]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0545]	<400> 20		

[0546]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
[0547]	1				5					10					15	
[0548]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Arg	Gly	Ile	Gly	Lys	Asp
[0549]				20					25					30		
[0550]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Val
[0551]			35					40					45			
[0552]	Ser	Asp	Ala	Ser	Ile	Leu	Glu	Gly	Gly	Val	Pro	Thr	Arg	Phe	Ser	Gly
[0553]		50					55					60				
[0554]	Ser	Gly	Phe	His	Gln	Asn	Phe	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala
[0555]	65					70					75				80	
[0556]	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Thr	Phe	Gly	Gln
[0557]					85				90					95		
[0558]	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys									
[0559]				100												
[0560]	<210>	21														
[0561]	<211>	131														
[0562]	<212>	PRT														
[0563]	<213>	人工序列														
[0564]	<220>															
[0565]	<223>	人工序列的描述:合成多肽														
[0566]	<400>	21														
[0567]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Ala	Val	Arg	Lys	Pro	Gly	Ala
[0568]	1				5					10					15	
[0569]	Ser	Ile	Ser	Val	Ser	Cys	Lys	Phe	Ala	Asp	Ala	Asp	Asp	Tyr	Ser	Pro
[0570]				20					25					30		
[0571]	His	Trp	Met	Asn	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Tyr	Ile	His	Phe	Leu	Arg	Gln
[0572]			35					40					45			
[0573]	Ala	Pro	Gly	Gln	Gln	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Trp	Met	Asn	Pro	Thr	Asn
[0574]		50					55					60				
[0575]	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Trp	Tyr	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Thr	Ala	Thr
[0576]	65					70					75				80	
[0577]	Arg	Asp	Arg	Ser	Met	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Glu	Val	Arg	Ser	Leu	Arg
[0578]				85					90					95		
[0579]	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Gln	Lys	Arg	Ala
[0580]				100					105					110		
[0581]	Arg	Ser	Glu	Trp	Ala	Tyr	Ala	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Val
[0582]				115					120					125		
[0583]	Val	Ser	Ser													
[0584]				130												

[0585] <210> 22
 [0586] <211> 103
 [0587] <212> PRT
 [0588] <213> 人工序列
 [0589] <220>
 [0590] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0591] <400> 22
 [0592] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [0593] 1 5 10 15
 [0594] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Gly Ile Gly Lys Asp
 [0595] 20 25 30
 [0596] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Val
 [0597] 35 40 45
 [0598] Ser Asp Ala Ser Val Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0599] 50 55 60
 [0600] Ser Gly Phe His Gln Asn Phe Ser Leu Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro
 [0601] 65 70 75 80
 [0602] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Glu Thr Phe Gly Gln
 [0603] 85 90 95
 [0604] Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 [0605] 100
 [0606] <210> 23
 [0607] <211> 131
 [0608] <212> PRT
 [0609] <213> 人工序列
 [0610] <220>
 [0611] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0612] <400> 23
 [0613] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Arg Lys Pro Gly Ala
 [0614] 1 5 10 15
 [0615] Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Phe Ala Glu Asp Asp Asp Trp Ser Pro
 [0616] 20 25 30
 [0617] His Trp Val Asn Pro Ala Pro Glu His Tyr Ile His Phe Leu Arg Gln
 [0618] 35 40 45
 [0619] Ala Pro Gly Gln Gln Leu Glu Trp Leu Ala Trp Met Asn Pro Thr Asn
 [0620] 50 55 60
 [0621] Gly Ala Val Asn Tyr Ala Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Thr Ala Thr
 [0622] 65 70 75 80
 [0623] Arg Asp Thr Ser Met Thr Thr Ala Phe Leu Glu Val Lys Ser Leu Arg

[0624]	85								90								95							
[0625]	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Gln	Lys	Arg	Gly								
[0626]	100								105								110							
[0627]	Arg	Ser	Glu	Trp	Ala	Tyr	Ala	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Val	Val								
[0628]	115								120								125							
[0629]	Val	Ser	Ser																					
[0630]	130																							
[0631]	<210> 24																							
[0632]	<211> 103																							
[0633]	<212> PRT																							
[0634]	<213> 人工序列																							
[0635]	<220>																							
[0636]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																							
[0637]	<400> 24																							
[0638]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly								
[0639]	1	5				10				15														
[0640]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Arg	Gly	Ile	Gly	Lys	Asp								
[0641]	20								25				30											
[0642]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ala	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Val								
[0643]	35								40				45											
[0644]	Ser	Asp	Ala	Ser	Ile	Leu	Glu	Gly	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly								
[0645]	50				55				60															
[0646]	Ser	Gly	Phe	His	Gln	Asn	Phe	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro								
[0647]	65				70				75				80											
[0648]	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Thr	Phe	Gly	Gln								
[0649]	85								90				95											
[0650]	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys																	
[0651]	100																							
[0652]	<210> 25																							
[0653]	<211> 136																							
[0654]	<212> PRT																							
[0655]	<213> 人工序列																							
[0656]	<220>																							
[0657]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																							
[0658]	<400> 25																							
[0659]	Gln	Arg	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Ser	Ser								
[0660]	1	5				10				15														
[0661]	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asp	Phe	Ser	Arg	Gln	Gly								
[0662]	20								25				30											

[0663]	Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Ala
[0664]	35 40 45
[0665]	Phe Ile Lys Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr His Ala Asp Ser Val Trp
[0666]	50 55 60
[0667]	Gly Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
[0668]	65 70 75 80
[0669]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val
[0670]	85 90 95
[0671]	Arg Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Tyr Asp
[0672]	100 105 110
[0673]	Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
[0674]	115 120 125
[0675]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0676]	130 135
[0677]	<210> 26
[0678]	<211> 110
[0679]	<212> PRT
[0680]	<213> 人工序列
[0681]	<220>
[0682]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0683]	<400> 26
[0684]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[0685]	1 5 10 15
[0686]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Asn Asp Val Gly Gly Tyr
[0687]	20 25 30
[0688]	Glu Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
[0689]	35 40 45
[0690]	Val Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
[0691]	50 55 60
[0692]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
[0693]	65 70 75 80
[0694]	Gln Ala Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Leu Thr Ser Thr
[0695]	85 90 95
[0696]	Arg Arg Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0697]	100 105 110
[0698]	<210> 27
[0699]	<211> 137
[0700]	<212> PRT
[0701]	<213> 人工序列

[0702] <220>
 [0703] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0704] <400> 27
 [0705] Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 [0706] 1 5 10 15
 [0707] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Lys Tyr
 [0708] 20 25 30
 [0709] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0710] 35 40 45
 [0711] Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
 [0712] 50 55 60
 [0713] Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0714] 65 70 75 80
 [0715] Leu Gln Phe Ser Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Met Phe Phe Cys
 [0716] 85 90 95
 [0717] Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
 [0718] 100 105 110
 [0719] Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
 [0720] 115 120 125
 [0721] Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0722] 130 135
 [0723] <210> 28
 [0724] <211> 110
 [0725] <212> PRT
 [0726] <213> 人工序列
 [0727] <220>
 [0728] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0729] <400> 28
 [0730] Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 [0731] 1 5 10 15
 [0732] Thr Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Phe
 [0733] 20 25 30
 [0734] Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
 [0735] 35 40 45
 [0736] Met Val Phe Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
 [0737] 50 55 60
 [0738] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 [0739] 65 70 75 80
 [0740] His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg

[0741]		85		90		95
[0742]	Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu					
[0743]		100		105		110
[0744]	<210> 29					
[0745]	<211> 129					
[0746]	<212> PRT					
[0747]	<213> 人工序列					
[0748]	<220>					
[0749]	<223> 人工序列的描述:合成多肽					
[0750]	<400> 29					
[0751]	Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Ala Val Thr Lys Pro Gly Ala					
[0752]	1	5		10		15
[0753]	Ser Val Arg Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Asn Ile Arg Asp Tyr					
[0754]		20		25		30
[0755]	Phe Ile His Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Val					
[0756]		35		40		45
[0757]	Gly Trp Ile Asn Pro Lys Thr Gly Gln Pro Asn Asn Pro Arg Gln Phe					
[0758]		50		55		60
[0759]	Gln Gly Arg Val Ser Leu Thr Arg His Ala Ser Trp Asp Phe Asp Thr					
[0760]	65	70		75		80
[0761]	Phe Ser Phe Tyr Met Asp Leu Lys Ala Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala					
[0762]		85		90		95
[0763]	Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gln Arg Ser Asp Tyr Trp Asp Phe Asp Val					
[0764]		100		105		110
[0765]	Trp Gly Ser Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly					
[0766]		115		120		125
[0767]	Pro					
[0768]	<210> 30					
[0769]	<211> 105					
[0770]	<212> PRT					
[0771]	<213> 人工序列					
[0772]	<220>					
[0773]	<223> 人工序列的描述:合成多肽					
[0774]	<400> 30					
[0775]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[0776]	1	5		10		15
[0777]	Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Asn Gly Tyr Leu Asn Trp Tyr					
[0778]		20		25		30
[0779]	Gln Gln Arg Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Gly Ser					

[0780]	35	40	45
[0781]	Lys Leu Glu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Arg Trp Gly		
[0782]	50	55	60
[0783]	Gln Glu Tyr Asn Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala		
[0784]	65	70	75
[0785]	Thr Tyr Phe Cys Gln Val Tyr Glu Phe Val Val Pro Gly Thr Arg Leu		
[0786]	85	90	95
[0787]	Asp Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
[0788]	100	105	
[0789]	<210> 31		
[0790]	<211> 133		
[0791]	<212> PRT		
[0792]	<213> 人工序列		
[0793]	<220>		
[0794]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[0795]	<400> 31		
[0796]	Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
[0797]	1	5	10
[0798]	Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
[0799]	20	25	30
[0800]	Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
[0801]	35	40	45
[0802]	Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
[0803]	50	55	60
[0804]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		
[0805]	65	70	75
[0806]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[0807]	85	90	95
[0808]	Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe		
[0809]	100	105	110
[0810]	Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
[0811]	115	120	125
[0812]	Lys Gly Pro Ser Val		
[0813]	130		
[0814]	<210> 32		
[0815]	<211> 109		
[0816]	<212> PRT		
[0817]	<213> 人工序列		
[0818]	<220>		

[0819] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0820] <400> 32
 [0821] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [0822] 1 5 10 15
 [0823] Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 [0824] 20 25 30
 [0825] Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 [0826] 35 40 45
 [0827] Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 [0828] 50 55 60
 [0829] Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 [0830] 65 70 75 80
 [0831] Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 [0832] 85 90 95
 [0833] Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 [0834] 100 105
 [0835] <210> 33
 [0836] <211> 141
 [0837] <212> PRT
 [0838] <213> 人工序列
 [0839] <220>
 [0840] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0841] <400> 33
 [0842] Gln Ile His Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0843] 1 5 10 15
 [0844] Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Tyr Gly Val Asn Thr Phe Gly Leu
 [0845] 20 25 30
 [0846] Tyr Ala Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Tyr
 [0847] 35 40 45
 [0848] Ile Gly Gln Ile Trp Arg Trp Lys Ser Ser Ala Ser His His Phe Arg
 [0849] 50 55 60
 [0850] Gly Arg Val Leu Ile Ser Ala Val Asp Leu Thr Gly Ser Ser Pro Pro
 [0851] 65 70 75 80
 [0852] Ile Ser Ser Leu Glu Ile Lys Asn Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val
 [0853] 85 90 95
 [0854] Tyr Phe Cys Thr Thr Thr Ser Thr Tyr Asp Lys Trp Ser Gly Leu His
 [0855] 100 105 110
 [0856] His Asp Gly Val Met Ala Phe Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile
 [0857] 115 120 125

[0858] Ser Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 [0859] 130 135 140
 [0860] <210> 34
 [0861] <211> 130
 [0862] <212> PRT
 [0863] <213> 人工序列
 [0864] <220>
 [0865] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0866] <400> 34
 [0867] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 [0868] 1 5 10 15
 [0869] Asp Thr Val Arg Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Gly Asn
 [0870] 20 25 30
 [0871] Trp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu
 [0872] 35 40 45
 [0873] Ile Tyr Arg Gly Ala Ala Leu Leu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 [0874] 50 55 60
 [0875] Gly Ser Ala Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Asn Leu Gln
 [0876] 65 70 75 80
 [0877] Ala Glu Asp Phe Gly Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Pro
 [0878] 85 90 95
 [0879] Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala
 [0880] 100 105 110
 [0881] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 [0882] 115 120 125
 [0883] Gly Thr
 [0884] 130
 [0885] <210> 35
 [0886] <211> 131
 [0887] <212> PRT
 [0888] <213> 人工序列
 [0889] <220>
 [0890] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [0891] <220>
 [0892] <221> MOD_RES
 [0893] <222> (131) .. (131)
 [0894] <223> 任何氨基酸
 [0895] <400> 35
 [0896] Gln Val His Leu Ser Gln Ser Gly Ala Ala Val Thr Lys Pro Gly Ala

[0897]	1	5	10	15
[0898]	Ser Val Arg Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Lys Ile Ser Asp His			
[0899]	20	25	30	
[0900]	Phe Ile His Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Val			
[0901]	35	40	45	
[0902]	Gly Trp Ile Asn Pro Lys Thr Gly Gln Pro Asn Asn Pro Arg Gln Phe			
[0903]	50	55	60	
[0904]	Gln Gly Arg Val Ser Leu Thr Arg Gln Ala Ser Trp Asp Phe Asp Thr			
[0905]	65	70	75	80
[0906]	Tyr Ser Phe Tyr Met Asp Leu Lys Ala Val Arg Ser Asp Asp Thr Ala			
[0907]	85	90	95	
[0908]	Ile Tyr Phe Cys Ala Arg Gln Arg Ser Asp Phe Trp Asp Phe Asp Val			
[0909]	100	105	110	
[0910]	Trp Gly Ser Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
[0911]	115	120	125	
[0912]	Pro Ser Xaa			
[0913]	130			
[0914]	<210> 36			
[0915]	<211> 104			
[0916]	<212> PRT			
[0917]	<213> 人工序列			
[0918]	<220>			
[0919]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[0920]	<400> 36			
[0921]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Arg Val Gly			
[0922]	1	5	10	15
[0923]	Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Asn Gly Tyr Leu Asn Trp Tyr			
[0924]	20	25	30	
[0925]	Gln Gln Arg Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Gly Ser			
[0926]	35	40	45	
[0927]	Lys Leu Glu Arg Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Arg Arg Trp Gly			
[0928]	50	55	60	
[0929]	Gln Glu Tyr Asn Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala			
[0930]	65	70	75	80
[0931]	Thr Tyr Phe Cys Gln Val Tyr Glu Phe Ile Val Pro Gly Thr Arg Leu			
[0932]	85	90	95	
[0933]	Asp Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[0934]	100			
[0935]	<210> 37			

89

[0975]	Asp Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Phe Gln Trp Phe Gly Pro
[0976]	85 90 95
[0977]	Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr
[0978]	100 105
[0979]	<210> 39
[0980]	<211> 132
[0981]	<212> PRT
[0982]	<213> 人工序列
[0983]	<220>
[0984]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[0985]	<400> 39
[0986]	Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0987]	1 5 10 15
[0988]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser
[0989]	20 25 30
[0990]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Arg Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[0991]	35 40 45
[0992]	Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
[0993]	50 55 60
[0994]	Ser Arg Val Asn Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
[0995]	65 70 75 80
[0996]	Ser Leu Val Ala Ala Thr Ala Ala Asp Ser Gly Lys Tyr Tyr Cys Ala
[0997]	85 90 95
[0998]	Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
[0999]	100 105 110
[1000]	Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Gln Val
[1001]	115 120 125
[1002]	Thr Val Ser Ser
[1003]	130
[1004]	<210> 40
[1005]	<211> 105
[1006]	<212> PRT
[1007]	<213> 人工序列
[1008]	<220>
[1009]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1010]	<400> 40
[1011]	Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
[1012]	1 5 10 15
[1013]	Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala

[1014]		20		25		30											
[1015]	Gly	Gln	Ala	Pro	Ser	Leu	Ile	Ile	Tyr	Asn	Asn	Gln	Asp	Arg	Pro	Ser	
[1016]		35						40					45				
[1017]	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Pro	Asp	Ser	Pro	Phe	Gly	Thr	
[1018]		50						55					60				
[1019]	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	
[1020]	65						70				75					80	
[1021]	Tyr	Tyr	Cys	His	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Val	Pro	Thr	Lys	Trp	Val	Phe	
[1022]					85					90					95		
[1023]	Gly	Gly	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Leu								
[1024]					100					105							
[1025]	<210>	41															
[1026]	<211>	132															
[1027]	<212>	PRT															
[1028]	<213>	人工序列															
[1029]	<220>																
[1030]	<223>	人工序列的描述:合成多肽															
[1031]	<400>	41															
[1032]	Gln	Val	His	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
[1033]	1				5					10					15		
[1034]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Asn	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	
[1035]					20					25					30		
[1036]	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Leu	Gly	Lys	Gln	Pro	Glu	Trp	Ile	
[1037]		35						40					45				
[1038]	Gly	Tyr	Val	His	Asp	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	
[1039]		50					55					60					
[1040]	Ser	Arg	Val	His	Leu	Ser	Leu	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Leu	Val	Ser	Leu	
[1041]	65					70					75					80	
[1042]	Arg	Leu	Thr	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Ser	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
[1043]					85					90					95		
[1044]	Thr	Thr	Lys	His	Gly	Arg	Arg	Ile	Tyr	Gly	Val	Val	Ala	Phe	Lys	Glu	
[1045]					100					105					110		
[1046]	Trp	Phe	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Ser	Val	
[1047]					115					120					125		
[1048]	Thr	Val	Ser	Ser													
[1049]		130															
[1050]	<210>	42															
[1051]	<211>	105															
[1052]	<212>	PRT															

[1053]	<213> 人工序列																		
[1054]	<220>																		
[1055]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																		
[1056]	<400> 42																		
[1057]	Thr	Phe	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly			
[1058]	1				5					10					15				
[1059]	Glu	Glu	Ser	Leu	Gly	Ser	Arg	Ser	Val	Ile	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro			
[1060]				20					25					30					
[1061]	Gly	Gln	Ala	Pro	Ser	Leu	Ile	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Arg	Pro	Ser			
[1062]				35				40					45						
[1063]	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Phe	Gly	Thr			
[1064]		50					55				60								
[1065]	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp			
[1066]	65					70				75					80				
[1067]	Tyr	Tyr	Cys	His	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Arg	Pro	Thr	Asn	Trp	Val	Phe			
[1068]				85					90					95					
[1069]	Gly	Glu	Gly	Thr	Thr	Leu	Ile	Val	Leu										
[1070]				100					105										
[1071]	<210> 43																		
[1072]	<211> 132																		
[1073]	<212> PRT																		
[1074]	<213> 人工序列																		
[1075]	<220>																		
[1076]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																		
[1077]	<400> 43																		
[1078]	Gln	Leu	His	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Pro	Glu			
[1079]	1				5					10					15				
[1080]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Ser	Ile	Asn	Asp	Ala			
[1081]				20					25					30					
[1082]	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Arg	Pro	Glu	Trp	Val			
[1083]			35				40						45						
[1084]	Gly	Tyr	Val	His	His	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys			
[1085]		50					55					60							
[1086]	Arg	Arg	Val	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ala	Lys	Asn	Glu	Val	Ser	Leu			
[1087]	65					70				75					80				
[1088]	Lys	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala			
[1089]				85					90					95					
[1090]	Arg	Ala	Leu	His	Gly	Lys	Arg	Ile	Tyr	Gly	Ile	Val	Ala	Leu	Gly	Glu			
[1091]				100					105					110					

[1092]	Leu Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ala Val
[1093]	115 120 125
[1094]	Thr Val Ser Ser
[1095]	130
[1096]	<210> 44
[1097]	<211> 105
[1098]	<212> PRT
[1099]	<213> 人工序列
[1100]	<220>
[1101]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1102]	<400> 44
[1103]	Ser Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Lys Ile Ser Cys Gly
[1104]	1 5 10 15
[1105]	Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[1106]	20 25 30
[1107]	Gly Gln Pro Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala
[1108]	35 40 45
[1109]	Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser Pro Asp Phe Arg Pro Gly Thr
[1110]	50 55 60
[1111]	Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Ala Glu Asp Glu Ala Asp
[1112]	65 70 75 80
[1113]	Tyr Tyr Cys His Ile Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn Trp Val Phe
[1114]	85 90 95
[1115]	Asp Arg Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
[1116]	100 105
[1117]	<210> 45
[1118]	<211> 137
[1119]	<212> PRT
[1120]	<213> 人工序列
[1121]	<220>
[1122]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1123]	<400> 45
[1124]	Gln Ser Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Arg Leu Val Glu Ala Ser Glu
[1125]	1 5 10 15
[1126]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys
[1127]	20 25 30
[1128]	Thr Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[1129]	35 40 45
[1130]	Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp

[1131]	50	55	60
[1132]	Thr Phe His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Leu Asp		
[1133]	65	70	75
[1134]	Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Thr Ser Leu Thr Ala Ala		
[1135]	85	90	95
[1136]	Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val		
[1137]	100	105	110
[1138]	Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly		
[1139]	115	120	125
[1140]	Ile Pro Val Thr Val Thr Val Ser Ser		
[1141]	130	135	
[1142]	<210> 46		
[1143]	<211> 105		
[1144]	<212> PRT		
[1145]	<213> 人工序列		
[1146]	<220>		
[1147]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1148]	<400> 46		
[1149]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[1150]	1	5	10
[1151]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ala Thr Asn Phe Val Ser Trp		
[1152]	20	25	30
[1153]	Tyr Gln Gln Phe Pro Asp Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Phe Gly Val		
[1154]	35	40	45
[1155]	Asp Lys Arg Pro Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser		
[1156]	50	55	60
[1157]	Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Arg Leu Gln Thr Asp Asp Glu		
[1158]	65	70	75
[1159]	Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe		
[1160]	85	90	95
[1161]	Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu		
[1162]	100	105	
[1163]	<210> 47		
[1164]	<211> 137		
[1165]	<212> PRT		
[1166]	<213> 人工序列		
[1167]	<220>		
[1168]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1169]	<400> 47		

[1170]	Gln	Pro	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Glu	Ala	Ser	Glu
[1171]	1				5					10					15	
[1172]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Ala	Ala	Cys
[1173]				20						25					30	
[1174]	Asp	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[1175]			35					40					45			
[1176]	Trp	Ile	Gly	Gly	Leu	Ser	His	Cys	Ala	Gly	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Gly	Trp
[1177]		50					55					60				
[1178]	Thr	Tyr	His	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Leu	Asp
[1179]	65					70					75				80	
[1180]	Thr	Pro	Lys	Asn	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Ala
[1181]				85						90					95	
[1182]	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Phe	Asp	Gly	Glu	Val	Leu	Val
[1183]				100						105				110		
[1184]	Tyr	His	Asp	Trp	Pro	Lys	Pro	Ala	Trp	Val	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly
[1185]			115					120					125			
[1186]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[1187]		130						135								
[1188]	<210> 48															
[1189]	<211> 105															
[1190]	<212> PRT															
[1191]	<213> 人工序列															
[1192]	<220>															
[1193]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[1194]	<400> 48															
[1195]	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln
[1196]	1				5					10					15	
[1197]	Ser	Ile	Ser	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Asn	Arg	Phe	Val	Ser	Trp
[1198]				20						25				30		
[1199]	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Val	Ile	Tyr	Gly	Val
[1200]			35					40					45			
[1201]	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser
[1202]		50					55					60				
[1203]	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Glu
[1204]	65					70					75				80	
[1205]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Leu	Val	Gly	Asn	Trp	Asp	Val	Ile	Phe
[1206]				85						90				95		
[1207]	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu							
[1208]			100					105								

[1209]	<210> 49																		
[1210]	<211> 135																		
[1211]	<212> PRT																		
[1212]	<213> 人工序列																		
[1213]	<220>																		
[1214]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																		
[1215]	<400> 49																		
[1216]	Gln	Pro	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Glu	Ala	Ser	Glu			
[1217]	1				5					10						15			
[1218]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Gly	Arg	Cys			
[1219]				20					25					30					
[1220]	Asn	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu			
[1221]			35					40					45						
[1222]	Trp	Ile	Gly	Ser	Leu	Ser	His	Cys	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Asp	Trp			
[1223]		50					55					60							
[1224]	Thr	Tyr	His	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Leu	Asp			
[1225]	65					70					75					80			
[1226]	Thr	Pro	Lys	Asn	Gln	Val	Phe	Leu	Arg	Leu	Thr	Ser	Val	Thr	Ala	Ala			
[1227]				85						90					95				
[1228]	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Phe	Gly	Gly	Glu	Val	Leu	Val			
[1229]			100						105					110					
[1230]	Tyr	Arg	Asp	Trp	Pro	Lys	Pro	Ala	Trp	Val	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly			
[1231]			115					120					125						
[1232]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[1233]		130					135												
[1234]	<210> 50																		
[1235]	<211> 105																		
[1236]	<212> PRT																		
[1237]	<213> 人工序列																		
[1238]	<220>																		
[1239]	<223> 人工序列的描述:合成多肽																		
[1240]	<400> 50																		
[1241]	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln			
[1242]	1				5					10					15				
[1243]	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Phe	Val	Ser	Trp			
[1244]			20						25					30					
[1245]	Tyr	Gln	Gln	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Val	Ile	Tyr	Glu	Val			
[1246]			35					40					45						
[1247]	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser			

[1248]	50	55	60
[1249]	Gly Ser Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu		
[1250]	65	70	75
[1251]	Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe		
[1252]	85	90	95
[1253]	Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1254]	100	105	
[1255]	<210> 51		
[1256]	<211> 135		
[1257]	<212> PRT		
[1258]	<213> 人工序列		
[1259]	<220>		
[1260]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1261]	<400> 51		
[1262]	Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Glu Ala Ser Glu		
[1263]	1	5	10
[1264]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys		
[1265]	20	25	30
[1266]	Asn Ser Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[1267]	35	40	45
[1268]	Trp Val Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp		
[1269]	50	55	60
[1270]	Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu Ala Leu Asp		
[1271]	65	70	75
[1272]	Thr Pro Lys Asn Leu Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala		
[1273]	85	90	95
[1274]	Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg		
[1275]	100	105	110
[1276]	Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly		
[1277]	115	120	125
[1278]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1279]	130	135	
[1280]	<210> 52		
[1281]	<211> 105		
[1282]	<212> PRT		
[1283]	<213> 人工序列		
[1284]	<220>		
[1285]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1286]	<400> 52		

[1287]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[1288]	1 5 10 15
[1289]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser Trp
[1290]	20 25 30
[1291]	Tyr Gln Gln His Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile Tyr Asp Val
[1292]	35 40 45
[1293]	Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
[1294]	50 55 60
[1295]	Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr Asp Asp Glu
[1296]	65 70 75 80
[1297]	Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
[1298]	85 90 95
[1299]	Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[1300]	100 105
[1301]	<210> 53
[1302]	<211> 129
[1303]	<212> PRT
[1304]	<213> 人工序列
[1305]	<220>
[1306]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1307]	<400> 53
[1308]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ala Glu
[1309]	1 5 10 15
[1310]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly
[1311]	20 25 30
[1312]	His Tyr Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[1313]	35 40 45
[1314]	Trp Ile Gly His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ser
[1315]	50 55 60
[1316]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Lys Ile Tyr Thr Leu Arg Asn Gln Ile
[1317]	65 70 75 80
[1318]	Thr Leu Arg Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr His
[1319]	85 90 95
[1320]	Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys
[1321]	100 105 110
[1322]	Pro His Trp Phe Ser Pro Trp Gly Pro Gly Ile His Val Thr Val Ser
[1323]	115 120 125
[1324]	Ser
[1325]	<210> 54

[1326]	<211>	110
[1327]	<212>	PRT
[1328]	<213>	人工序列
[1329]	<220>	
[1330]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1331]	<400>	54
[1332]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Leu Gly Gln	
[1333]	1 5 10 15	
[1334]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Trp	
[1335]	20 25 30	
[1336]	Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu	
[1337]	35 40 45	
[1338]	Ile Ile Phe Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe	
[1339]	50 55 60	
[1340]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[1341]	65 70 75 80	
[1342]	Gln Ser Asp Asp Glu Gly Gln Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Phe Gly Arg	
[1343]	85 90 95	
[1344]	Trp Asp Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[1345]	100 105 110	
[1346]	<210>	55
[1347]	<211>	129
[1348]	<212>	PRT
[1349]	<213>	人工序列
[1350]	<220>	
[1351]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1352]	<400>	55
[1353]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[1354]	1 5 10 15	
[1355]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Gly	
[1356]	20 25 30	
[1357]	His His Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Pro Glu	
[1358]	35 40 45	
[1359]	Trp Ile Ala His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ala	
[1360]	50 55 60	
[1361]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Phe Thr Leu Lys Asn Leu Ile	
[1362]	65 70 75 80	
[1363]	Thr Leu Ser Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe	
[1364]	85 90 95	

[1365]	Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Ile Glu Trp Gln Lys
[1366]	100 105 110
[1367]	Pro His Trp Phe Tyr Pro Trp Gly Pro Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
[1368]	115 120 125
[1369]	Ser
[1370]	<210> 56
[1371]	<211> 110
[1372]	<212> PRT
[1373]	<213> 人工序列
[1374]	<220>
[1375]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1376]	<400> 56
[1377]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Leu Gly Gln
[1378]	1 5 10 15
[1379]	Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Gly Ser Asp Ile Gly Ser Trp
[1380]	20 25 30
[1381]	Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Arg Ala Pro Asn Leu
[1382]	35 40 45
[1383]	Ile Ile Phe Glu Val Asn Arg Arg Arg Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[1384]	50 55 60
[1385]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[1386]	65 70 75 80
[1387]	Arg Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Ser Gly Arg
[1388]	85 90 95
[1389]	Trp Asp Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
[1390]	100 105 110
[1391]	<210> 57
[1392]	<211> 133
[1393]	<212> PRT
[1394]	<213> 人工序列
[1395]	<220>
[1396]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1397]	<400> 57
[1398]	Gln Leu Gln Met Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[1399]	1 5 10 15
[1400]	Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Gly Gly
[1401]	20 25 30
[1402]	Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg His Ser Ala
[1403]	35 40 45

[1404] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr
 [1405] 50 55 60
 [1406] His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr
 [1407] 65 70 75 80
 [1408] Ser Arg Asn Trp Phe Ser Leu Arg Leu Ala Ser Val Thr Ala Ala Asp
 [1409] 85 90 95
 [1410] Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Arg His His Asp Val Phe Met
 [1411] 100 105 110
 [1412] Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Val Gln
 [1413] 115 120 125
 [1414] Val Thr Val Ser Ser
 [1415] 130
 [1416] <210> 58
 [1417] <211> 107
 [1418] <212> PRT
 [1419] <213> 人工序列
 [1420] <220>
 [1421] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [1422] <400> 58
 [1423] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 [1424] 1 5 10 15
 [1425] Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn
 [1426] 20 25 30
 [1427] Leu Ala Trp Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Val Ile
 [1428] 35 40 45
 [1429] Phe Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala Ala Phe Pro Ala Arg Phe Val Ala
 [1430] 50 55 60
 [1431] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Met Gln Ser
 [1432] 65 70 75 80
 [1433] Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
 [1434] 85 90 95
 [1435] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 [1436] 100 105
 [1437] <210> 59
 [1438] <211> 141
 [1439] <212> PRT
 [1440] <213> 人工序列
 [1441] <220>
 [1442] <223> 人工序列的描述:合成多肽

102

[1482]	100	105	110
[1483]	<210> 61		
[1484]	<211> 141		
[1485]	<212> PRT		
[1486]	<213> 人工序列		
[1487]	<220>		
[1488]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1489]	<400> 61		
[1490]	Gln Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[1491]	1	5	10
[1492]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Ser Lys Tyr		
[1493]	20	25	30
[1494]	Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val		
[1495]	35	40	45
[1496]	Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe		
[1497]	50	55	60
[1498]	Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[1499]	65	70	75
[1500]	Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[1501]	85	90	95
[1502]	Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp		
[1503]	100	105	110
[1504]	Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu		
[1505]	115	120	125
[1506]	Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser		
[1507]	130	135	140
[1508]	<210> 62		
[1509]	<211> 112		
[1510]	<212> PRT		
[1511]	<213> 人工序列		
[1512]	<220>		
[1513]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1514]	<400> 62		
[1515]	Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[1516]	1	5	10
[1517]	Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Thr Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser		
[1518]	20	25	30
[1519]	Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser		
[1520]	35	40	45

[1521]	Pro Arg Leu Leu Ile Arg Leu Gly Ser Gln Arg Ala Ser Gly Val Pro
[1522]	50 55 60
[1523]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Lys Ile
[1524]	65 70 75 80
[1525]	Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
[1526]	85 90 95
[1527]	Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1528]	100 105 110
[1529]	<210> 63
[1530]	<211> 141
[1531]	<212> PRT
[1532]	<213> 人工序列
[1533]	<220>
[1534]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1535]	<400> 63
[1536]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1537]	1 5 10 15
[1538]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Arg Lys Tyr
[1539]	20 25 30
[1540]	Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
[1541]	35 40 45
[1542]	Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe
[1543]	50 55 60
[1544]	Lys Gly Arg Val Ser Phe Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[1545]	65 70 75 80
[1546]	Ile Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1547]	85 90 95
[1548]	Thr Gly Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp
[1549]	100 105 110
[1550]	Tyr Gly Leu Ile Asn Gln Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu
[1551]	115 120 125
[1552]	Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
[1553]	130 135 140
[1554]	<210> 64
[1555]	<211> 112
[1556]	<212> PRT
[1557]	<213> 人工序列
[1558]	<220>
[1559]	<223> 人工序列的描述:合成多肽

[1560]	<400> 64
[1561]	Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
[1562]	1 5 10 15
[1563]	Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Thr Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser
[1564]	20 25 30
[1565]	Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser
[1566]	35 40 45
[1567]	Pro Arg Leu Leu Ile Arg Leu Gly Ser Gln Arg Ala Ser Gly Val Pro
[1568]	50 55 60
[1569]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Lys Ile
[1570]	65 70 75 80
[1571]	Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
[1572]	85 90 95
[1573]	Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1574]	100 105 110
[1575]	<210> 65
[1576]	<211> 140
[1577]	<212> PRT
[1578]	<213> 人工序列
[1579]	<220>
[1580]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1581]	<400> 65
[1582]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1583]	1 5 10 15
[1584]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Ser Phe Ser Asn His
[1585]	20 25 30
[1586]	Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1587]	35 40 45
[1588]	Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Gly Leu Ala Gln Lys Phe
[1589]	50 55 60
[1590]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Ser Gly Ala Ser Thr Val Tyr
[1591]	65 70 75 80
[1592]	Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1593]	85 90 95
[1594]	Leu Thr Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu Tyr Asn Glu
[1595]	100 105 110
[1596]	Tyr Gly Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp
[1597]	115 120 125
[1598]	Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser

[1599]	130	135	140
[1600]	<210> 66		
[1601]	<211> 112		
[1602]	<212> PRT		
[1603]	<213> 人工序列		
[1604]	<220>		
[1605]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1606]	<400> 66		
[1607]	Glu Val Val Ile Thr Gln Ser Pro Leu Phe Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[1608]	1 5 10 15		
[1609]	Glu Ala Ala Ser Leu Ser Cys Lys Cys Ser His Ser Leu Gln His Ser		
[1610]	20 25 30		
[1611]	Thr Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Thr		
[1612]	35 40 45		
[1613]	Pro Arg Leu Leu Ile His Leu Ala Thr His Arg Ala Ser Gly Val Pro		
[1614]	50 55 60		
[1615]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[1616]	65 70 75 80		
[1617]	Ser Arg Val Glu Ser Asp Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Gly		
[1618]	85 90 95		
[1619]	Leu His Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[1620]	100 105 110		
[1621]	<210> 67		
[1622]	<211> 141		
[1623]	<212> PRT		
[1624]	<213> 人工序列		
[1625]	<220>		
[1626]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1627]	<400> 67		
[1628]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[1629]	1 5 10 15		
[1630]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Ser Lys Tyr		
[1631]	20 25 30		
[1632]	Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val		
[1633]	35 40 45		
[1634]	Gly Trp Ile Ser His Glu Arg Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe		
[1635]	50 55 60		
[1636]	Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr		
[1637]	65 70 75 80		

[1638]	Met	Glu	Leu	Arg	Gly	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[1639]					85				90						95	
[1640]	Thr	Arg	Gly	Ser	Lys	His	Arg	Leu	Arg	Asp	Tyr	Val	Leu	Tyr	Asp	Asp
[1641]					100				105						110	
[1642]	Tyr	Gly	Leu	Ile	Asn	Tyr	Gln	Glu	Trp	Asn	Asp	Tyr	Leu	Glu	Phe	Leu
[1643]					115				120						125	
[1644]	Asp	Val	Trp	Gly	His	Gly	Thr	Ala	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[1645]					130				135						140	
[1646]	<210> 68															
[1647]	<211> 112															
[1648]	<212> PRT															
[1649]	<213> 人工序列															
[1650]	<220>															
[1651]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[1652]	<400> 68															
[1653]	Asp	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
[1654]	1				5				10					15		
[1655]	Glu	Ala	Ala	Ser	Met	Ser	Cys	Ser	Ser	Thr	Gln	Ser	Leu	Arg	His	Ser
[1656]					20				25					30		
[1657]	Asn	Gly	Ala	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
[1658]					35				40					45		
[1659]	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Arg	Leu	Gly	Ser	Gln	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
[1660]					50				55					60		
[1661]	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	His	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
[1662]	65				70				75					80		
[1663]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Gly
[1664]					85				90					95		
[1665]	Leu	Asn	Arg	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
[1666]					100				105					110		
[1667]	<210> 69															
[1668]	<211> 130															
[1669]	<212> PRT															
[1670]	<213> 人工序列															
[1671]	<220>															
[1672]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[1673]	<400> 69															
[1674]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
[1675]	1				5				10					15		
[1676]	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Ala	Ser	Glu

[1677]	20	25	30
[1678]	Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
[1679]	35	40	45
[1680]	Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe		
[1681]	50	55	60
[1682]	Gln Gly Gln Val Ile Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr		
[1683]	65	70	75
[1684]	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[1685]	85	90	95
[1686]	Ala Arg Gln Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Tyr Arg Thr Ala		
[1687]	100	105	110
[1688]	Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
[1689]	115	120	125
[1690]	Ser Ser		
[1691]	130		
[1692]	<210> 70		
[1693]	<211> 108		
[1694]	<212> PRT		
[1695]	<213> 人工序列		
[1696]	<220>		
[1697]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1698]	<400> 70		
[1699]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly		
[1700]	1	5	10
[1701]	Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln His Ile Lys Lys Tyr		
[1702]	20	25	30
[1703]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[1704]	35	40	45
[1705]	Tyr Gly Ala Leu Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[1706]	50	55	60
[1707]	Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[1708]	65	70	75
[1709]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe		
[1710]	85	90	95
[1711]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg		
[1712]	100	105	
[1713]	<210> 71		
[1714]	<211> 107		
[1715]	<212> PRT		

[1716]	<213>	人工序列
[1717]	<220>	
[1718]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1719]	<400>	71
[1720]	Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Met Gly	
[1721]	1 5 10 15	
[1722]	Gly Thr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[1723]	20 25 30	
[1724]	Trp Ile Gly Tyr Ile Phe His Thr Gly Glu Thr Asn Tyr Ser Pro Ser	
[1725]	35 40 45	
[1726]	Leu Lys Gly Arg Val Ser Ile Ser Val Asp Thr Ser Glu Asp Gln Phe	
[1727]	50 55 60	
[1728]	Ser Leu Arg Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe	
[1729]	65 70 75 80	
[1730]	Cys Ala Ser Leu Pro Arg Gly Gln Leu Val Asn Ala Tyr Phe Arg Asn	
[1731]	85 90 95	
[1732]	Trp Gly Arg Gly Ser Leu Val Ser Val Thr Ala	
[1733]	100 105	
[1734]	<210>	72
[1735]	<211>	104
[1736]	<212>	PRT
[1737]	<213>	人工序列
[1738]	<220>	
[1739]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[1740]	<400>	72
[1741]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	
[1742]	1 5 10 15	
[1743]	Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Ala Ser Thr Asn Val Cys Trp Tyr	
[1744]	20 25 30	
[1745]	Gln Val Lys Pro Gly Gln Ser Pro Glu Val Val Ile Phe Glu Asn Tyr	
[1746]	35 40 45	
[1747]	Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly	
[1748]	50 55 60	
[1749]	Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Gly Thr Gln Ala Ile Asp Glu Ala	
[1750]	65 70 75 80	
[1751]	Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Phe Ser Thr Phe Val Phe Gly	
[1752]	85 90 95	
[1753]	Ser Gly Thr Gln Val Thr Val Leu	
[1754]	100	

[1755] <210> 73
 [1756] <211> 131
 [1757] <212> PRT
 [1758] <213> 人工序列
 [1759] <220>
 [1760] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [1761] <400> 73
 [1762] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [1763] 1 5 10 15
 [1764] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Asp Phe Asp Asn Ala
 [1765] 20 25 30
 [1766] Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1767] 35 40 45
 [1768] Gly Arg Ile Thr Gly Pro Gly Glu Gly Trp Ser Val Asp Tyr Ala Ala
 [1769] 50 55 60
 [1770] Pro Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Leu Asn Ser Ile Asn Phe
 [1771] 65 70 75 80
 [1772] Leu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Arg Met Glu Asp Ser Gly Leu Tyr
 [1773] 85 90 95
 [1774] Phe Cys Ala Arg Thr Gly Lys Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro
 [1775] 100 105 110
 [1776] Pro Gly Glu Glu Tyr Phe Gln Asp Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 [1777] 115 120 125
 [1778] Val Ser Ser
 [1779] 130
 [1780] <210> 74
 [1781] <211> 110
 [1782] <212> PRT
 [1783] <213> 人工序列
 [1784] <220>
 [1785] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [1786] <220>
 [1787] <221> MOD_RES
 [1788] <222> (110) .. (110)
 [1789] <223> 任何氨基酸
 [1790] <400> 74
 [1791] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Glu Thr Gly Val Ser Val Ala Leu Gly Arg
 [1792] 1 5 10 15
 [1793] Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Gly Asp Ser Leu Arg Ser His Tyr Ala

[1794]	20	25	30
[1795]	Ser Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Phe Tyr		
[1796]	35	40	45
[1797]	Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
[1798]	50	55	60
[1799]	Ala Ser Gly Asn Arg Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Glu		
[1800]	65	70	75
[1801]	Asp Asp Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Lys Ser Gly Ser Arg		
[1802]	85	90	95
[1803]	Leu Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Xaa		
[1804]	100	105	110
[1805]	<210> 75		
[1806]	<211> 125		
[1807]	<212> PRT		
[1808]	<213> 人工序列		
[1809]	<220>		
[1810]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[1811]	<400> 75		
[1812]	Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Asp		
[1813]	1	5	10
[1814]	Ser Met Arg Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ile Asn Cys		
[1815]	20	25	30
[1816]	Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Met		
[1817]	35	40	45
[1818]	Gly Trp Met Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Ser Tyr Ala Arg Gln Leu		
[1819]	50	55	60
[1820]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Met Tyr Ser Glu Thr Ala Phe		
[1821]	65	70	75
[1822]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[1823]	85	90	95
[1824]	Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe		
[1825]	100	105	110
[1826]	Glu His Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser		
[1827]	115	120	125
[1828]	<210> 76		
[1829]	<211> 585		
[1830]	<212> PRT		
[1831]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1832]	<400> 76		

[1833]	Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Glu	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Gly	Asn
[1834]	1				5					10					15	
[1835]	Ser	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Thr	Ser	Val	Asn	Arg	His
[1836]					20					25					30	
[1837]	Thr	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	Arg	Gln	Gly	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Ile	Thr
[1838]					35					40					45	
[1839]	Leu	Ile	Ser	Ser	Glu	Gly	Tyr	Val	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Gly	Arg	Ala
[1840]					50					55					60	
[1841]	Asn	Leu	Thr	Asn	Phe	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Phe	Val	Val	Asn	Ile	Ala
[1842]	65									70					75	
[1843]	Gln	Leu	Ser	Gln	Asp	Asp	Ser	Gly	Arg	Tyr	Lys	Cys	Gly	Leu	Gly	Ile
[1844]										85					90	
[1845]	Asn	Ser	Arg	Gly	Leu	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Leu	Glu	Val	Ser	Gln	Gly
[1846]										100					105	
[1847]	Pro	Gly	Leu	Leu	Asn	Asp	Thr	Lys	Val	Tyr	Thr	Val	Asp	Leu	Gly	Arg
[1848]										115					120	
[1849]	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Pro	Phe	Lys	Thr	Glu	Asn	Ala	Gln	Lys	Arg
[1850]										130					135	
[1851]	Lys	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Gly	Leu	Tyr	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Asp
[1852]	145									150					155	
[1853]	Ser	Ser	Gly	Tyr	Val	Asn	Pro	Asn	Tyr	Thr	Gly	Arg	Ile	Arg	Leu	Asp
[1854]										165					170	
[1855]	Ile	Gln	Gly	Thr	Gly	Gln	Leu	Leu	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Asn	Gln	Leu
[1856]										180					185	
[1857]	Arg	Leu	Ser	Asp	Ala	Gly	Gln	Tyr	Leu	Cys	Gln	Ala	Gly	Asp	Asp	Ser
[1858]										195					200	
[1859]	Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Asn	Ala	Asp	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Pro	Glu	Pro
[1860]										210					215	
[1861]	Glu	Leu	Val	Tyr	Glu	Asp	Leu	Arg	Gly	Ser	Val	Thr	Phe	His	Cys	Ala
[1862]	225									230					235	
[1863]	Leu	Gly	Pro	Glu	Val	Ala	Asn	Val	Ala	Lys	Phe	Leu	Cys	Arg	Gln	Ser
[1864]										245					250	
[1865]	Ser	Gly	Glu	Asn	Cys	Asp	Val	Val	Val	Asn	Thr	Leu	Gly	Lys	Arg	Ala
[1866]										260					265	
[1867]	Pro	Ala	Phe	Glu	Gly	Arg	Ile	Leu	Leu	Asn	Pro	Gln	Asp	Lys	Asp	Gly
[1868]										275					280	
[1869]	Ser	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Thr	Gly	Leu	Arg	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Arg
[1870]										290					295	
[1871]	Tyr	Leu	Cys	Gly	Ala	His	Ser	Asp	Gly	Gln	Leu	Gln	Glu	Gly	Ser	Pro

[1872]	305	310	315	320
[1873]	Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser Thr Ile Pro Arg			
[1874]		325	330	335
[1875]	Ser Pro Thr Val Val Lys Gly Val Ala Gly Gly Ser Val Ala Val Leu			
[1876]		340	345	350
[1877]	Cys Pro Tyr Asn Arg Lys Glu Ser Lys Ser Ile Lys Tyr Trp Cys Leu			
[1878]		355	360	365
[1879]	Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu Leu Val Asp Ser Glu			
[1880]		370	375	380
[1881]	Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu Ser Leu Leu Glu Glu			
[1882]	385	390	395	400
[1883]	Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr Ser Arg			
[1884]		405	410	415
[1885]	Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Thr Leu Trp Arg			
[1886]		420	425	430
[1887]	Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu Pro Asn Leu Lys Val			
[1888]		435	440	445
[1889]	Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Lys Val Pro Cys			
[1890]		450	455	460
[1891]	His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys Tyr Trp Cys Lys Trp			
[1892]	465	470	475	480
[1893]	Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln Asp Glu Gly Pro Ser			
[1894]		485	490	495
[1895]	Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg Leu Val Ser Leu Thr			
[1896]		500	505	510
[1897]	Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val			
[1898]		515	520	525
[1899]	Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala Val Tyr Val Ala Val			
[1900]		530	535	540
[1901]	Glu Glu Arg Lys Ala Ala Gly Ser Arg Asp Val Ser Leu Ala Lys Ala			
[1902]	545	550	555	560
[1903]	Asp Ala Ala Pro Asp Glu Lys Val Leu Asp Ser Gly Phe Arg Glu Ile			
[1904]		565	570	575
[1905]	Glu Asn Lys Ala Ile Gln Asp Pro Arg			
[1906]		580	585	
[1907]	<210> 77			
[1908]	<211> 135			
[1909]	<212> PRT			
[1910]	<213> 人工序列			

[1911]	<220>
[1912]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1913]	<400> 77
[1914]	Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Thr Ala Met Lys Ser Leu Gly Ser
[1915]	1 5 10 15
[1916]	Ser Leu Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Gly Asp Asp Leu Gly Ser Phe
[1917]	20 25 30
[1918]	His Phe Gly Thr Tyr Phe Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
[1919]	35 40 45
[1920]	Gly Leu Glu Tyr Met Gly Gly Ile Leu Pro Ser Thr Lys Thr Pro Thr
[1921]	50 55 60
[1922]	Tyr Ala His Lys Phe Arg Gly Arg Val Ser Ile Ser Ala Pro Gly Val
[1923]	65 70 75 80
[1924]	Pro Pro Val Leu Ser Leu Ala Leu Thr Asn Leu Thr Tyr Asp Asp Thr
[1925]	85 90 95
[1926]	Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg Gly Arg His Phe Glu Pro Lys
[1927]	100 105 110
[1928]	Asn Arg Asp Asn Leu Glu Gly Lys Phe Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
[1929]	115 120 125
[1930]	Thr Phe Val Arg Val Ser Pro
[1931]	130 135
[1932]	<210> 78
[1933]	<211> 100
[1934]	<212> PRT
[1935]	<213> 人工序列
[1936]	<220>
[1937]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[1938]	<400> 78
[1939]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[1940]	1 5 10 15
[1941]	Ser Ile Asn Ile Ser Cys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Ser Trp Tyr
[1942]	20 25 30
[1943]	Gln Gln Arg Pro Asn Gly Val Pro Lys Leu Leu Met Phe Asp Val Tyr
[1944]	35 40 45
[1945]	Arg Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser His Ser Gly
[1946]	50 55 60
[1947]	Asp Thr Ala Phe Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala
[1948]	65 70 75 80
[1949]	Asp Tyr Tyr Cys Thr Ser His Pro Tyr Ala Phe Gly Ala Gly Thr Lys

[1950]		85	90	95
[1951]	Val Asn Val Leu			
[1952]		100		
[1953]	<210> 79			
[1954]	<211> 125			
[1955]	<212> PRT			
[1956]	<213> 人工序列			
[1957]	<220>			
[1958]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[1959]	<220>			
[1960]	<221> MOD_RES			
[1961]	<222> (1) .. (1)			
[1962]	<223> 任何氨基酸			
[1963]	<400> 79			
[1964]	Xaa Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu			
[1965]	1 5 10 15			
[1966]	Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys			
[1967]	20 25 30			
[1968]	Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met			
[1969]	35 40 45			
[1970]	Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe			
[1971]	50 55 60			
[1972]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe			
[1973]	65 70 75 80			
[1974]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[1975]	85 90 95			
[1976]	Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe			
[1977]	100 105 110			
[1978]	Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser			
[1979]	115 120 125			
[1980]	<210> 80			
[1981]	<211> 104			
[1982]	<212> PRT			
[1983]	<213> 人工序列			
[1984]	<220>			
[1985]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[1986]	<400> 80			
[1987]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[1988]	1 5 10 15			

[1989]	Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala
[1990]	20 25 30
[1991]	Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
[1992]	35 40 45
[1993]	Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
[1994]	50 55 60
[1995]	Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
[1996]	65 70 75 80
[1997]	Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
[1998]	85 90 95
[1999]	Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg
[2000]	100
[2001]	<210> 81
[2002]	<211> 132
[2003]	<212> PRT
[2004]	<213> 人工序列
[2005]	<220>
[2006]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2007]	<400> 81
[2008]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[2009]	1 5 10 15
[2010]	Thr Leu Ser Val Thr Cys Ser Val Ser Gly Asp Ser Met Asn Asn Tyr
[2011]	20 25 30
[2012]	Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[2013]	35 40 45
[2014]	Gly Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn
[2015]	50 55 60
[2016]	Ser Arg Val Val Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser Leu
[2017]	65 70 75 80
[2018]	Lys Leu Asn Ser Val Thr Pro Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2019]	85 90 95
[2020]	Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu
[2021]	100 105 110
[2022]	Phe Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val
[2023]	115 120 125
[2024]	Thr Val Ser Ser
[2025]	130
[2026]	<210> 82
[2027]	<211> 109

[2028]	<212>	PRT
[2029]	<213>	人工序列
[2030]	<220>	
[2031]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[2032]	<400>	82
[2033]	Ser Tyr Val Arg Pro Leu Ser Val Ala Leu Gly Glu Thr Ala Arg Ile	
[2034]	1 5 10 15	
[2035]	Ser Cys Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln	
[2036]	20 25 30	
[2037]	His Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Gln Asp	
[2038]	35 40 45	
[2039]	Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Pro Asp Ile Asn	
[2040]	50 55 60	
[2041]	Phe Gly Thr Arg Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly Asp	
[2042]	65 70 75 80	
[2043]	Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser	
[2044]	85 90 95	
[2045]	Trp Ser Phe Gly Gly Ala Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly	
[2046]	100 105	
[2047]	<210>	83
[2048]	<211>	131
[2049]	<212>	PRT
[2050]	<213>	人工序列
[2051]	<220>	
[2052]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[2053]	<400>	83
[2054]	Gln Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	
[2055]	1 5 10 15	
[2056]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Arg Phe Asn Phe Tyr	
[2057]	20 25 30	
[2058]	His Ile Asn Trp Ile Arg Gln Thr Ala Gly Arg Gly Pro Glu Trp Met	
[2059]	35 40 45	
[2060]	Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asp Lys Asn Leu Ala Pro Ala Phe	
[2061]	50 55 60	
[2062]	Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Thr Asp Thr Glu Val Pro Val Thr Ser	
[2063]	65 70 75 80	
[2064]	Phe Thr Ser Thr Gly Ala Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Lys Phe	
[2065]	85 90 95	
[2066]	Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Lys Gly Leu Leu Arg Asp Gly	

[2067]	100	105	110
[2068]	Ser Ser Thr Trp Leu Pro Tyr Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr		
[2069]	115	120	125
[2070]	Val Ser Ser		
[2071]	130		
[2072]	<210> 84		
[2073]	<211> 110		
[2074]	<212> PRT		
[2075]	<213> 人工序列		
[2076]	<220>		
[2077]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2078]	<400> 84		
[2079]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln		
[2080]	1 5 10 15		
[2081]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Pro Asn Ser Val Cys Cys Ser His		
[2082]	20 25 30		
[2083]	Lys Ser Ile Ser Trp Tyr Gln Trp Pro Pro Gly Arg Ala Pro Thr Leu		
[2084]	35 40 45		
[2085]	Ile Ile Tyr Glu Asp Asn Glu Arg Ala Pro Gly Ile Ser Pro Arg Phe		
[2086]	50 55 60		
[2087]	Ser Gly Tyr Lys Ser Tyr Trp Ser Ala Tyr Leu Thr Ile Ser Asp Leu		
[2088]	65 70 75 80		
[2089]	Arg Pro Glu Asp Glu Thr Thr Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Thr His Asn		
[2090]	85 90 95		
[2091]	Ser Gly Cys Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Ser Val Leu		
[2092]	100 105 110		
[2093]	<210> 85		
[2094]	<211> 133		
[2095]	<212> PRT		
[2096]	<213> 人工序列		
[2097]	<220>		
[2098]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2099]	<400> 85		
[2100]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Asn Val Val Arg Pro Gly Gly		
[2101]	1 5 10 15		
[2102]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ile Phe Glu Asn Phe		
[2103]	20 25 30		
[2104]	Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val		
[2105]	35 40 45		

[2106]	Ala Gly Leu Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2107]	50 55 60
[2108]	Lys Gly Arg Phe Arg Met Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Phe Val Tyr
[2109]	65 70 75 80
[2110]	Leu Asp Met Asp Lys Val Gly Val Asp Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[2111]	85 90 95
[2112]	Ala Arg Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Ala Gly Ile His Tyr Gln
[2113]	100 105 110
[2114]	Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
[2115]	115 120 125
[2116]	Val Ser Val Ser Ser
[2117]	130
[2118]	<210> 86
[2119]	<211> 108
[2120]	<212> PRT
[2121]	<213> 人工序列
[2122]	<220>
[2123]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2124]	<400> 86
[2125]	Glu Ile Val Leu Ala Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2126]	1 5 10 15
[2127]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Asn Val His Pro Lys
[2128]	20 25 30
[2129]	Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu
[2130]	35 40 45
[2131]	Ile Tyr Gly Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Gly Lys Phe Ser
[2132]	50 55 60
[2133]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Asp
[2134]	65 70 75 80
[2135]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
[2136]	85 90 95
[2137]	Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2138]	100 105
[2139]	<210> 87
[2140]	<211> 133
[2141]	<212> PRT
[2142]	<213> 人工序列
[2143]	<220>
[2144]	<223> 人工序列的描述:合成多肽

[2145]	<400> 87
[2146]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Gly
[2147]	1 5 10 15
[2148]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Phe Ile Phe Glu Asn Tyr
[2149]	20 25 30
[2150]	Gly Leu Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu His Trp Val
[2151]	35 40 45
[2152]	Ser Gly Met Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2153]	50 55 60
[2154]	Arg Gly Arg Phe Ser Met Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Ile Ala Tyr
[2155]	65 70 75 80
[2156]	Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[2157]	85 90 95
[2158]	Ala Arg Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Gln Gly Arg Phe Tyr Gln
[2159]	100 105 110
[2160]	Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Leu
[2161]	115 120 125
[2162]	Val Thr Val Ser Ser
[2163]	130
[2164]	<210> 88
[2165]	<211> 108
[2166]	<212> PRT
[2167]	<213> 人工序列
[2168]	<220>
[2169]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2170]	<400> 88
[2171]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[2172]	1 5 10 15
[2173]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val His Pro Arg
[2174]	20 25 30
[2175]	Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu
[2176]	35 40 45
[2177]	Ile His Ser Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Ala Asp Arg Phe Ser
[2178]	50 55 60
[2179]	Gly Gly Gly Ser Gly Met His Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu
[2180]	65 70 75 80
[2181]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
[2182]	85 90 95
[2183]	Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Leu Arg

[2184]	100	105
[2185]	<210> 89	
[2186]	<211> 133	
[2187]	<212> PRT	
[2188]	<213> 人工序列	
[2189]	<220>	
[2190]	<223> 人工序列的描述:合成多肽	
[2191]	<400> 89	
[2192]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly	
[2193]	1	15
[2194]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Glu Asn Tyr	
[2195]	20	30
[2196]	Gly Leu Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu His Trp Val	
[2197]	35	45
[2198]	Ser Gly Met Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val	
[2199]	50	60
[2200]	Arg Gly Arg Phe Ser Met Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Ile Ala Tyr	
[2201]	65	80
[2202]	Leu Gln Met Lys Asn Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys	
[2203]	85	95
[2204]	Ala Arg Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Gln Gly Ile Phe Tyr Lys	
[2205]	100	110
[2206]	Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu	
[2207]	115	125
[2208]	Val Thr Val Ser Ser	
[2209]	130	
[2210]	<210> 90	
[2211]	<211> 108	
[2212]	<212> PRT	
[2213]	<213> 人工序列	
[2214]	<220>	
[2215]	<223> 人工序列的描述:合成多肽	
[2216]	<400> 90	
[2217]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2218]	1	15
[2219]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Pro Lys	
[2220]	20	30
[2221]	Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu	
[2222]	35	45

[2223]	Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Ala Asp Arg Phe Ser
[2224]	50 55 60
[2225]	Gly Gly Gly Ser Gly Ile His Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu
[2226]	65 70 75 80
[2227]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
[2228]	85 90 95
[2229]	Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Leu Arg
[2230]	100 105
[2231]	<210> 91
[2232]	<211> 133
[2233]	<212> PRT
[2234]	<213> 人工序列
[2235]	<220>
[2236]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2237]	<400> 91
[2238]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Arg Pro Gly Gly
[2239]	1 5 10 15
[2240]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Ile Phe Glu Asn Phe
[2241]	20 25 30
[2242]	Gly Phe Gly Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2243]	35 40 45
[2244]	Ser Gly Thr Asn Trp Asn Gly Gly Asp Ser Arg Tyr Gly Asp Ser Val
[2245]	50 55 60
[2246]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Phe Val Tyr
[2247]	65 70 75 80
[2248]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2249]	85 90 95
[2250]	Ala Arg Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Gln Gly Ile Arg Tyr Gln
[2251]	100 105 110
[2252]	Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu
[2253]	115 120 125
[2254]	Val Thr Val Ser Ser
[2255]	130
[2256]	<210> 92
[2257]	<211> 108
[2258]	<212> PRT
[2259]	<213> 人工序列
[2260]	<220>
[2261]	<223> 人工序列的描述:合成多肽

[2262]	<400> 92
[2263]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2264]	1 5 10 15
[2265]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Arg
[2266]	20 25 30
[2267]	Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu
[2268]	35 40 45
[2269]	Ile Tyr Gly Gly Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asn Arg Phe Ser
[2270]	50 55 60
[2271]	Ala Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Val Asn Arg Leu Glu
[2272]	65 70 75 80
[2273]	Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro
[2274]	85 90 95
[2275]	Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
[2276]	100 105
[2277]	<210> 93
[2278]	<211> 141
[2279]	<212> PRT
[2280]	<213> 人工序列
[2281]	<220>
[2282]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2283]	<400> 93
[2284]	Gln Val His Leu Thr Gln Ser Gly Pro Glu Val Arg Lys Pro Gly Thr
[2285]	1 5 10 15
[2286]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Gly Asn Thr Leu Lys Thr Tyr
[2287]	20 25 30
[2288]	Asp Leu His Trp Val Arg Ser Val Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[2289]	35 40 45
[2290]	Gly Trp Ile Ser His Glu Gly Asp Lys Lys Val Ile Val Glu Arg Phe
[2291]	50 55 60
[2292]	Lys Ala Lys Val Thr Ile Asp Trp Asp Arg Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[2293]	65 70 75 80
[2294]	Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2295]	85 90 95
[2296]	Ala Lys Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Ala Leu Tyr Asp Asp
[2297]	100 105 110
[2298]	Asp Gly Ala Leu Asn Trp Ala Val Asp Val Asp Tyr Leu Ser Asn Leu
[2299]	115 120 125
[2300]	Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser

[2301]	130	135	140
[2302]	<210> 94		
[2303]	<211> 112		
[2304]	<212> PRT		
[2305]	<213> 人工序列		
[2306]	<220>		
[2307]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2308]	<400> 94		
[2309]	Asp Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro His Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
[2310]	1 5 10 15		
[2311]	Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser His Ser Leu Ile His Gly		
[2312]	20 25 30		
[2313]	Asp Arg Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Arg Ser		
[2314]	35 40 45		
[2315]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro		
[2316]	50 55 60		
[2317]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Lys Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[2318]	65 70 75 80		
[2319]	Ser Arg Val Glu Thr Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Gly		
[2320]	85 90 95		
[2321]	Arg Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		
[2322]	100 105 110		
[2323]	<210> 95		
[2324]	<211> 123		
[2325]	<212> PRT		
[2326]	<213> 人工序列		
[2327]	<220>		
[2328]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2329]	<400> 95		
[2330]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ala Gly Gly		
[2331]	1 5 10 15		
[2332]	Ser Leu Ile Leu Ser Cys Gly Val Ser Asn Phe Arg Ile Ser Ala His		
[2333]	20 25 30		
[2334]	Thr Met Asn Trp Val Arg Arg Val Pro Gly Gly Gly Leu Glu Trp Val		
[2335]	35 40 45		
[2336]	Ala Ser Ile Ser Thr Ser Ser Thr Tyr Arg Asp Tyr Ala Asp Ala Val		
[2337]	50 55 60		
[2338]	Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Leu Glu Asp Phe Val Tyr		
[2339]	65 70 75 80		

[2340]	Leu	Gln	Met	His	Lys	Met	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[2341]					85					90						95
[2342]	Ala	Arg	Lys	Gly	Ser	Asp	Arg	Leu	Ser	Asp	Asn	Asp	Pro	Phe	Asp	Ala
[2343]					100					105						110
[2344]	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Val	Ser	Pro					
[2345]					115					120						
[2346]	<210> 96															
[2347]	<211> 107															
[2348]	<212> PRT															
[2349]	<213> 人工序列															
[2350]	<220>															
[2351]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[2352]	<400> 96															
[2353]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2354]	1				5					10					15	
[2355]	Asp	Thr	Ile	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Glu	Thr	Trp
[2356]					20					25					30	
[2357]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2358]					35					40					45	
[2359]	Tyr	Lys	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[2360]		50					55					60				
[2361]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Phe
[2362]	65					70					75					80
[2363]	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	His	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Ser	Ala
[2364]					85					90						95
[2365]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Val	Glu	Ile	Lys					
[2366]					100					105						
[2367]	<210> 97															
[2368]	<211> 126															
[2369]	<212> PRT															
[2370]	<213> 人工序列															
[2371]	<220>															
[2372]	<223> 人工序列的描述:合成多肽															
[2373]	<400> 97															
[2374]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Phe	Lys	Pro	Gly	Gly
[2375]	1				5					10					15	
[2376]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Glu	Tyr
[2377]					20					25					30	
[2378]	Tyr	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu

[2379]	35	40	45
[2380]	Ala Tyr Ile Ser Lys Asn Gly Glu Tyr Ser Lys Tyr Ser Pro Ser Ser		
[2381]	50	55	60
[2382]	Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Phe		
[2383]	65	70	75
[2384]	Leu Gln Leu Asp Arg Leu Ser Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2385]	85	90	95
[2386]	Ala Arg Ala Asp Gly Leu Thr Tyr Phe Ser Glu Leu Leu Gln Tyr Ile		
[2387]	100	105	110
[2388]	Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Ala Arg Val Thr Val Ser Ser		
[2389]	115	120	125
[2390]	<210> 98		
[2391]	<211> 113		
[2392]	<212> PRT		
[2393]	<213> 人工序列		
[2394]	<220>		
[2395]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2396]	<400> 98		
[2397]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly		
[2398]	1	5	10
[2399]	Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser		
[2400]	20	25	30
[2401]	Ser Asn Asn Arg His Ser Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln		
[2402]	35	40	45
[2403]	Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Met Arg Leu Ser Gly Val		
[2404]	50	55	60
[2405]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[2406]	65	70	75
[2407]	Ile Asn Asn Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln		
[2408]	85	90	95
[2409]	Tyr Ser Ser His Pro Pro Thr Phe Gly His Gly Thr Arg Val Glu Ile		
[2410]	100	105	110
[2411]	Lys		
[2412]	<210> 99		
[2413]	<211> 123		
[2414]	<212> PRT		
[2415]	<213> 人工序列		
[2416]	<220>		
[2417]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		

[2418]	<400> 99
[2419]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[2420]	1 5 10 15
[2421]	Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ser Gly
[2422]	20 25 30
[2423]	Ala His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[2424]	35 40 45
[2425]	Trp Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[2426]	50 55 60
[2427]	Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Gln His Thr Ser Glu Asn Gln Phe
[2428]	65 70 75 80
[2429]	Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[2430]	85 90 95
[2431]	Cys Ala Arg Gly Thr Arg Leu Arg Thr Leu Arg Asn Ala Phe Asp Ile
[2432]	100 105 110
[2433]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2434]	115 120
[2435]	<210> 100
[2436]	<211> 111
[2437]	<212> PRT
[2438]	<213> 人工序列
[2439]	<220>
[2440]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2441]	<400> 100
[2442]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[2443]	1 5 10 15
[2444]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
[2445]	20 25 30
[2446]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[2447]	35 40 45
[2448]	Ile Ile Ser Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[2449]	50 55 60
[2450]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[2451]	65 70 75 80
[2452]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Asp Ile
[2453]	85 90 95
[2454]	His Asn Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg
[2455]	100 105 110
[2456]	<210> 101

[2457] <211> 5
[2458] <212> PRT
[2459] <213> 人工序列
[2460] <220>
[2461] <223> 人工序列的描述:合成肽
[2462] <400> 101
[2463] Gly Gly Gly Gly Ser
[2464] 1 5
[2465] <210> 102
[2466] <211> 10
[2467] <212> PRT
[2468] <213> 人工序列
[2469] <220>
[2470] <223> 人工序列的描述:合成肽
[2471] <400> 102
[2472] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2473] 1 5 10
[2474] <210> 103
[2475] <211> 15
[2476] <212> PRT
[2477] <213> 人工序列
[2478] <220>
[2479] <223> 人工序列的描述:合成肽
[2480] <400> 103
[2481] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2482] 1 5 10 15
[2483] <210> 104
[2484] <211> 20
[2485] <212> PRT
[2486] <213> 人工序列
[2487] <220>
[2488] <223> 人工序列的描述:合成肽
[2489] <400> 104
[2490] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2491] 1 5 10 15
[2492] Gly Gly Gly Ser
[2493] 20
[2494] <210> 105
[2495] <211> 240

[2496]	<212>	PRT
[2497]	<213>	人工序列
[2498]	<220>	
[2499]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[2500]	<400>	105
[2501]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala	
[2502]	1 5 10 15	
[2503]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr	
[2504]	20 25 30	
[2505]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[2506]	35 40 45	
[2507]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	
[2508]	50 55 60	
[2509]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[2510]	65 70 75 80	
[2511]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2512]	85 90 95	
[2513]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[2514]	100 105 110	
[2515]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
[2516]	115 120 125	
[2517]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile	
[2518]	130 135 140	
[2519]	Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser	
[2520]	145 150 155 160	
[2521]	Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser	
[2522]	165 170 175	
[2523]	Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro	
[2524]	180 185 190	
[2525]	Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile	
[2526]	195 200 205	
[2527]	Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp	
[2528]	210 215 220	
[2529]	Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[2530]	225 230 235 240	
[2531]	<210>	106
[2532]	<211>	241
[2533]	<212>	PRT
[2534]	<213>	人工序列

[2535]	<220>
[2536]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2537]	<400> 106
[2538]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2539]	1 5 10 15
[2540]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
[2541]	20 25 30
[2542]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2543]	35 40 45
[2544]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
[2545]	50 55 60
[2546]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[2547]	65 70 75 80
[2548]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2549]	85 90 95
[2550]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
[2551]	100 105 110
[2552]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[2553]	115 120 125
[2554]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
[2555]	130 135 140
[2556]	Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
[2557]	145 150 155 160
[2558]	Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[2559]	165 170 175
[2560]	Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val
[2561]	180 185 190
[2562]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2563]	195 200 205
[2564]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
[2565]	210 215 220
[2566]	Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[2567]	225 230 235 240
[2568]	Lys
[2569]	<210> 107
[2570]	<211> 244
[2571]	<212> PRT
[2572]	<213> 人工序列
[2573]	<220>

[2574] <223> 人工序列的描述:合成多肽
 [2575] <400> 107
 [2576] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [2577] 1 5 10 15
 [2578] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 [2579] 20 25 30
 [2580] Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [2581] 35 40 45
 [2582] Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 [2583] 50 55 60
 [2584] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 [2585] 65 70 75 80
 [2586] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2587] 85 90 95
 [2588] Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 [2589] 100 105 110
 [2590] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 [2591] 115 120 125
 [2592] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 [2593] 130 135 140
 [2594] Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 [2595] 145 150 155 160
 [2596] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 [2597] 165 170 175
 [2598] Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu
 [2599] 180 185 190
 [2600] Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 [2601] 195 200 205
 [2602] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 [2603] 210 215 220
 [2604] Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 [2605] 225 230 235 240
 [2606] Val Glu Ile Lys
 [2607] <210> 108
 [2608] <211> 383
 [2609] <212> PRT
 [2610] <213> 人工序列
 [2611] <220>
 [2612] <223> 人工序列的描述:合成多肽

[2613]	<400> 108																
[2614]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
[2615]	1			5			10			15							
[2616]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ile	Ser	Tyr	
[2617]	20					25					30						
[2618]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
[2619]	35					40					45						
[2620]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Arg	Ser	Gly	Tyr	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Leu	
[2621]	50			55			60										
[2622]	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	
[2623]	65			70			75			80							
[2624]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[2625]	85					90					95						
[2626]	Ala	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	
[2627]	100					105					110						
[2628]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
[2629]	115					120					125						
[2630]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	
[2631]	130			135			140										
[2632]	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	
[2633]	145			150			155			160							
[2634]	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	
[2635]	165					170					175						
[2636]	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	
[2637]	180					185					190						
[2638]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	
[2639]	195					200					205						
[2640]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	
[2641]	210			215			220										
[2642]	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	
[2643]	225			230			235			240							
[2644]	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Glu	Asp	Glu	Arg	Ile	Val	Leu	Val	Asp	
[2645]	245					250					255						
[2646]	Asn	Lys	Cys	Lys	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Ser	Arg	Ile	Ile	Arg	Ser	Ser	
[2647]	260					265					270						
[2648]	Glu	Asp	Pro	Asn	Glu	Asp	Ile	Val	Glu	Arg	Asn	Ile	Arg	Ile	Ile	Val	
[2649]	275			280			285										
[2650]	Pro	Leu	Asn	Asn	Arg	Glu	Asn	Ile	Ser	Asp	Pro	Thr	Ser	Pro	Leu	Arg	
[2651]	290			295			300										

[2652]	Thr Arg Phe Val Tyr His Leu Ser Asp Leu Cys Lys Lys Cys Asp Pro
[2653]	305 310 315 320
[2654]	Thr Glu Val Glu Leu Asp Asn Gln Ile Val Thr Ala Thr Gln Ser Asn
[2655]	325 330 335
[2656]	Ile Cys Asp Glu Asp Ser Ala Thr Glu Thr Cys Tyr Thr Tyr Asp Arg
[2657]	340 345 350
[2658]	Asn Lys Cys Tyr Thr Ala Val Val Pro Leu Val Tyr Gly Gly Glu Thr
[2659]	355 360 365
[2660]	Lys Met Val Glu Thr Ala Leu Thr Pro Asp Ala Cys Tyr Pro Asp
[2661]	370 375 380
[2662]	<210> 109
[2663]	<211> 388
[2664]	<212> PRT
[2665]	<213> 人工序列
[2666]	<220>
[2667]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2668]	<400> 109
[2669]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2670]	1 5 10 15
[2671]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
[2672]	20 25 30
[2673]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2674]	35 40 45
[2675]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
[2676]	50 55 60
[2677]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[2678]	65 70 75 80
[2679]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2680]	85 90 95
[2681]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
[2682]	100 105 110
[2683]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[2684]	115 120 125
[2685]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
[2686]	130 135 140
[2687]	Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
[2688]	145 150 155 160
[2689]	Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[2690]	165 170 175

[2691]	Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val		
[2692]		180	185
[2693]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		190
[2694]		195	200
[2695]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		205
[2696]		210	215
[2697]	Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		220
[2698]	225	230	235
[2699]	Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Asp Glu Arg		240
[2700]		245	250
[2701]	Ile Val Leu Val Asp Asn Lys Cys Lys Cys Ala Arg Ile Thr Ser Arg		255
[2702]		260	265
[2703]	Ile Ile Arg Ser Ser Glu Asp Pro Asn Glu Asp Ile Val Glu Arg Asn		270
[2704]		275	280
[2705]	Ile Arg Ile Ile Val Pro Leu Asn Asn Arg Glu Asn Ile Ser Asp Pro		285
[2706]		290	295
[2707]	Thr Ser Pro Leu Arg Thr Arg Phe Val Tyr His Leu Ser Asp Leu Cys		300
[2708]	305	310	315
[2709]	Lys Lys Cys Asp Pro Thr Glu Val Glu Leu Asp Asn Gln Ile Val Thr		320
[2710]		325	330
[2711]	Ala Thr Gln Ser Asn Ile Cys Asp Glu Asp Ser Ala Thr Glu Thr Cys		335
[2712]		340	345
[2713]	Tyr Thr Tyr Asp Arg Asn Lys Cys Tyr Thr Ala Val Val Pro Leu Val		350
[2714]		355	360
[2715]	Tyr Gly Gly Glu Thr Lys Met Val Glu Thr Ala Leu Thr Pro Asp Ala		365
[2716]		370	375
[2717]	Cys Tyr Pro Asp		380
[2718]	385		
[2719]	<210> 110		
[2720]	<211> 393		
[2721]	<212> PRT		
[2722]	<213> 人工序列		
[2723]	<220>		
[2724]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2725]	<400> 110		
[2726]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2727]	1	5	10
[2728]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr		15
[2729]		20	25
			30

[2730]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2731]			35					40					45			
[2732]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Arg	Ser	Gly	Tyr	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Leu
[2733]		50					55					60				
[2734]	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2735]	65					70					75				80	
[2736]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2737]					85					90					95	
[2738]	Ala	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln
[2739]				100					105					110		
[2740]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
[2741]			115					120					125			
[2742]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser
[2743]		130					135					140				
[2744]	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala
[2745]	145					150					155				160	
[2746]	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
[2747]					165				170						175	
[2748]	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val
[2749]				180					185					190		
[2750]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[2751]			195					200					205			
[2752]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
[2753]		210					215					220				
[2754]	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[2755]	225					230					235				240	
[2756]	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[2757]				245					250				255			
[2758]	Gln	Glu	Asp	Glu	Arg	Ile	Val	Leu	Val	Asp	Asn	Lys	Cys	Lys	Cys	Ala
[2759]				260					265				270			
[2760]	Arg	Ile	Thr	Ser	Arg	Ile	Ile	Arg	Ser	Ser	Glu	Asp	Pro	Asn	Glu	Asp
[2761]			275					280					285			
[2762]	Ile	Val	Glu	Arg	Asn	Ile	Arg	Ile	Ile	Val	Pro	Leu	Asn	Asn	Arg	Glu
[2763]		290					295					300				
[2764]	Asn	Ile	Ser	Asp	Pro	Thr	Ser	Pro	Leu	Arg	Thr	Arg	Phe	Val	Tyr	His
[2765]	305					310					315				320	
[2766]	Leu	Ser	Asp	Leu	Cys	Lys	Lys	Cys	Asp	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Leu	Asp
[2767]				325					330				335			
[2768]	Asn	Gln	Ile	Val	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	Asn	Ile	Cys	Asp	Glu	Asp	Ser

[2769]	340	345	350
[2770]	Ala Thr Glu Thr Cys Tyr Thr Tyr Asp Arg Asn Lys Cys Tyr Thr Ala		
[2771]	355	360	365
[2772]	Val Val Pro Leu Val Tyr Gly Gly Glu Thr Lys Met Val Glu Thr Ala		
[2773]	370	375	380
[2774]	Leu Thr Pro Asp Ala Cys Tyr Pro Asp		
[2775]	385	390	
[2776]	<210> 111		
[2777]	<211> 398		
[2778]	<212> PRT		
[2779]	<213> 人工序列		
[2780]	<220>		
[2781]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2782]	<400> 111		
[2783]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2784]	1 5 10 15		
[2785]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr		
[2786]	20 25 30		
[2787]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[2788]	35 40 45		
[2789]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu		
[2790]	50 55 60		
[2791]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[2792]	65 70 75 80		
[2793]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2794]	85 90 95		
[2795]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln		
[2796]	100 105 110		
[2797]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[2798]	115 120 125		
[2799]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser		
[2800]	130 135 140		
[2801]	Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala		
[2802]	145 150 155 160		
[2803]	Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
[2804]	165 170 175		
[2805]	Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val		
[2806]	180 185 190		
[2807]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		

[2808]	195	200	205
[2809]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[2810]	210	215	220
[2811]	Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
[2812]	225	230	235
[2813]	Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[2814]	245	250	255
[2815]	Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Asp Glu Arg Ile Val Leu Val Asp Asn		
[2816]	260	265	270
[2817]	Lys Cys Lys Cys Ala Arg Ile Thr Ser Arg Ile Ile Arg Ser Ser Glu		
[2818]	275	280	285
[2819]	Asp Pro Asn Glu Asp Ile Val Glu Arg Asn Ile Arg Ile Ile Val Pro		
[2820]	290	295	300
[2821]	Leu Asn Asn Arg Glu Asn Ile Ser Asp Pro Thr Ser Pro Leu Arg Thr		
[2822]	305	310	315
[2823]	Arg Phe Val Tyr His Leu Ser Asp Leu Cys Lys Lys Cys Asp Pro Thr		
[2824]	325	330	335
[2825]	Glu Val Glu Leu Asp Asn Gln Ile Val Thr Ala Thr Gln Ser Asn Ile		
[2826]	340	345	350
[2827]	Cys Asp Glu Asp Ser Ala Thr Glu Thr Cys Tyr Thr Tyr Asp Arg Asn		
[2828]	355	360	365
[2829]	Lys Cys Tyr Thr Ala Val Val Pro Leu Val Tyr Gly Gly Glu Thr Lys		
[2830]	370	375	380
[2831]	Met Val Glu Thr Ala Leu Thr Pro Asp Ala Cys Tyr Pro Asp		
[2832]	385	390	395
[2833]	<210> 112		
[2834]	<211> 122		
[2835]	<212> PRT		
[2836]	<213> 人工序列		
[2837]	<220>		
[2838]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2839]	<400> 112		
[2840]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[2841]	1	5	10
[2842]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2843]	20	25	30
[2844]	Asn Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
[2845]	35	40	45
[2846]	Ala Ser Ile Thr Trp Ser Gly Arg Asp Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val		

[2847]	50	55	60
[2848]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[2849]	65	70	75
[2850]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[2851]		85	90
[2852]	Ala Ala Asn Pro Trp Pro Val Ala Ala Pro Arg Ser Gly Thr Tyr Trp		95
[2853]		100	105
[2854]	Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		110
[2855]		115	120
[2856]	<210> 113		
[2857]	<211> 450		
[2858]	<212> PRT		
[2859]	<213> 人工序列		
[2860]	<220>		
[2861]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[2862]	<400> 113		
[2863]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
[2864]	1	5	10
[2865]	Ser Met Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ile Asp Cys		15
[2866]		20	25
[2867]	Thr Leu Asn Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		30
[2868]		35	40
[2869]	Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Pro Leu		45
[2870]	50	55	60
[2871]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		
[2872]	65	70	75
[2873]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[2874]		85	90
[2875]	Thr Arg Gly Lys Asn Cys Asp Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His Trp Gly		95
[2876]		100	105
[2877]	Arg Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		110
[2878]		115	120
[2879]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		125
[2880]		130	135
[2881]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		140
[2882]	145	150	155
[2883]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		160
[2884]		165	170
[2885]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		175

[2886]	180	185	190
[2887]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[2888]	195	200	205
[2889]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[2890]	210	215	220
[2891]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[2892]	225	230	235
[2893]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[2894]	245	250	255
[2895]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[2896]	260	265	270
[2897]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[2898]	275	280	285
[2899]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[2900]	290	295	300
[2901]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[2902]	305	310	315
[2903]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[2904]	325	330	335
[2905]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[2906]	340	345	350
[2907]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[2908]	355	360	365
[2909]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[2910]	370	375	380
[2911]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[2912]	385	390	395
[2913]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[2914]	405	410	415
[2915]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[2916]	420	425	430
[2917]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[2918]	435	440	445
[2919]	Pro Gly		
[2920]	450		
[2921]	<210> 114		
[2922]	<211> 574		
[2923]	<212> PRT		
[2924]	<213> 人工序列		

[2925]	<220>
[2926]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[2927]	<400> 114
[2928]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu
[2929]	1 5 10 15
[2930]	Ser Met Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ile Asp Cys
[2931]	20 25 30
[2932]	Thr Leu Asn Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met
[2933]	35 40 45
[2934]	Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Pro Leu
[2935]	50 55 60
[2936]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe
[2937]	65 70 75 80
[2938]	Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2939]	85 90 95
[2940]	Thr Arg Gly Lys Asn Cys Asp Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His Trp Gly
[2941]	100 105 110
[2942]	Arg Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr
[2943]	115 120 125
[2944]	Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser
[2945]	130 135 140
[2946]	Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr
[2947]	145 150 155 160
[2948]	Phe Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly
[2949]	165 170 175
[2950]	Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val
[2951]	180 185 190
[2952]	Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln Gly Thr Asp Glu His Val Val
[2953]	195 200 205
[2954]	Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu
[2955]	210 215 220
[2956]	Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro
[2957]	225 230 235 240
[2958]	Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln
[2959]	245 250 255
[2960]	Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu
[2961]	260 265 270
[2962]	Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu
[2963]	275 280 285

[2964]	Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr
[2965]	290 295 300
[2966]	Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Ser Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val
[2967]	305 310 315 320
[2968]	Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Cys Val
[2969]	325 330 335
[2970]	Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe
[2971]	340 345 350
[2972]	Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr
[2973]	355 360 365
[2974]	Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn
[2975]	370 375 380
[2976]	Gly Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile Ser Glu Ser His Pro Asn
[2977]	385 390 395 400
[2978]	Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp
[2979]	405 410 415
[2980]	Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro
[2981]	420 425 430
[2982]	Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly Val Ala Leu His
[2983]	435 440 445
[2984]	Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu
[2985]	450 455 460
[2986]	Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala
[2987]	465 470 475 480
[2988]	Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu
[2989]	485 490 495
[2990]	Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg
[2991]	500 505 510
[2992]	Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr
[2993]	515 520 525
[2994]	Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn Arg
[2995]	530 535 540
[2996]	Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr
[2997]	545 550 555 560
[2998]	Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
[2999]	565 570
[3000]	<210> 115
[3001]	<211> 210
[3002]	<212> PRT

[3003]	<213>	人工序列
[3004]	<220>	
[3005]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[3006]	<400>	115
[3007]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3008]	1	5 10 15
[3009]	Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala	
[3010]	20	25 30
[3011]	Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser	
[3012]	35	40 45
[3013]	Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg	
[3014]	50	55 60
[3015]	Trp Gly Pro Asp Tyr Asn Leu Thr Ile Arg Asn Leu Glu Ser Gly Asp	
[3016]	65	70 75 80
[3017]	Phe Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr	
[3018]	85	90 95
[3019]	Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe	
[3020]	100	105 110
[3021]	Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val	
[3022]	115	120 125
[3023]	Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp	
[3024]	130	135 140
[3025]	Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr	
[3026]	145	150 155 160
[3027]	Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr	
[3028]	165	170 175
[3029]	Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val	
[3030]	180	185 190
[3031]	Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly	
[3032]	195	200 205
[3033]	Glu Cys	
[3034]	210	
[3035]	<210>	116
[3036]	<211>	452
[3037]	<212>	PRT
[3038]	<213>	人工序列
[3039]	<220>	
[3040]	<223>	人工序列的描述:合成多肽
[3041]	<400>	116

[3042]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Ala	Gly	Gly
[3043]	1				5					10					15	
[3044]	Ser	Leu	Ile	Leu	Ser	Cys	Gly	Val	Ser	Asn	Phe	Arg	Ile	Ser	Ala	His
[3045]				20					25					30		
[3046]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Arg	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3047]			35					40					45			
[3048]	Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ala	Val
[3049]		50					55				60					
[3050]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Arg	Asp	Asp	Leu	Glu	Asp	Phe	Val	Tyr
[3051]	65					70				75					80	
[3052]	Leu	Gln	Met	His	Lys	Met	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[3053]				85					90					95		
[3054]	Ala	Arg	Lys	Gly	Ser	Asp	Arg	Leu	Ser	Asp	Asn	Asp	Pro	Phe	Asp	Ala
[3055]			100					105					110			
[3056]	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Val	Ser	Pro	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[3057]			115					120					125			
[3058]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
[3059]		130					135				140					
[3060]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[3061]	145					150				155					160	
[3062]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[3063]				165				170						175		
[3064]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[3065]			180					185					190			
[3066]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
[3067]		195					200					205				
[3068]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
[3069]		210				215				220						
[3070]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[3071]	225					230				235					240	
[3072]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[3073]				245				250					255			
[3074]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[3075]			260					265					270			
[3076]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[3077]		275						280				285				
[3078]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[3079]		290					295				300					
[3080]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu

[3081]	305	310	315	320
[3082]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
[3083]	325	330	335	
[3084]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
[3085]	340	345	350	
[3086]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
[3087]	355	360	365	
[3088]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
[3089]	370	375	380	
[3090]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
[3091]	385	390	395	400
[3092]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
[3093]	405	410	415	
[3094]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
[3095]	420	425	430	
[3096]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
[3097]	435	440	445	
[3098]	Leu Ser Pro Gly			
[3099]	450			
[3100]	<210> 117			
[3101]	<211> 452			
[3102]	<212> PRT			
[3103]	<213> 人工序列			
[3104]	<220>			
[3105]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[3106]	<400> 117			
[3107]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ala Gly Gly			
[3108]	1	5	10	15
[3109]	Ser Leu Ile Leu Ser Cys Gly Val Ser Asn Phe Arg Ile Ser Ala His			
[3110]	20	25	30	
[3111]	Thr Met Asn Trp Val Arg Arg Val Pro Gly Gly Gly Leu Glu Trp Val			
[3112]	35	40	45	
[3113]	Ala Ser Ile Ser Thr Ser Ser Thr Tyr Arg Asp Tyr Ala Asp Ala Val			
[3114]	50	55	60	
[3115]	Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Leu Glu Asp Phe Val Tyr			
[3116]	65	70	75	80
[3117]	Leu Gln Met His Lys Met Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys			
[3118]	85	90	95	
[3119]	Ala Arg Lys Gly Ser Asp Arg Leu Ser Asp Asn Asp Pro Phe Asp Ala			

[3120]	100	105	110
[3121]	Trp Gly Pro Gly Thr Val Val Thr Val Ser Pro Ala Ser Thr Lys Gly		
[3122]	115	120	125
[3123]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
[3124]	130	135	140
[3125]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
[3126]	145	150	155
[3127]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
[3128]	165	170	175
[3129]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
[3130]	180	185	190
[3131]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
[3132]	195	200	205
[3133]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
[3134]	210	215	220
[3135]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[3136]	225	230	235
[3137]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[3138]	245	250	255
[3139]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[3140]	260	265	270
[3141]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[3142]	275	280	285
[3143]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[3144]	290	295	300
[3145]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[3146]	305	310	315
[3147]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[3148]	325	330	335
[3149]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[3150]	340	345	350
[3151]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[3152]	355	360	365
[3153]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[3154]	370	375	380
[3155]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[3156]	385	390	395
[3157]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[3158]	405	410	415

[3159]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[3160]	420 425 430
[3161]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[3162]	435 440 445
[3163]	Leu Ser Pro Gly
[3164]	450
[3165]	<210> 118
[3166]	<211> 214
[3167]	<212> PRT
[3168]	<213> 人工序列
[3169]	<220>
[3170]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[3171]	<400> 118
[3172]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3173]	1 5 10 15
[3174]	Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Glu Thr Trp
[3175]	20 25 30
[3176]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3177]	35 40 45
[3178]	Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3179]	50 55 60
[3180]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Phe
[3181]	65 70 75 80
[3182]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr His Cys Gln His Tyr Ala Gly Tyr Ser Ala
[3183]	85 90 95
[3184]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3185]	100 105 110
[3186]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3187]	115 120 125
[3188]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3189]	130 135 140
[3190]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3191]	145 150 155 160
[3192]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3193]	165 170 175
[3194]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3195]	180 185 190
[3196]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3197]	195 200 205

[3198]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3199]	210
[3200]	<210> 119
[3201]	<211> 452
[3202]	<212> PRT
[3203]	<213> 人工序列
[3204]	<220>
[3205]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[3206]	<400> 119
[3207]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3208]	1 5 10 15
[3209]	Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ser Gly
[3210]	20 25 30
[3211]	Ala His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3212]	35 40 45
[3213]	Trp Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[3214]	50 55 60
[3215]	Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Gln His Thr Ser Glu Asn Gln Phe
[3216]	65 70 75 80
[3217]	Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[3218]	85 90 95
[3219]	Cys Ala Arg Gly Thr Arg Leu Arg Thr Leu Arg Asn Ala Phe Asp Ile
[3220]	100 105 110
[3221]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[3222]	115 120 125
[3223]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[3224]	130 135 140
[3225]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[3226]	145 150 155 160
[3227]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[3228]	165 170 175
[3229]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[3230]	180 185 190
[3231]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[3232]	195 200 205
[3233]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[3234]	210 215 220
[3235]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[3236]	225 230 235 240

[3237]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[3238]		245	250 255
[3239]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[3240]		260	265 270
[3241]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[3242]		275	280 285
[3243]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[3244]		290	295 300
[3245]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[3246]	305	310	315 320
[3247]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[3248]		325	330 335
[3249]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[3250]		340	345 350
[3251]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[3252]		355	360 365
[3253]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[3254]		370	375 380
[3255]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[3256]	385	390	395 400
[3257]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[3258]		405	410 415
[3259]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[3260]		420	425 430
[3261]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[3262]		435	440 445
[3263]	Leu Ser Pro Gly		
[3264]		450	
[3265]	<210> 120		
[3266]	<211> 576		
[3267]	<212> PRT		
[3268]	<213> 人工序列		
[3269]	<220>		
[3270]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[3271]	<400> 120		
[3272]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[3273]	1	5	10 15
[3274]	Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ser Gly		
[3275]		20	25 30

[3276]	Ala	His	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Tyr	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[3277]			35					40					45			
[3278]	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[3279]			50					55					60			
[3280]	Leu	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Ser	Gln	His	Thr	Ser	Glu	Asn	Gln	Phe
[3281]	65						70					75				80
[3282]	Ser	Leu	Lys	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Val	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[3283]					85					90					95	
[3284]	Cys	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Leu	Arg	Thr	Leu	Arg	Asn	Ala	Phe	Asp	Ile
[3285]				100					105					110		
[3286]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Ala
[3287]				115					120					125		
[3288]	Pro	Thr	Leu	Phe	Pro	Leu	Val	Ser	Cys	Glu	Asn	Ser	Pro	Ser	Asp	Thr
[3289]			130					135					140			
[3290]	Ser	Ser	Val	Ala	Val	Gly	Cys	Leu	Ala	Gln	Asp	Phe	Leu	Pro	Asp	Ser
[3291]	145						150					155				160
[3292]	Ile	Thr	Phe	Ser	Trp	Lys	Tyr	Lys	Asn	Asn	Ser	Asp	Ile	Ser	Ser	Thr
[3293]					165					170						175
[3294]	Arg	Gly	Phe	Pro	Ser	Val	Leu	Arg	Gly	Gly	Lys	Tyr	Ala	Ala	Thr	Ser
[3295]				180						185					190	
[3296]	Gln	Val	Leu	Leu	Pro	Ser	Lys	Asp	Val	Met	Gln	Gly	Thr	Asp	Glu	His
[3297]			195						200					205		
[3298]	Val	Val	Cys	Lys	Val	Gln	His	Pro	Asn	Gly	Asn	Lys	Glu	Lys	Asn	Val
[3299]			210						215					220		
[3300]	Pro	Leu	Pro	Val	Ile	Ala	Glu	Leu	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Val	Phe	Val
[3301]	225						230					235				240
[3302]	Pro	Pro	Arg	Asp	Gly	Phe	Phe	Gly	Asn	Pro	Arg	Lys	Ser	Lys	Leu	Ile
[3303]					245					250					255	
[3304]	Cys	Gln	Ala	Thr	Gly	Phe	Ser	Pro	Arg	Gln	Ile	Gln	Val	Ser	Trp	Leu
[3305]				260						265				270		
[3306]	Arg	Glu	Gly	Lys	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Val	Thr	Thr	Asp	Gln	Val	Gln
[3307]			275						280					285		
[3308]	Ala	Glu	Ala	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Thr	Ser	Thr
[3309]			290						295				300			
[3310]	Leu	Thr	Ile	Lys	Glu	Ser	Asp	Trp	Leu	Ser	Gln	Ser	Met	Phe	Thr	Cys
[3311]	305						310					315				320
[3312]	Arg	Val	Asp	His	Arg	Gly	Leu	Thr	Phe	Gln	Gln	Asn	Ala	Ser	Ser	Met
[3313]					325					330					335	
[3314]	Cys	Val	Pro	Asp	Gln	Asp	Thr	Ala	Ile	Arg	Val	Phe	Ala	Ile	Pro	Pro

[3315]		340		345		350	
[3316]	Ser	Phe	Ala	Ser	Ile	Phe	Leu
[3317]		355		360		365	
[3318]	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Thr	Tyr
[3319]		370		375		380	
[3320]	Gln	Asn	Gly	Glu	Ala	Val	Lys
[3321]		385		390		395	
[3322]	Pro	Asn	Ala	Thr	Phe	Ser	Ala
[3323]		405		410		415	
[3324]	Asp	Trp	Asn	Ser	Gly	Glu	Arg
[3325]		420		425		430	
[3326]	Leu	Pro	Ser	Pro	Leu	Lys	Gln
[3327]		435		440		445	
[3328]	Leu	His	Arg	Pro	Asp	Val	Tyr
[3329]		450		455		460	
[3330]	Asn	Leu	Arg	Glu	Ser	Ala	Thr
[3331]		465		470		475	
[3332]	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	Val	Gln
[3333]		485		490		495	
[3334]	Pro	Glu	Lys	Tyr	Val	Thr	Ser
[3335]		500		505		510	
[3336]	Gly	Arg	Tyr	Phe	Ala	His	Ser
[3337]		515		520		525	
[3338]	Asn	Thr	Gly	Glu	Thr	Tyr	Thr
[3339]		530		535		540	
[3340]	Asn	Arg	Val	Thr	Glu	Arg	Thr
[3341]		545		550		555	
[3342]	Leu	Tyr	Asn	Val	Ser	Leu	Val
[3343]		565		570		575	
[3344]	<210> 121						
[3345]	<211> 217						
[3346]	<212> PRT						
[3347]	<213> 人工序列						
[3348]	<220>						
[3349]	<223> 人工序列的描述:合成多肽						
[3350]	<400> 121						
[3351]	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro
[3352]	1		5		10		15
[3353]	Ser	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr

[3354]	20	25	30
[3355]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[3356]	35	40	45
[3357]	Ile Ile Ser Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[3358]	50	55	60
[3359]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[3360]	65	70	75
[3361]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Asp Ile		
[3362]	85	90	95
[3363]	His Asn Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Thr		
[3364]	100	105	110
[3365]	Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu		
[3366]	115	120	125
[3367]	Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro		
[3368]	130	135	140
[3369]	Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly		
[3370]	145	150	155
[3371]	Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr		
[3372]	165	170	175
[3373]	Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His		
[3374]	180	185	190
[3375]	Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val		
[3376]	195	200	205
[3377]	Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[3378]	210	215	
[3379]	<210> 122		
[3380]	<211> 455		
[3381]	<212> PRT		
[3382]	<213> 人工序列		
[3383]	<220>		
[3384]	<223> 人工序列的描述:合成多肽		
[3385]	<400> 122		
[3386]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Phe Lys Pro Gly Gly		
[3387]	1	5	10
[3388]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Glu Tyr		
[3389]	20	25	30
[3390]	Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu		
[3391]	35	40	45
[3392]	Ala Tyr Ile Ser Lys Asn Gly Glu Tyr Ser Lys Tyr Ser Pro Ser Ser		

[3393]	50	55	60
[3394]	Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Phe		
[3395]	65	70	75
[3396]	Leu Gln Leu Asp Arg Leu Ser Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3397]	85	90	95
[3398]	Ala Arg Ala Asp Gly Leu Thr Tyr Phe Ser Glu Leu Leu Gln Tyr Ile		
[3399]	100	105	110
[3400]	Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Ala Arg Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
[3401]	115	120	125
[3402]	Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
[3403]	130	135	140
[3404]	Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
[3405]	145	150	155
[3406]	Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
[3407]	165	170	175
[3408]	His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
[3409]	180	185	190
[3410]	Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
[3411]	195	200	205
[3412]	Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		
[3413]	210	215	220
[3414]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[3415]	225	230	235
[3416]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
[3417]	245	250	255
[3418]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[3419]	260	265	270
[3420]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
[3421]	275	280	285
[3422]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[3423]	290	295	300
[3424]	Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
[3425]	305	310	315
[3426]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
[3427]	325	330	335
[3428]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
[3429]	340	345	350
[3430]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
[3431]	355	360	365

[3432]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[3433]	370 375 380
[3434]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[3435]	385 390 395 400
[3436]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[3437]	405 410 415
[3438]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[3439]	420 425 430
[3440]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[3441]	435 440 445
[3442]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3443]	450 455
[3444]	<210> 123
[3445]	<211> 579
[3446]	<212> PRT
[3447]	<213> 人工序列
[3448]	<220>
[3449]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[3450]	<400> 123
[3451]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Phe Lys Pro Gly Gly
[3452]	1 5 10 15
[3453]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Glu Tyr
[3454]	20 25 30
[3455]	Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[3456]	35 40 45
[3457]	Ala Tyr Ile Ser Lys Asn Gly Glu Tyr Ser Lys Tyr Ser Pro Ser Ser
[3458]	50 55 60
[3459]	Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Phe
[3460]	65 70 75 80
[3461]	Leu Gln Leu Asp Arg Leu Ser Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3462]	85 90 95
[3463]	Ala Arg Ala Asp Gly Leu Thr Tyr Phe Ser Glu Leu Leu Gln Tyr Ile
[3464]	100 105 110
[3465]	Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Ala Arg Val Thr Val Ser Ser Gly Ser
[3466]	115 120 125
[3467]	Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn Ser Pro
[3468]	130 135 140
[3469]	Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp Phe Leu
[3470]	145 150 155 160

[3471]	Pro	Asp	Ser	Ile	Thr	Phe	Ser	Trp	Lys	Tyr	Lys	Asn	Asn	Ser	Asp	Ile
[3472]					165					170					175	
[3473]	Ser	Ser	Thr	Arg	Gly	Phe	Pro	Ser	Val	Leu	Arg	Gly	Gly	Lys	Tyr	Ala
[3474]					180					185					190	
[3475]	Ala	Thr	Ser	Gln	Val	Leu	Leu	Pro	Ser	Lys	Asp	Val	Met	Gln	Gly	Thr
[3476]					195					200					205	
[3477]	Asp	Glu	His	Val	Val	Cys	Lys	Val	Gln	His	Pro	Asn	Gly	Asn	Lys	Glu
[3478]					210					215					220	
[3479]	Lys	Asn	Val	Pro	Leu	Pro	Val	Ile	Ala	Glu	Leu	Pro	Pro	Lys	Val	Ser
[3480]					225					230					235	
[3481]	Val	Phe	Val	Pro	Pro	Arg	Asp	Gly	Phe	Phe	Gly	Asn	Pro	Arg	Lys	Ser
[3482]					245					250					255	
[3483]	Lys	Leu	Ile	Cys	Gln	Ala	Thr	Gly	Phe	Ser	Pro	Arg	Gln	Ile	Gln	Val
[3484]					260					265					270	
[3485]	Ser	Trp	Leu	Arg	Glu	Gly	Lys	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Val	Thr	Thr	Asp
[3486]					275					280					285	
[3487]	Gln	Val	Gln	Ala	Glu	Ala	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val
[3488]					290					295					300	
[3489]	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Lys	Glu	Ser	Asp	Trp	Leu	Ser	Gln	Ser	Met
[3490]					305					310					315	
[3491]	Phe	Thr	Cys	Arg	Val	Asp	His	Arg	Gly	Leu	Thr	Phe	Gln	Gln	Asn	Ala
[3492]					325					330					335	
[3493]	Ser	Ser	Met	Cys	Val	Pro	Asp	Gln	Asp	Thr	Ala	Ile	Arg	Val	Phe	Ala
[3494]					340					345					350	
[3495]	Ile	Pro	Pro	Ser	Phe	Ala	Ser	Ile	Phe	Leu	Thr	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu
[3496]					355					360					365	
[3497]	Thr	Cys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Thr	Tyr	Asp	Ser	Val	Thr	Ile	Ser
[3498]					370					375					380	
[3499]	Trp	Thr	Arg	Gln	Asn	Gly	Glu	Ala	Val	Lys	Thr	His	Thr	Asn	Ile	Ser
[3500]					385					390					395	
[3501]	Glu	Ser	His	Pro	Asn	Ala	Thr	Phe	Ser	Ala	Val	Gly	Glu	Ala	Ser	Ile
[3502]					405					410					415	
[3503]	Cys	Glu	Asp	Asp	Trp	Asn	Ser	Gly	Glu	Arg	Phe	Thr	Cys	Thr	Val	Thr
[3504]					420					425					430	
[3505]	His	Thr	Asp	Leu	Pro	Ser	Pro	Leu	Lys	Gln	Thr	Ile	Ser	Arg	Pro	Lys
[3506]					435					440					445	
[3507]	Gly	Val	Ala	Leu	His	Arg	Pro	Asp	Val	Tyr	Leu	Leu	Pro	Pro	Ala	Arg
[3508]					450					455					460	
[3509]	Glu	Gln	Leu	Asn	Leu	Arg	Glu	Ser	Ala	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Val	Thr

[3510]	465	470	475	480
[3511]	Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln			
[3512]		485	490	495
[3513]	Pro Leu Ser Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro			
[3514]		500	505	510
[3515]	Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu			
[3516]		515	520	525
[3517]	Glu Glu Trp Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His Glu			
[3518]		530	535	540
[3519]	Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly			
[3520]	545	550	555	560
[3521]	Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly			
[3522]		565	570	575
[3523]	Thr Cys Tyr			
[3524]	<210> 124			
[3525]	<211> 220			
[3526]	<212> PRT			
[3527]	<213> 人工序列			
[3528]	<220>			
[3529]	<223> 人工序列的描述:合成多肽			
[3530]	<400> 124			
[3531]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly			
[3532]	1	5	10	15
[3533]	Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser			
[3534]		20	25	30
[3535]	Ser Asn Asn Arg His Ser Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln			
[3536]		35	40	45
[3537]	Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Met Arg Leu Ser Gly Val			
[3538]		50	55	60
[3539]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[3540]	65	70	75	80
[3541]	Ile Asn Asn Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln			
[3542]		85	90	95
[3543]	Tyr Ser Ser His Pro Pro Thr Phe Gly His Gly Thr Arg Val Glu Ile			
[3544]		100	105	110
[3545]	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp			
[3546]		115	120	125
[3547]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn			
[3548]		130	135	140

[3549]	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[3550]	145 150 155 160
[3551]	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[3552]	165 170 175
[3553]	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[3554]	180 185 190
[3555]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[3556]	195 200 205
[3557]	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3558]	210 215 220
[3559]	<210> 125
[3560]	<211> 274
[3561]	<212> PRT
[3562]	<213> 人工序列
[3563]	<220>
[3564]	<223> 人工序列的描述:合成多肽
[3565]	<400> 125
[3566]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3567]	1 5 10 15
[3568]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
[3569]	20 25 30
[3570]	Asn Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[3571]	35 40 45
[3572]	Ala Ser Ile Thr Trp Ser Gly Arg Asp Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[3573]	50 55 60
[3574]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[3575]	65 70 75 80
[3576]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3577]	85 90 95
[3578]	Ala Ala Asn Pro Trp Pro Val Ala Ala Pro Arg Ser Gly Thr Tyr Trp
[3579]	100 105 110
[3580]	Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3581]	115 120 125
[3582]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Asp Glu Arg Ile Val
[3583]	130 135 140
[3584]	Leu Val Asp Asn Lys Cys Lys Cys Ala Arg Ile Thr Ser Arg Ile Ile
[3585]	145 150 155 160
[3586]	Arg Ser Ser Glu Asp Pro Asn Glu Asp Ile Val Glu Arg Asn Ile Arg
[3587]	165 170 175

[3588]	Ile	Ile	Val	Pro	Leu	Asn	Asn	Arg	Glu	Asn	Ile	Ser	Asp	Pro	Thr	Ser
[3589]				180					185					190		
[3590]	Pro	Leu	Arg	Thr	Arg	Phe	Val	Tyr	His	Leu	Ser	Asp	Leu	Cys	Lys	Lys
[3591]				195					200					205		
[3592]	Cys	Asp	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Asn	Gln	Ile	Val	Thr	Ala	Thr
[3593]			210					215					220			
[3594]	Gln	Ser	Asn	Ile	Cys	Asp	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Glu	Thr	Cys	Tyr	Thr
[3595]	225					230					235					240
[3596]	Tyr	Asp	Arg	Asn	Lys	Cys	Tyr	Thr	Ala	Val	Val	Pro	Leu	Val	Tyr	Gly
[3597]					245					250					255	
[3598]	Gly	Glu	Thr	Lys	Met	Val	Glu	Thr	Ala	Leu	Thr	Pro	Asp	Ala	Cys	Tyr
[3599]				260						265					270	
[3600]	Pro	Asp														

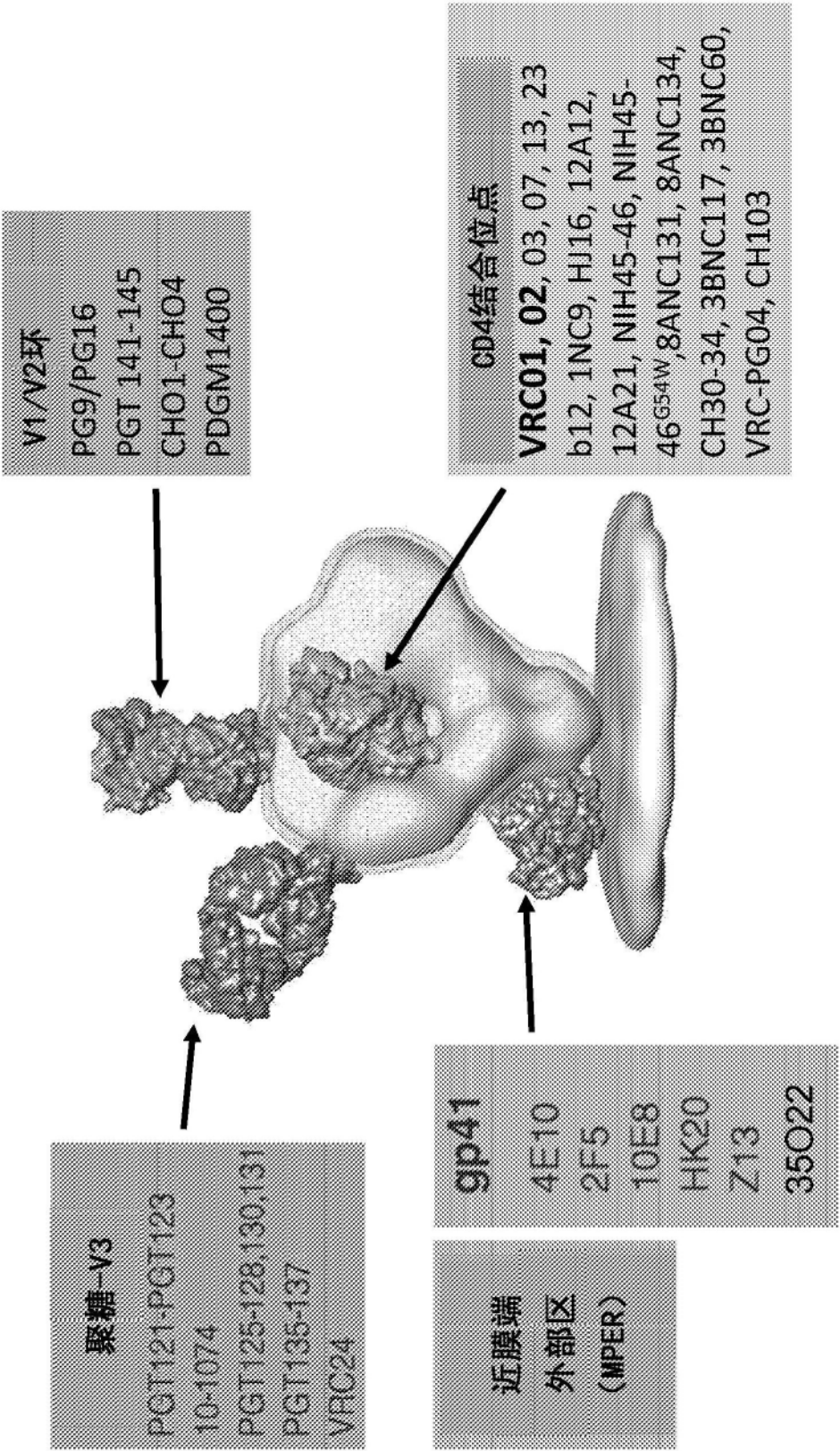


图1

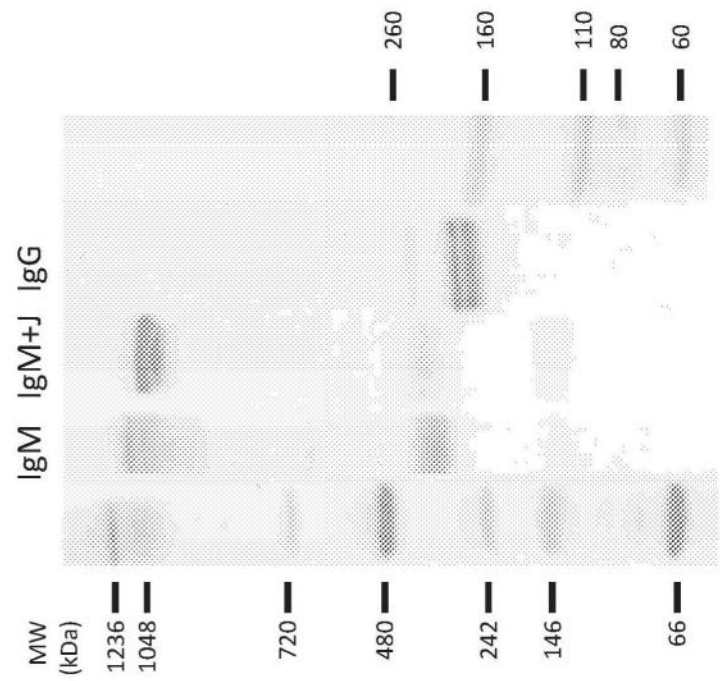


图2A

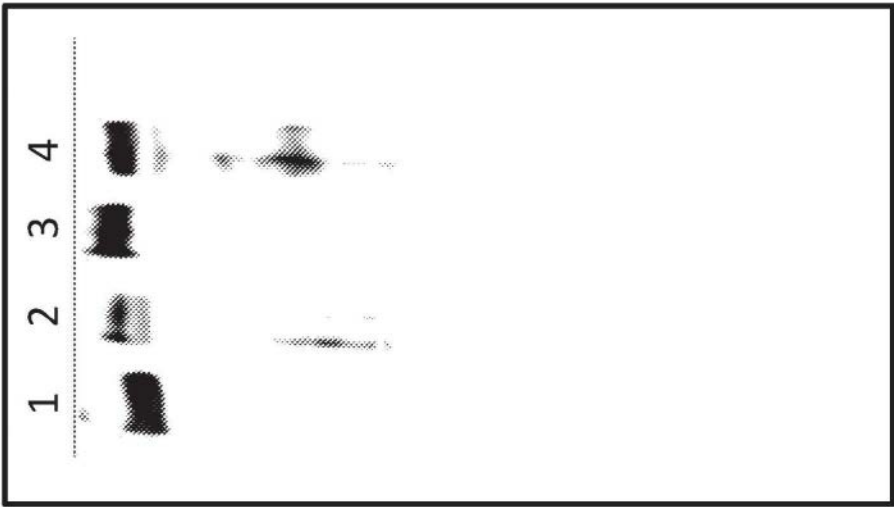


图2B

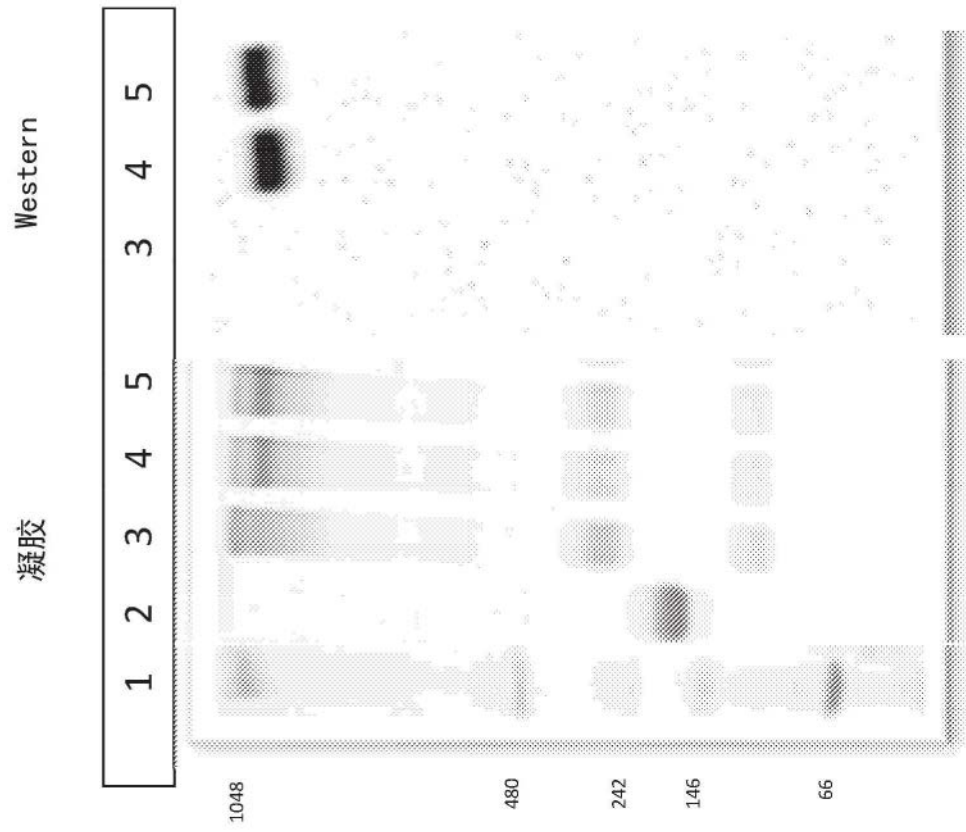


图2C

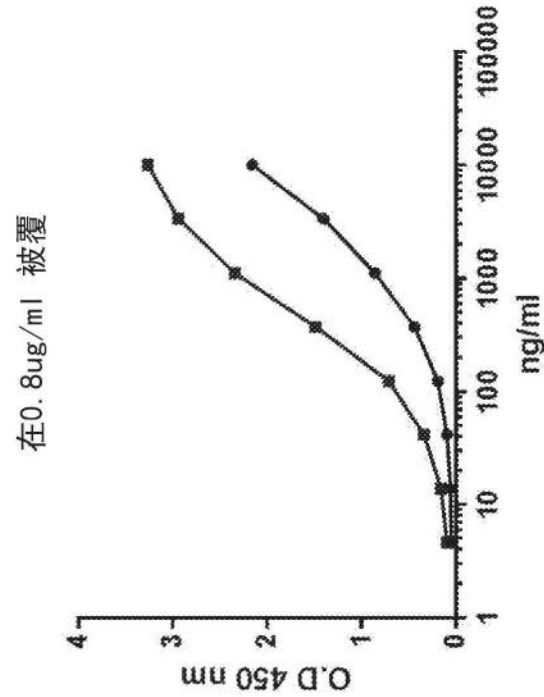


图 3B

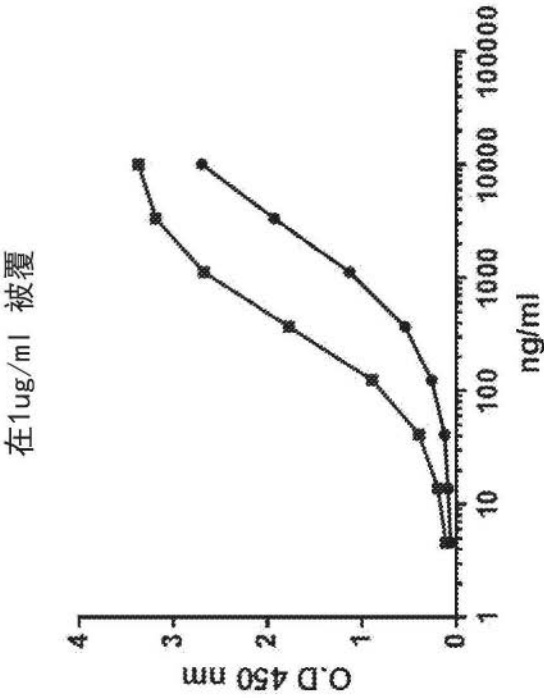
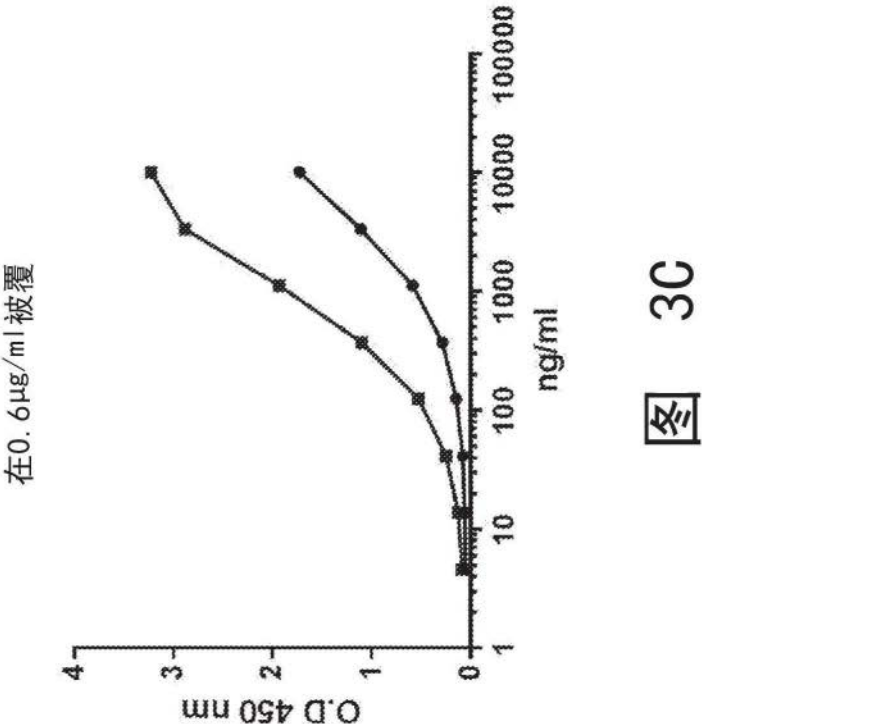
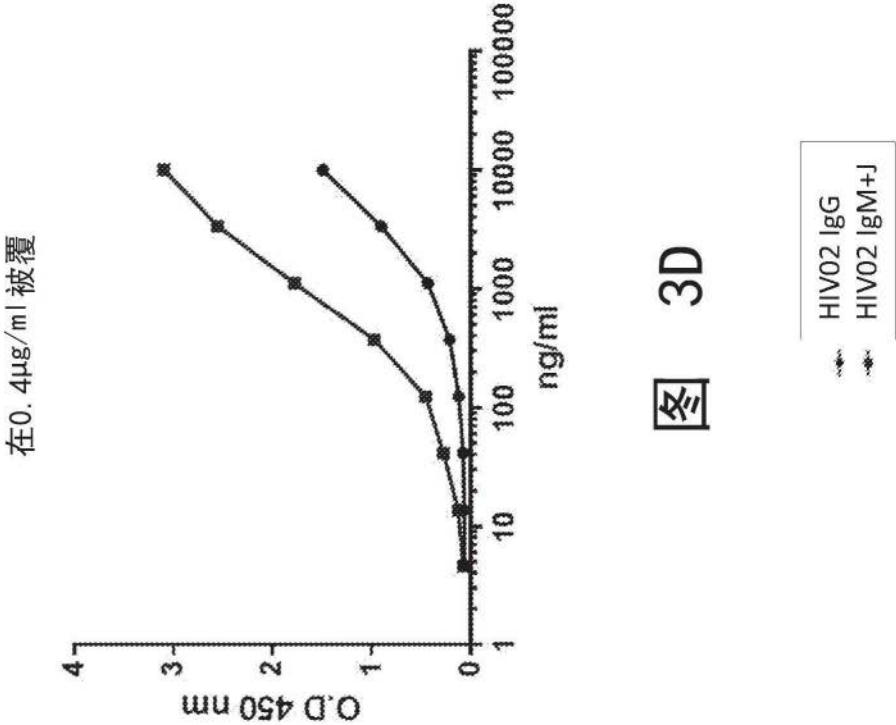


图 3A

HIV02 IgG
HIV02 IgM+J



在0.1 $\mu\text{g/ml}$ 被覆

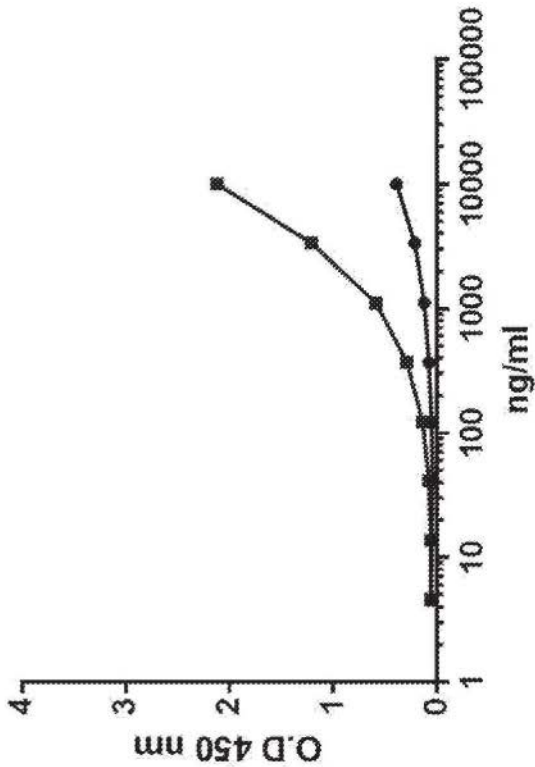


图 3E

在0.2 $\mu\text{g/ml}$ 被覆

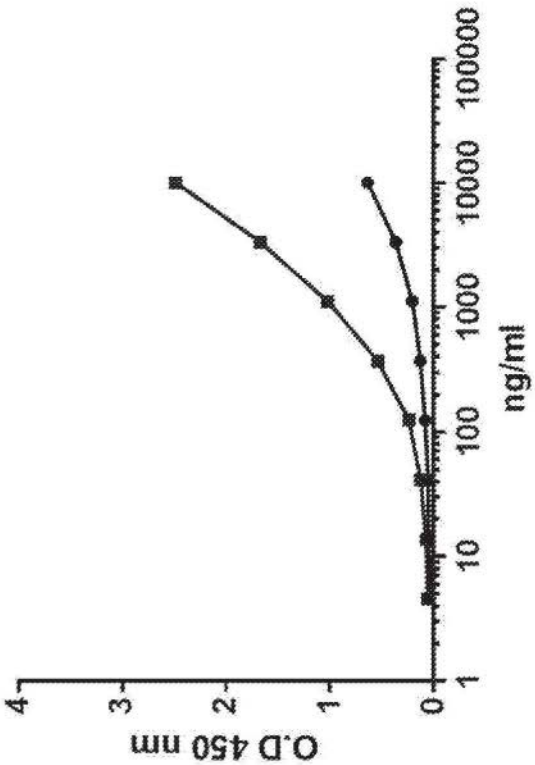
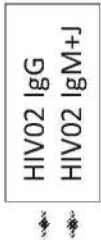


图 3F



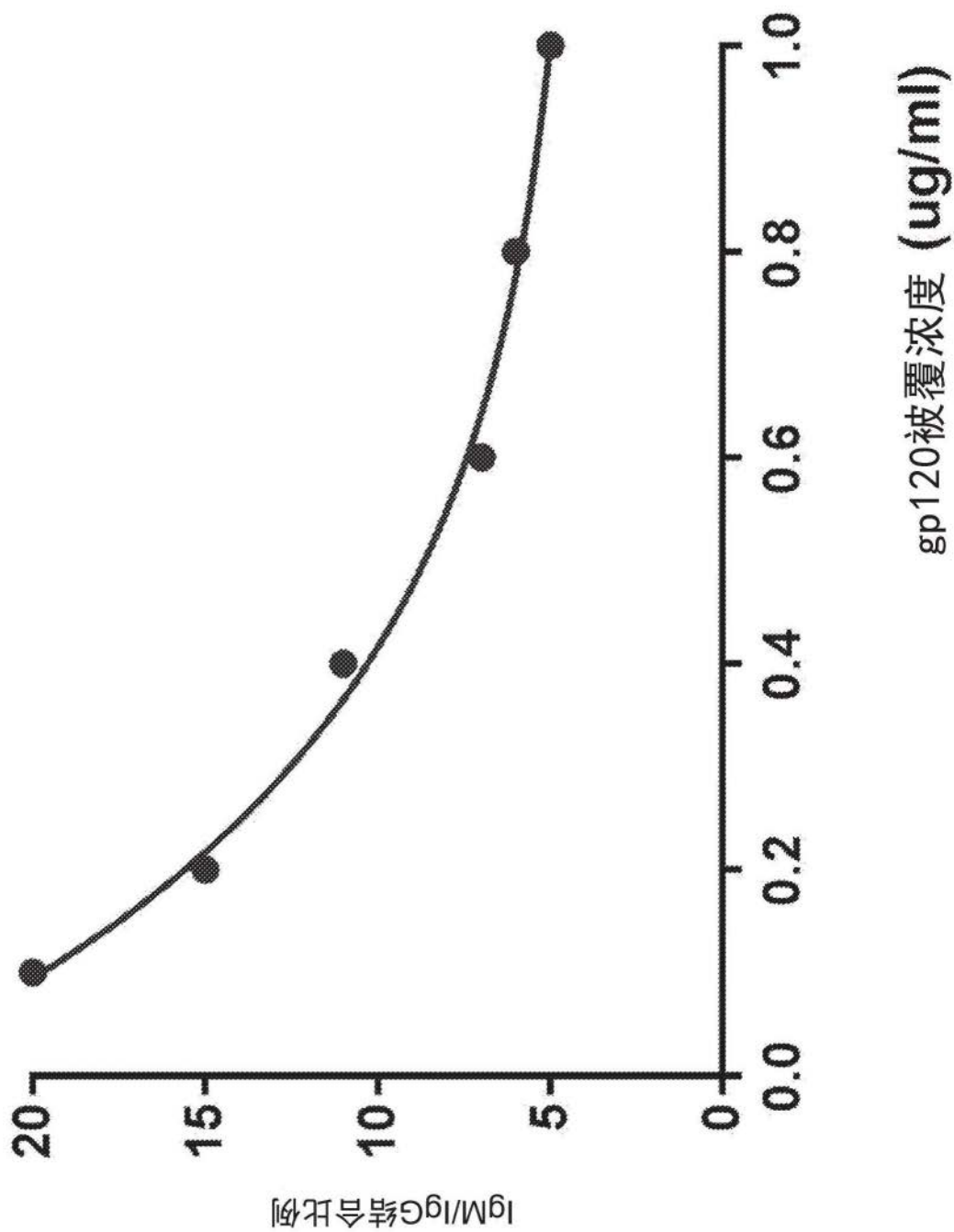


图4

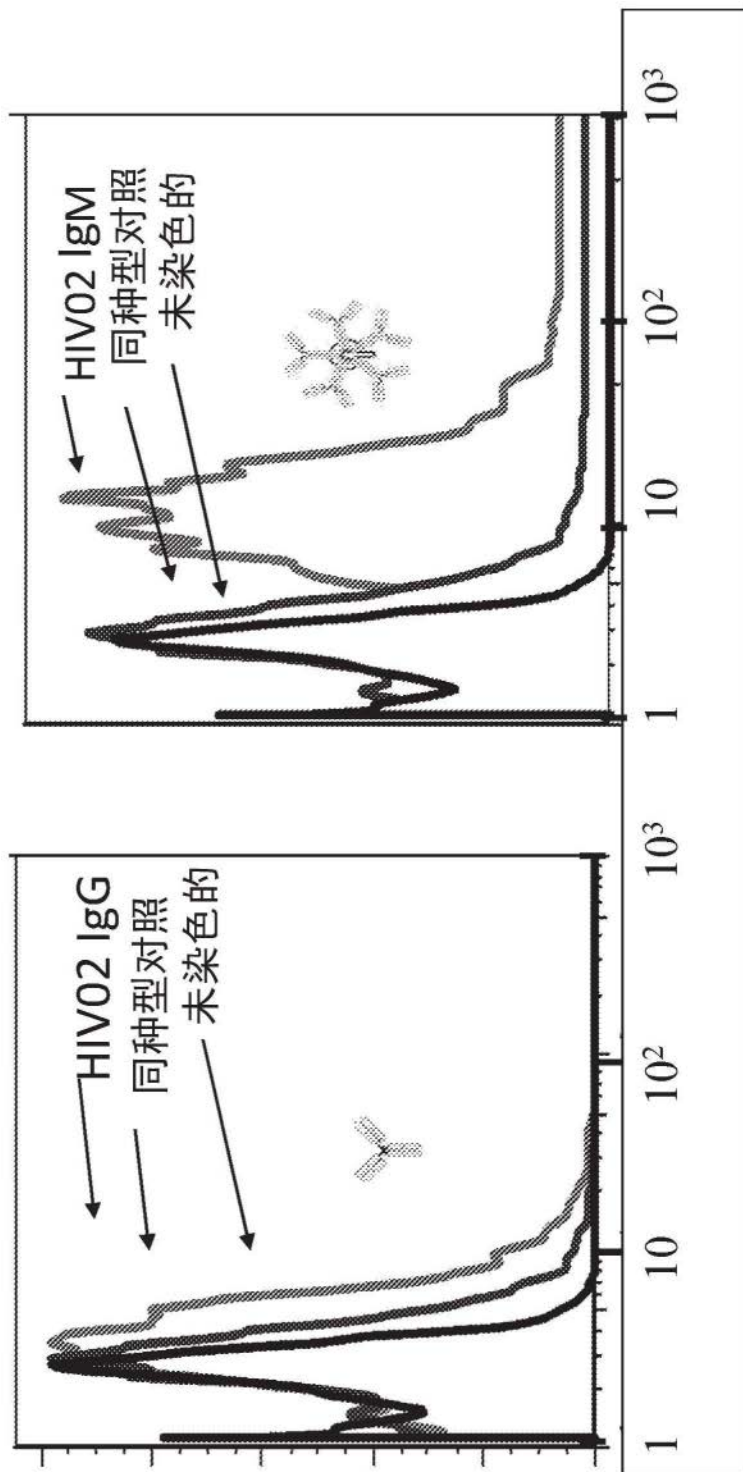


图 5B

图 5A

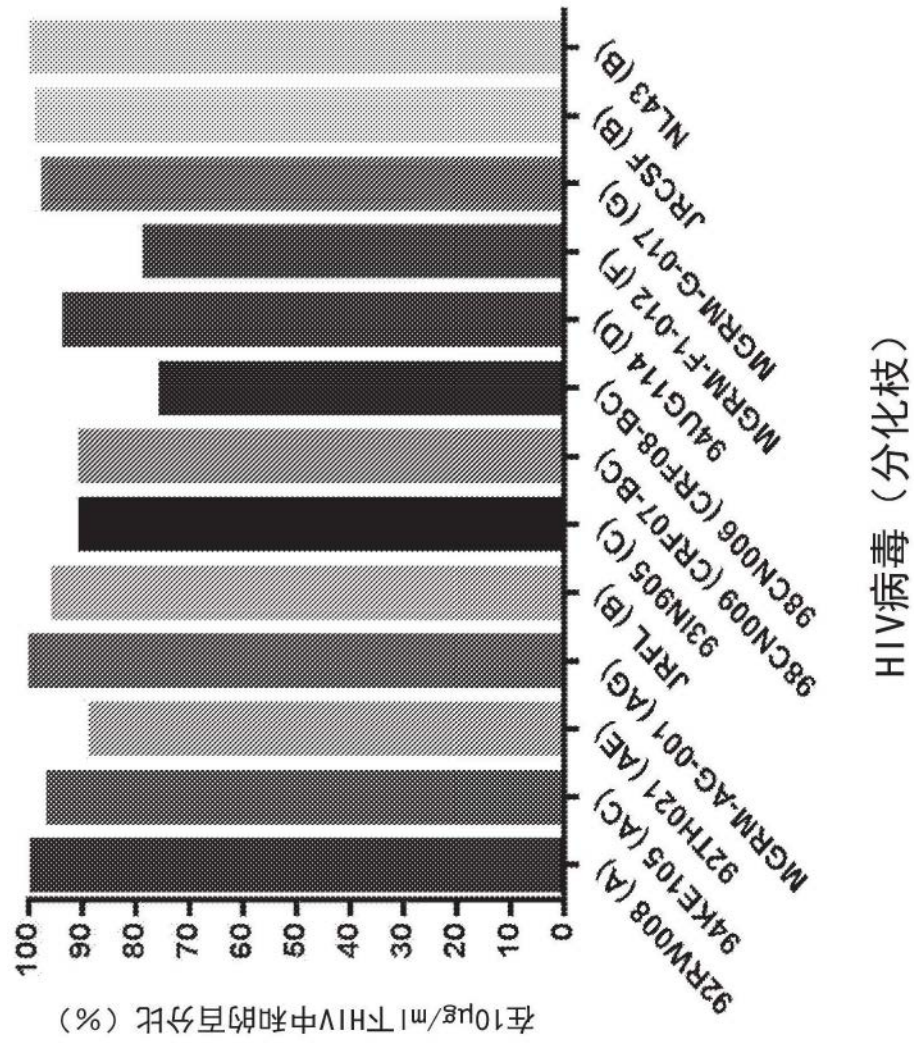


图6

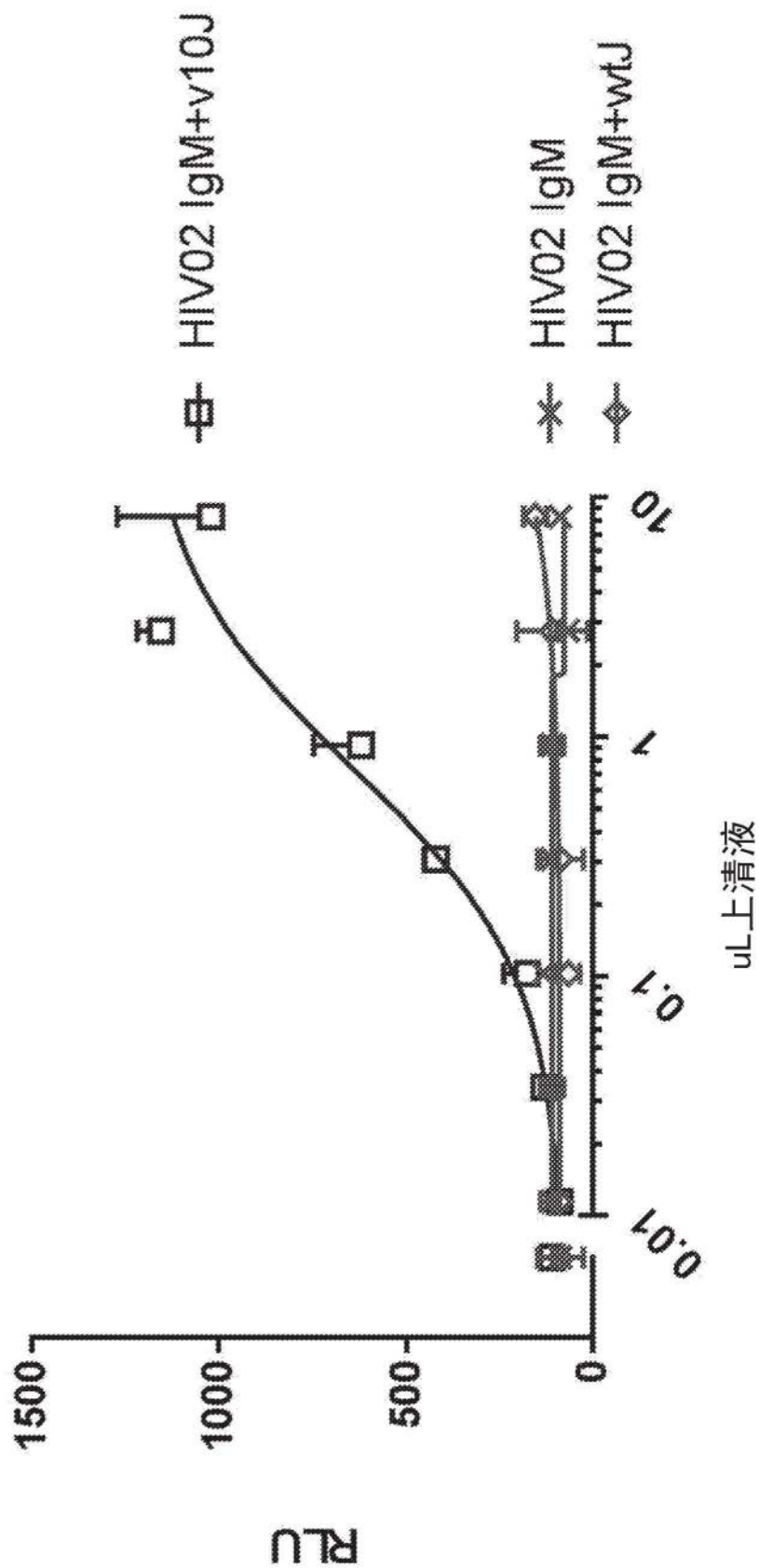


图7

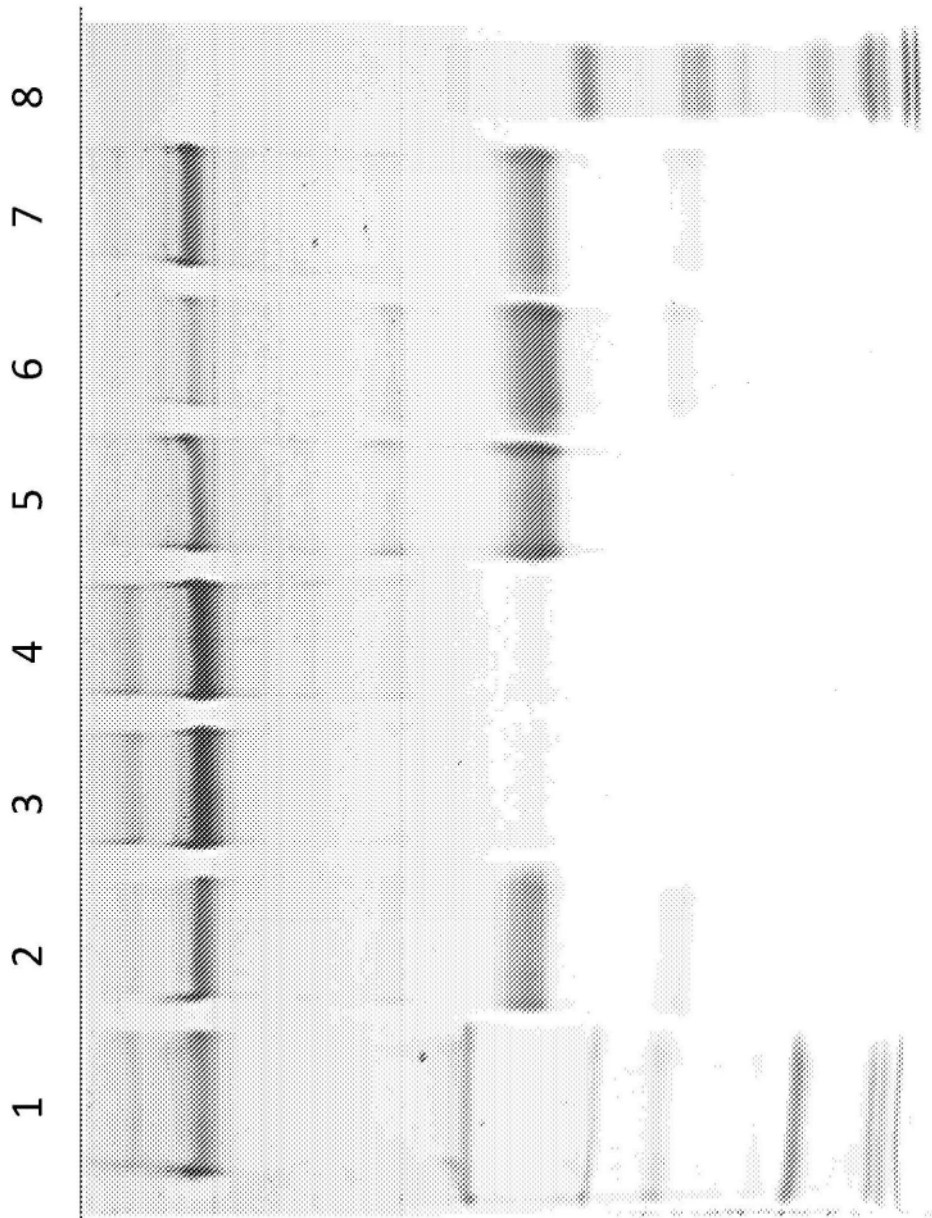


图8

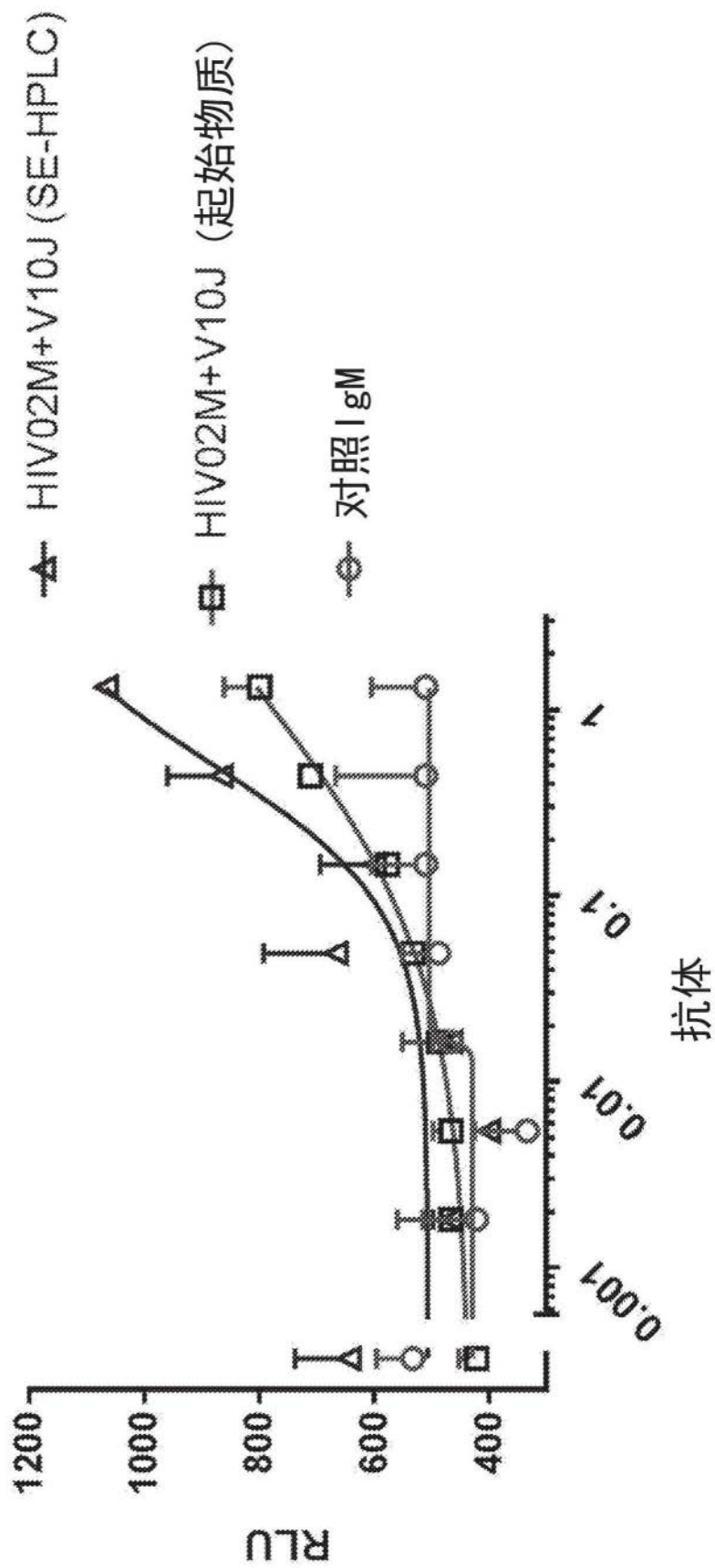


图9