



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117615788 A

(43) 申请公布日 2024.02.27

(21) 申请号 202280048644.0

(22) 申请日 2022.05.12

(30) 优先权数据

63/187,476 2021.05.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/029043 2022.05.12

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2022/241148 EN 2022.11.17

(71) 申请人 安奈普泰斯生物有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 A·巴色 K·曾

L·阿尔托贝尔三世

M·H·马里诺

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 吴瑜 张璐

(51) Int.Cl.

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页

序列表48页 附图3页

(54) 发明名称

抗体组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种稳定的液体水性药物制剂，所述稳定的液体水性药物制剂包含：抗白介素36受体 (IL-36R) 抗体或抗原结合抗体片段；缓冲液；稳定剂；以及表面活性剂，以及用所述药物制剂治疗受试者的方法。



图1A



图1B



图1C



图1D

1. 一种稳定的水性药物制剂,其包含:(a)水;(b)组氨酸缓冲液;(b)包括脯氨酸和/或山梨醇的稳定剂;(c)非离子表面活性剂;以及(d)抗体或抗原结合抗体片段。
2. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述稳定剂包括脯氨酸。
3. 根据权利要求1或2所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约100mM至300mM的脯氨酸。
4. 根据权利要求1或2所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约270mM至300mM的脯氨酸。
5. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述稳定剂包括山梨醇。
6. 根据权利要求5所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约100mM至300mM的山梨醇。
7. 根据权利要求5所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约270mM至300mM的山梨醇。
8. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述稳定剂包括脯氨酸和山梨醇。
9. 根据权利要求8所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约100mM至300mM的组氨酸的脯氨酸和山梨醇。
10. 根据权利要求8所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约270mM至300mM的组氨酸的脯氨酸和山梨醇。
11. 根据权利要求8所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约50mM至80mM的山梨醇和180mM至250mM的脯氨酸。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约5mM至35mM的组氨酸。
13. 根据权利要求12中任一项所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约10mM至25mM的组氨酸。
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物制剂,其中pH为约5.0至6.5,任选地为约5.5至6.2。
15. 根据权利要求14所述的药物制剂,其中pH为约5.8至6.0。
16. 根据权利要求1至15中任一项所述的药物制剂,其中所述非离子表面活性剂是聚山梨醇酯。
17. 根据权利要求16所述的药物制剂,其中所述非离子表面活性剂是聚山梨醇酯-20。
18. 根据权利要求17所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约0.01wt.%至0.1wt.%的聚山梨醇酯-20。
19. 根据权利要求17所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约0.01wt.%至0.05wt.%的聚山梨醇酯-20。
20. 根据权利要求1至19中任一项所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约75mg/mL至175mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段。
21. 根据权利要求20所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含约75mg/mL至125mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段。
22. 根据权利要求1至21中任一项所述的药物制剂,其中所述药物制剂的粘度小于15cps。
23. 根据权利要求1至22中任一项所述的药物制剂,其中所述药物制剂包含少于10mM的NaCl,任选地其中所述制剂基本上或完全不含NaCl。

24. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂包含:

- (a) 约75mg/mL至150mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段;
- (b) 约9mM至11mM的组氨酸;
- (c) 约275mM至285mM的脯氨酸;以及
- (d) 约0.01%至0.05%的聚山梨醇酯-20;

或

- (a) 约75mg/mL至150mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段;
- (b) 约9mM至11mM的组氨酸;
- (c) 约205mM至215mM的脯氨酸;
- (d) 约0.01%至0.05%的聚山梨醇酯-20;以及

- (e) 约65mM至75mM的山梨醇;

或

- (a) 约75mg/mL至150mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段;
- (b) 约24mM至26mM的组氨酸;
- (c) 约275mM至285mM的脯氨酸;以及
- (d) 约0.03%至0.07%的聚山梨醇酯-20;

任选地其中所述制剂的pH为约5.8至6.0并且粘度小于15cps,并且任选地其中所述制剂包含少于10mM的NaCl或基本上或完全不含NaCl。

25. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂包含:

- (a) 约75mg/mL至150mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段;
- (b) 约10mM的组氨酸;
- (c) 约280mM的脯氨酸;以及
- (d) 约0.03%的聚山梨醇酯-20;

或

- (a) 约75mg/mL至150mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段;
- (b) 约10mM的组氨酸;
- (c) 约210mM的脯氨酸;
- (d) 约0.03%的聚山梨醇酯-20;以及

- (e) 约70mM的山梨醇;

或

- (a) 约75mg/mL至150mg/mL的抗体或抗原结合抗体片段;
- (b) 约25mM的组氨酸;
- (c) 约280mM的脯氨酸;以及
- (d) 约0.05%的聚山梨醇酯-20;

任选地其中所述制剂的pH为约5.8至6.0并且粘度小于15cps,并且任选地其中所述制剂包含少于10mM的NaCl或基本上或完全不含NaCl。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的药物制剂,其中所述抗体是抗IL-36抗体,所述抗IL-36抗体任选地包括:

- (i) 轻链可变区,所述轻链可变区包括:互补决定区(CDR)1结构域(CDRL1),所述CDRL1

结构域包括SEQ ID NO:83的氨基酸序列;CDRL2结构域,所述CDRL2结构域包括SEQ ID NO:84的氨基酸序列;以及CDRL3结构域,所述CDRL3结构域包括SEQ ID NO:85的氨基酸序列;以及

(ii) 重链可变区,所述重链可变区包括:CDRH1结构域,所述CDRH1结构域包括SEQ ID NO:65的氨基酸序列;CDRH2结构域,所述CDRH2结构域包括SEQ ID NO:71的氨基酸序列;以及CDRH3结构域,所述CDRH3结构域包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

27. 根据权利要求26所述的药物制剂,其中所述制剂包含抗IL-36R抗体,所述抗IL-36R抗体包括轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包括SEQ ID NO:44的氨基酸序列,所述重链可变区包括SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

28. 一种治疗需要抗IL-36R抗体的患者的方法,所述方法包括施用有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的药物制剂。

29. 根据权利要求28所述的方法,其用于治疗自身免疫性、炎性、呼吸道或代谢疾病或病症,或癌症。

30. 根据权利要求1至27中任一项所述的药物制剂,其用于治疗对IL-36R抑制或中和有应答的疾病或病症,任选地其中所述疾病或病症是自身免疫性、炎性、呼吸道或代谢疾病或病症,或癌症。

抗体组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2021年5月12日提交的美国临时专利申请第63/187,476号的权益,所述美国临时专利申请的全部公开内容特此通过引用并入。

[0003] 通过引用并入以电子方式提交的材料

[0004] 通过引用整体并入本文的是与此同时提交并且标识如下的计算机可读核苷酸/氨基酸序列列表:一个76,894字节的ASCII(文本)文件,其命名为“762991_ST25.TXT”,创建于2022年5月12日。

背景技术

[0005] 含有如抗体等分子的制剂或组合物需要特定制剂以使所述制剂或组合物适于患者施用以及在运输、储存和使用期间的稳定性。抗体制剂可能受到变性、氧化和聚集的负面影响,尤其是当期望高浓度抗体时,这通常在当所述抗体制剂用于药物或治疗目的时发生。需要为抗体,特别是白介素-36(IL-36)抗体提供稳定的液体水性药物制剂,以帮助满足患有由IL-36和其受体介导的疾病的患者的医疗需要。

发明内容

[0006] 在一个实施方式中,本发明提供了一种稳定的液体药物制剂,其包含:抗体或抗原结合抗体片段;缓冲液;包括脯氨酸和/或山梨醇的稳定剂以及非离子表面活性剂。还提供了相关的组合物和其使用方法。

附图说明

[0007] 图1A示出了在45°C下储存时与水(最左侧的小瓶)相比,1mL样品F01在0天、5天、6天、7天和8天时的视觉外观的图像。

[0008] 图1B示出了在45°C下储存时与水(最左侧的小瓶)相比,1mL样品F02A在0天、5天、6天、7天和8天时的视觉外观的图像。

[0009] 图1C示出了在45°C下储存时与水(最左侧的小瓶)相比,1mL样品F02B在0天、5天、6天、7天和8天时的视觉外观的图像。

[0010] 图1D示出了在45°C下储存时与水(最左侧的小瓶)相比,1mL样品F02C在0天、5天、6天、6天和8天时的视觉外观的图像。

[0011] 图2是在45°C下储存的IL-36R制剂F01、F02A、F02B和F02C的通过 A_{350} 得到的浊度(AU)对时间(天)的图。线表示每种制剂的线性模型。

[0012] 图3是在45°C下储存的IL-36R制剂F01、F02A、F02B和F02C的通过SEC-HPLC得到的纯度(主要%)对时间(天)的图。线表示每种制剂的线性模型。

具体实施方式

[0013] 本文提供了一种稳定的液体水性药物制剂或组合物,其包含:水;抗体或抗原结合

抗体片段;缓冲液;包括脯氨酸和/或山梨醇的稳定剂以及非离子表面活性剂。如本文所使用的,术语“制剂”和“组合物”(例如,“药物制剂”或“药物组合物”)具有相同的含义,可互换使用。

[0014] 缓冲液和pH

[0015] 可以使用任何合适的缓冲液;然而,在一些实施方式中,所述缓冲液是组氨酸缓冲液。缓冲液可以以合适的浓度使用以维持所期望的pH,通常约5.0至约6.5(例如,约5.5至6.2或约5.8至6.0)。在一些实施方式中,制剂的pH可以为约5.0、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4或约6.5。在一些实施方式中,所述pH为 6.0 ± 0.4 、 6.0 ± 0.3 、 6.0 ± 0.2 、 6.0 ± 0.1 、约6.0或6.0。

[0016] 在一些实施方式中,缓冲液是组氨酸缓冲液,并且组氨酸以约5mM至35mM(例如,约5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM、约30mM、约35mM或由前述值中的任何两个值限定的范围)或约5mM至20mM(例如,约5mM、约6mM、约7mM、约8mM、约9mM、约10mM、约11mM、约12mM、约13mM、约14mM、约15mM、约16mM、约17mM、约18mM、约19mM、约20mM或由前述值中的任何两个值限定的范围)的浓度存在于制剂中。在一些实施方式中,药物制剂包含约7mM至25mM的组氨酸,如约7mM至15mM的组氨酸;或约10mM至25mM的组氨酸,如约10mM至15mM的组氨酸。在一些实施方式中,药物制剂包含约9mM至11mM的组氨酸(例如,约10mM的组氨酸)或约24mM至26mM的组氨酸(例如,约25mM的组氨酸)。

[0017] 稳定剂

[0018] 在另一个实施方式中,药物制剂进一步包含稳定剂,所述稳定剂包括脯氨酸和/或山梨醇、基本上由脯氨酸和/或山梨醇组成或由脯氨酸和/或山梨醇组成。稳定剂可以具有任何合适浓度的脯氨酸和/或山梨醇。在一些实施方式中,稳定剂包括脯氨酸、基本上由脯氨酸组成或由脯氨酸组成。在一些实施方式中,脯氨酸以约100mM至300mM(例如,约100mM、约125mM、约150mM、约175mM、约200mM、约225mM、约250mM、约275mM、约300mM或由前述值中的任何两个值限定的范围),如约270mM至约300mM(例如,约270mM、约275mM、约280mM、约285mM、约290mM、约295mM、约300mM或由前述值中的任何两个值限定的范围)或约275mM至285mM的浓度存在于制剂中。在其它实施方式中,稳定剂包括山梨醇、基本上由山梨醇组成或由山梨醇组成。在一些实施方式中,山梨醇以约100mM至300mM(例如,约100mM、约125mM、约150mM、约175mM、约200mM、约225mM、约250mM、约275mM、约300mM或由前述值中的任何两个值限定的范围),如约270mM至约300mM(例如,约270mM、约275mM、约280mM、约285mM、约290mM、约295mM、约300mM或由前述值中的任何两个值限定的范围)的浓度存在于制剂中。在仍其它实施方式中,稳定剂包括脯氨酸和山梨醇、基本上由脯氨酸和山梨醇组成或由脯氨酸和山梨醇组成。在一些实施方式中,制剂中的山梨醇和脯氨酸的组合浓度为约100mM至300mM(例如,约100mM、约125mM、约150mM、约175mM、约200mM、约225mM、约250mM、约275mM、约300mM或由前述值中的任何两个值限定的范围),如约270mM至约300mM(例如,约270mM、约275mM、约280mM、约285mM、约290mM、约295mM、约300mM或由前述值中的任何两个值限定的范围)。例如,所述制剂可以包含约50mM至80mM的山梨醇和约180mM至250mM的脯氨酸(例如,约65mM至75mM的山梨醇或约70mm的山梨醇)和约205mM至215mM的脯氨酸(例如,约210mM的脯氨酸)。

[0019] 表面活性剂

[0020] 稳定的液体水性药物制剂还包含非离子表面活性剂。在一个实施方式中,表面活性剂是聚山梨醇酯。在优选的实施方式中,表面活性剂选自自由以下组成的组:聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯21、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯81、聚山梨醇酯85和其混合物,并且优选地选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80或其混合物。在更优选的实施方式中,表面活性剂是聚山梨醇酯20。

[0021] 在某些实施方式中,表面活性剂以约0.01%至约0.1%(例如,约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.1%或由前述值中的任何两个值限定的范围),如约0.01%至约0.05%或约0.03%至约0.07%(例如,约0.01%、约0.015%、约0.02%、约0.025%、约0.03%、约0.035%、约0.04%、约0.045%、约0.05%、约0.07%或由前述值中的任何两个值限定的范围)的浓度存在。

[0022] 粘度

[0023] 制剂可以具有适于预期用途(例如,肠胃外注射,如皮下注射)的任何粘度。在一个实施方式中,药物制剂的粘度小于或等于约15厘泊(“cps”或“cP”)。在另一个实施方式中,药物制剂的粘度介于约1cP与约18cP之间(例如,约1cP、约2cP、约3cP、约4cP、约5cP、约6cP、约7cP、约8cP、约9cP、约10cP、约11cP、约12cP、约13cP、约14cP、约15cP、约16cP、约17cP、约18cP或由前述值中的任何两个值限定的范围)。

[0024] 渗透压

[0025] 制剂可以具有任何合适的渗透压。在一个实施方式中,药物制剂的渗透压介于约250mOsm/kg与450mOsm/kg之间(例如,约250mOsm/kg、约275mOsm/kg、约300mOsm/kg、约325mOsm/kg、约350mOsm/kg、约375mOsm/kg、约400mOsm/kg、约425mOsm/kg、约450mOsm/kg或由前述值中的任何两个值限定的范围)。在特定实施方式中,药物制剂的渗透压介于约300mOsm/kg与400mOsm/kg之间(例如,约300mOsm/kg、约310mOsm/kg、约320mOsm/kg、约330mOsm/kg、约340mOsm/kg、约350mOsm/kg、约360mOsm/kg、约370mOsm/kg、约380mOsm/kg、约390mOsm/kg、约400mOsm/kg或由前述值中的任何两个值限定的范围)。

[0026] 在一些实施方式中,制剂包含少于10mM(例如,少于5mM、少于1mM或少于0.5mM)的氯化钠(NaCl),或基本上或完全不含NaCl。在一些实施方式中,制剂包含少于10mM(例如,少于5mM、少于1mM或少于0.5mM)的任何张度剂,或基本上或完全不含任何张度剂。在一些实施方式中,制剂基本上由以下组成或由以下组成:抗体或抗原结合抗体片段、缓冲液、稳定剂、非离子表面活性剂和水,如本文所述。

[0027] 抗体或抗体片段

[0028] 本发明的稳定的液体水性药物制剂可以包含任何抗体或抗原结合抗体片段。在一些实施方式中,制剂包含抗IL-36R抗体或抗原结合抗体片段,特别是如本文详细描述抗体。

[0029] 在一实施方式中,IL-36R抗体是抗体或抗原结合抗体片段。抗体或抗原结合抗体片段包括免疫球蛋白重链多肽和免疫球蛋白轻链多肽或至少其可变区(例如,抗原结合片段)、或由免疫球蛋白重链多肽和免疫球蛋白轻链多肽或至少其可变区组成或基本上由免疫球蛋白重链多肽和免疫球蛋白轻链多肽或至少其可变区组成。

[0030] 完整的免疫球蛋白通常由四种多肽组成:两种相同拷贝的重(H)链多肽和两种相同拷贝的轻(L)链多肽。每条重链含有一个N末端可变(V_H)区和三个C末端恒定(C_{H1} 、 C_{H2} 和

C_H3)区,并且每条轻链含有一个N末端可变(V_L)区和一个C末端恒定(C_L)区。基于抗体的轻链的恒定结构域的氨基酸序列,所述抗体的轻链可以指定为两种不同类型中的一种,即κ(kappa)或λ(lambda)。在典型的免疫球蛋白中,每条轻链通过二硫键与重链连接,并且两条重链通过二硫键相互连接。轻链可变区与重链可变区对齐,并且轻链恒定区与重链第一恒定区对齐。重链的其余恒定区相互对齐。

[0031] 每对轻链和重链的可变区形成抗体的抗原结合位点。V_H和V_L区具有相同的一般结构,每个区包括四个框架(FW或FR)区。如本文所使用的,术语“框架区”是指位于高变区或互补决定区(CDR)之间的可变区内的相对保守的氨基酸序列。每个可变结构域中有四个框架区,所述四个框架区分别命名为FR1、FR2、FR3和FR4。框架区形成提供可变区的结构框架的β折叠(参见例如,C.A.Janeway等人(编辑),《免疫生物学(Immunobiology)》,第5版,纽约州纽约市的加兰出版社(Garland Publishing,New York,NY)(2001))。

[0032] 框架区由三个互补决定区(CDR)连接。如上文所讨论的,被称为CDR1、CDR2和CDR3的三个CDR形成抗体的负责抗原结合的“高变区”。CDR区也可以指使用术语中的“H”或“L”来分别表示重链或轻链,即,CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3。给定Ig序列的CDR可以通过若干常规编号方案中的任何常规编号方案来确定,如Kabat、Chothia、Martin(增强型Chothia)、IGMT或AHo(参见例如,Kabat等人,《具有免疫学意义的蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,美国国立卫生研究院卫生和人类服务部(U.S.Department of Health and Human Services,NIH)(1991);Chothia等人,“免疫球蛋白高变区的典范结构(Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins)”,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》,196:901-917(1987);Al-Lazikani等人,“免疫球蛋白典范结构的标准构象(Standard Conformations for the Canonical Structures of Immunoglobulins)”,《分子生物学杂志》,273:927-948(1997);Abhinandan等人,“Kabat的分析和改进以及抗体可变结构域的结构正确的编号(Analysis and Improvements to Kabat and Structurally Correct Numbering of Antibody Variable Domains)”,《分子免疫学(Mol.Immunol.)》,45:3832-3839(2008);Lefranc等人,“IMGT对免疫球蛋白、T细胞受体和Ig样结构域的独特编号(The IMGT unique numbering for immunoglobulins,T cell Receptors and Ig-like domains)”,《免疫学家(The Immunologist)》,7:132-136(1999);Lefranc等人,“IMGT免疫球蛋白和T细胞受体可变结构域和I超家族V样结构域的独特编号(IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and I superfamily V-like domains)”,《发展竞争免疫学(Dev.Comp.Immunol.)》,27:55-77(2003);以及Honegger等人,“用于免疫球蛋白可变结构域的另一编号方案:自动建模和分析工具(Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool)”,《分子生物学杂志》309:657-670(2001))。

[0033] 在一个实施方式中,免疫球蛋白重链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:Gln Val Gln Xaa1 Xaa2 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Xaa3Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Xaa4 Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Xaa5 Asp Xaa6 Ser

Ala Xaa7 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Xaa8 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Xaa9 Cys Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Val Thr Val Ser (SEQ ID NO:56)的氨基酸序列或至少其CDR,其中(a)Xaa1是亮氨酸(Leu)或苯丙氨酸(Phe);(b)Xaa2是缬氨酸(Val)、甲硫氨酸(Met)或亮氨酸(Leu);(c)Xaa3是精氨酸(Arg)或甘氨酸(Gly);(d)Xaa4是甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala);(e)Xaa5是精氨酸(Arg)或丙氨酸(Ala);(f)Xaa6是苏氨酸(Thr)或赖氨酸(Lys);(g)Xaa7是丝氨酸(Ser)或天冬酰胺(Asn);(h)Xaa8是丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala);并且(i)Xaa9是酪氨酸(Tyr)或苯丙氨酸(Phe)。在一些实施方式中,免疫球蛋白重链多肽包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Gln Val Gln Xaa1 Xaa2 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Xaa3 Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Xaa4 Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Xaa5 Asp Xaa6 Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Xaa7 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Xaa8 Cys Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser (SEQ ID NO:1)或至少其CDR,其中(a)Xaa1是亮氨酸(Leu)或苯丙氨酸(Phe);(b)Xaa2是缬氨酸(Val)、甲硫氨酸(Met)或亮氨酸(Leu);(c)Xaa3是精氨酸(Arg)或甘氨酸(Gly);(d)Xaa4是甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala);(e)Xaa5是精氨酸(Arg)或丙氨酸(Ala);(f)Xaa6是苏氨酸(Thr)或赖氨酸(Lys);(g)Xaa7是丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala);并且(h)Xaa8是酪氨酸(Tyr)或苯丙氨酸(Phe)。

[0034] 重链多肽可以包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:56或SEQ ID NO:1的氨基酸序列或至少其CDR,以及上述氨基酸取代中的任何一个氨基酸取代的任何合适的组合。在一个实施方式中,免疫球蛋白重链多肽包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14中的任一者的氨基酸序列或至少其CDR。

[0035] 在一些实施方式中,IL-36R抗体或抗体片段包括:重链可变区的CDR1(HCDR1),所述HCDR1包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn (SEQ ID NO:59);重链可变区的CDR2(HCDR2),所述HCDR2包括以下的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a)Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly (SEQ ID NO:60);(b)Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly (SEQ ID NO:61);或(c)Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly (SEQ ID NO:62);和/或重链可变区的CDR3(HCDR3),所述HCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr (SEQ ID NO:63)。

[0036] 在另一个实施方式中,免疫球蛋白重链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Xaa1 Met Xaa2 Trp Val Arg Gln Ala Pro Xaa3 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Met Phe Xaa4 Pro Xaa5 Xaa6 Xaa7 Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr

Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser(SEQ ID NO:15)或至少其CDR,其中(a)Xaa1是色氨酸(Trp)或酪氨酸(Tyr);(b)Xaa2是组氨酸(His)、天冬酰胺(Asn)或酪氨酸(Tyr);(c)Xaa3是甘氨酸(Gly)或精氨酸(Arg);(d)Xaa4是天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)或组氨酸(His);(e)Xaa5是丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)或酪氨酸(Tyr);(f)Xaa6是天冬酰胺(Asn)或甘氨酸(Gly);并且(g)Xaa7是丝氨酸(Ser)、丙氨酸(Ala)或天冬氨酸(Asp)。

[0037] 重链可变区可以包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:15的氨基酸序列或至少其CDR,以及上述氨基酸取代中的一个氨基酸取代的任何合适的组合。在一个实施方式中,免疫球蛋白重链多肽包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:24中的任一者的氨基酸序列或至少其CDR。

[0038] 在一个实施方式中,IL-36抗体或抗体片段包括重链可变区,所述重链可变区包括:HCDR1,所述HCDR1包括选自由以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a)Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His(SEQ ID NO:64);(b)Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Asn(SEQ ID NO:65);(c)Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Tyr(SEQ ID NO:66);以及(d)Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Asn(SEQ ID NO:67);HCDR2,所述HCDR2包括选自由以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a)Met Phe Asp Pro Ser Asn Ser Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp(SEQ ID NO:68);(b)Met Phe Glu Pro Ser Asn Ala Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp(SEQ ID NO:69);(c)Met Phe His Pro Ser Asn Ala Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp(SEQ ID NO:70);以及(d)Met Phe His Pro Thr Gly Asp Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp(SEQ ID NO:71);和/或HCDR3,所述HCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr(SEQ ID NO:72)。

[0039] 在另外的实施方式中,免疫球蛋白重链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:Xaa1 Xaa2 Gln Xaa3 Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Xaa4 Xaa5 Tyr Ser Ile Thr Xaa6 Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Xaa7 Pro Gly Xaa8 Xaa9 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Xaa10 Xaa11 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Xaa12 Tyr Xaa13 Cys Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Xaa14(SEQ ID NO:57)的氨基酸序列或至少其CDR,其中Xaa1是谷氨酰胺(Gln)或天冬氨酸(Asp);Xaa2是缬氨酸(Val)或亮氨酸(Leu);Xaa3是亮氨酸(Leu)或苯丙氨酸(Phe);Xaa4是苏氨酸(Thr)或丝氨酸(Ser);Xaa5是甘氨酸(Gly)或精氨酸(Arg);Xaa6是丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala);Xaa7是脯氨酸(Pro)或苯丙氨酸(Phe);Xaa8是赖氨酸(Lys)或天冬酰胺(Asn);Xaa9是甘氨酸(Gly)或赖氨酸(Lys);Xaa10是丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr);Xaa11是缬氨酸(Val)或精氨酸(Arg);Xaa12是苏氨酸(Thr)或缬氨酸(Val);Xaa13是酪氨酸(Tyr)或苯丙氨酸(Phe);并且Xaa14是丙氨酸(Ala)或不存在。在一些实施方式中,重链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列

Xaa1 Val Gln Xaa2 Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Xaa3 Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Xaa4 Pro Gly Xaa5 Xaa6 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Xaa7 Xaa8 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Xaa9 Cys Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser (SEQ ID NO:25) 或至少其CDR,其中(a)Xaa1是谷氨酰胺(Gln)或天冬氨酸(Asp);(b)Xaa2是亮氨酸(Leu)或苯丙氨酸(Phe);(c)Xaa3是苏氨酸(Thr)或丝氨酸(Ser);(d)Xaa4是脯氨酸(Pro)或苯丙氨酸(Phe);(e)Xaa5是赖氨酸(Lys)或天冬酰胺(Asn);(f)Xaa6是甘氨酸(Gly)或赖氨酸(Lys);(g)Xaa7是丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr);(h)Xaa8是缬氨酸(Val)或精氨酸(Arg);并且(i)Xaa9是酪氨酸(Tyr)或苯丙氨酸(Phe)。

[0040] 在一些实施方式中,重链可变区可以包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:57或SEQ ID NO:25的氨基酸序列或至少其CDR,以及上述氨基酸取代中的一个或多个氨基酸取代的任何合适的组合。在一个实施方式中,免疫球蛋白重链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53或SEQ ID NO:54中的任一者的氨基酸序列或至少其CDR。

[0041] 在另外的实施方式中,IL-36抗体或抗体片段可以包括:HCDR1,所述HCDR1包括选自以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a)Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Phe Ala Trp Asn(SEQ ID NO:73);以及(b)Tyr Ser Ile Thr Ala Asp Phe Ala Trp Asn(SEQ ID NO:74);HCDR2,所述HCDR2包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser(SEQ ID NO:75);和/或HCDR3,所述HCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr(SEQ ID NO:76)。

[0042] 在另一个实施方式中,IL-36抗体或抗体片段包括免疫球蛋白重链多肽,所述免疫球蛋白重链多肽包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:35的氨基酸序列或至少其CDR。

[0043] 在一些实施方式中,免疫球蛋白重链多肽包括与前述可变区序列中的任一者至少90%相同(例如,至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同)的氨基酸序列。如本文所述,核酸或氨基酸序列“同一性”可以通过将所关注的核酸或氨基酸序列与参考核酸或氨基酸序列进行比较来确定。同一性百分比是所关注的序列与参考序列之间相同(same/identical)的核苷酸或氨基酸残基的数量除以最长序列的长度(即,所关注的序列或参考序列的长度,无论哪个更长)。用于获得最优比对和计算两个或更多个序列之间的同一性的多种数学算法是已知的,并且被并入到多个可用的软件程序中。此类程序的实例包括CLUSTAL-W、T-Coffee和ALIGN(用于核酸和氨基酸序列比对)、BLAST程序(例如,BLAST 2.1、BL2SEQ和其后续版本)以及FASTA程序(例如,FASTA3x、FASTM和SSEARCH)(用于序列比对和序列相似性搜索)。在例如Altschul等人,《分子生物学杂志》,215(3):403-410(1990);Beigert等人,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》,106(10):3770-3775(2009);Durbin等人编辑,《生物序列分

析:蛋白质和核酸的概率模型(Biological Sequence Analysis:Probabalistic Models of Proteins and Nucleic Acids)》,英国剑桥的剑桥大学出版社(Cambridge University Press,Cambridge,UK)(2009);Soding,《生物信息学(Bioinformatics)》,21(7):951-960(2005);Altschul等人,《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》,25(17):3389-3402(1997);以及Gusfield,《字符串、树和序列的算法(Algorithms on Strings,Trees and Sequences)》,英国剑桥的剑桥大学出版社(1997)中还公开了序列比对算法。

[0044] 除了如本文所述的重链可变区之外,IL-36R抗体或抗体片段包括免疫球蛋白轻链可变区,所述免疫球蛋白轻链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Xaa1 Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Xaa2 Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Xaa3 Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys(SEQ ID NO:36)或至少其CDR,其中(a)Xaa1是甘氨酸(Gly)或丙氨酸(Ala);(b)Xaa2是苯丙氨酸(Phe)或酪氨酸(Tyr);并且(c)Xaa3是酪氨酸(Tyr)或丝氨酸(Ser)。

[0045] 轻链可变区可以包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:36的氨基酸序列或至少其CDR,以及上述氨基酸取代中的一个或多个的任何合适的组合。在一个实施方式中,分离的免疫球蛋白轻链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38或SEQ ID NO:39中的任一者的氨基酸序列或至少其CDR。

[0046] 在一些实施方式中,IL-36R结合剂包括:轻链可变区的CDR1(LCDR1),所述LCDR1包括以下的所选择的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a)Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr(SEQ ID NO:77);或(b)Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Tyr(SEQ ID NO:78);轻链可变区的CDR2(LCDR2),所述LCDR2包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser(SEQ ID NO:79);以及轻链可变区的CDR3(LCDR3),所述LCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr(SEQ ID NO:80)。

[0047] 在一些实施方式中,免疫球蛋白轻链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Xaa1 Asn Xaa2 Ile Thr Tyr Phe Tyr Trp Tyr Leu Xaa3 Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys(SEQ ID NO:40)或至少其CDR,其中(a)Xaa1是丝氨酸(Ser)或精氨酸(Arg);(b)Xaa2是甘氨酸(Gly)或丙氨酸(Ala);并且(c)Xaa3是谷氨酰胺(Gln)或组氨酸(His)。

[0048] 轻链可变区可以包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:40的氨基酸序列或至少其CDR,以及上述氨基酸取代的任何组合。在一个实施方式中,免疫球蛋白

轻链多肽包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43或SEQ ID NO:44中的任一者的氨基酸序列或至少其CDR。

[0049] 在一些实施方式中,轻链可变区包括:LCDR1,所述LCDR1包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列(a)Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Phe Tyr(SEQ ID NO:81);(b)Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr(SEQ ID NO:82);或(c)Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr(SEQ ID NO:83);LCDR2,所述LCDR2包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser(SEQ ID NO:84);以及LCDR3,所述LCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr(SEQ ID NO:85)。

[0050] 在另外的实施方式中,免疫球蛋白轻链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Xaa1 Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Xaa2 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Xaa3 Ser Gly Ser Gly Xaa4 Asp Xaa5 Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Xaa6 Xaa7(SEQ ID NO:58)的氨基酸序列或至少其CDR,其中(a)Xaa1是天冬氨酸(Asp)或色氨酸(Trp);(b)Xaa2是精氨酸(Arg)或甲硫氨酸(Met);(c)Xaa3是甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)或脯氨酸(Pro);(d)Xaa4是苏氨酸(Thr)或天冬酰胺(Asn);(e)Xaa5是苯丙氨酸(Phe)或酪氨酸(Tyr);(f)Xaa6是精氨酸(Arg)或不存在;并且(g)Xaa7是苏氨酸(Thr)或不存在。在一些实施方式中,免疫球蛋白轻链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Xaa1 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Xaa2 Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys(SEQ ID NO:45)或至少其CDR,其中(a)Xaa1是丝氨酸(Ser)或脯氨酸(Pro);并且(b)Xaa2是苯丙氨酸(Phe)或酪氨酸(Tyr)。

[0051] 轻链可变区可以包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:58或SEQ ID NO:45的氨基酸序列或至少其CDR,以及上述氨基酸取代中的一个或多个的任何合适的组合。在一个实施方式中,免疫球蛋白轻链多肽包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:55中的任一者的氨基酸序列或至少其CDR。

[0052] 在一些实施方式中,轻链可变区包括:LCDR1,所述LCDR1包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列(a)Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn(SEQ ID NO:86);或(b)Arg Ala Ser Gln Trp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn(SEQ ID NO:87);LCDR2,所述LCDR2包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列(a)Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser(SEQ ID NO:88);或(b)Tyr Thr Ser Met Leu His Ser(SEQ ID NO:89);以及LCDR3,所述LCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列Gln Gln

Gly His Thr Leu Pro Trp Thr (SEQ ID NO:90)。

[0053] 在另一个实施方式中,免疫球蛋白轻链可变区包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:50的氨基酸序列或至少其CDR。

[0054] 在一些实施方式中,免疫球蛋白轻链可变区包括与前述免疫球蛋白轻链可变区序列中的任一者至少90%相同(例如,至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同)的氨基酸序列。核酸或氨基酸序列“同一性”可以使用本文所述的方法来确定。

[0055] 如上文所述,IL-36R抗体或抗体片段可以包括免疫球蛋白重链可变区和轻链可变区,具有前述重链可变区序列和轻链可变区序列中的任一者或其CDR。CDR序列可以是本文所述的CDR序列,或者是使用若干已知方法(例如,Kabat、Chothia、Martin(增强型Chothia)、IGMT或Aho)中的任何一种确定的CDR序列。

[0056] 在一个实施方式中,IL-36R抗体或抗体片段具有免疫球蛋白重链可变区,所述免疫球蛋白重链可变区包括SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:22或至少其CDR区;以及免疫球蛋白轻链可变区,所述免疫球蛋白轻链可变区包括SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:44或至少其CDR序列,其中CDR是根据各种已知的免疫球蛋白编号方案中的任何免疫球蛋白编号方案确定的,特别是根据Kabat、Chothia、Martin(增强型Chothia)、IGMT或Aho。例如,在一些实施方式中,抗体或抗体片段包括SEQ ID NO:22的重链可变区和SEQ ID NO:44的轻链可变区或至少其CDR,如通过Kabat所确定的。在一些实施方式中,抗体或抗体片段包括SEQ ID NO:22的重链可变区和SEQ ID NO:44的轻链可变区或至少其CDR,如通过Chothia所确定的。在一些实施方式中,抗体或抗体片段包括SEQ ID NO:22的重链可变区和SEQ ID NO:44的轻链可变区或至少其CDR,如通过Martin所确定的。在一些实施方式中,抗体或抗体片段包括SEQ ID NO:22的重链可变区和SEQ ID NO:44的轻链可变区或至少其CDR,如通过IGMT所确定的。在一些实施方式中,抗体或抗体片段包括SEQ ID NO:22的重链可变区和SEQ ID NO:44的轻链可变区或至少其CDR,如通过Aho所确定的。

[0057] 在一些实施方式中,IL-36R抗体或抗体片段包括重链可变区,所述重链可变区包括:HCDR1,所述HCDR1包括选自由以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a) Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His (SEQ ID NO:64); (b) Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Asn (SEQ ID NO:65); (c) Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Tyr (SEQ ID NO:66); 以及 (d) Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Asn (SEQ ID NO:67); HCDR2,所述HCDR2包括选自由以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成:(a) Met Phe Asp Pro Ser Asn Ser Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp (SEQ ID NO:68); (b) Met Phe Glu Pro Ser Asn Ala Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp (SEQ ID NO:69); (c) Met Phe His Pro Ser Asn Ala Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp (SEQ ID NO:70); 以及 (d) Met Phe His Pro Thr Gly Asp Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp (SEQ ID NO:71); 和/或HCDR3,所述HCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列 Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr (SEQ ID NO:72); 并且包括轻链可变区,所述轻链可变区包括:LCDR1,所述LCDR1包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:氨基酸序列 (a) Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Phe Tyr (SEQ ID NO:81); (b) Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Ala Ile

Thr Tyr Phe Tyr (SEQ ID NO:82); 或(c) Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr (SEQ ID NO:83); LCDR2, 所述LCDR2包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 氨基酸序列Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser (SEQ ID NO:84); 以及LCDR3, 所述LCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 氨基酸序列Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr (SEQ ID NO:85)。

[0058] 在特定实施方式中, IL-36R抗体或抗体片段包括重链可变区, 所述重链可变区包括: HCDR1, 所述HCDR1包括选自由以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成: Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Asn (SEQ ID NO:65); HCDR2, 所述HCDR2包括选自由以下组成的组的氨基酸序列、由其组成或基本上由其组成: Met Phe His Pro Thr Gly Asp Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp (SEQ ID NO:71); 和/或HCDR3, 所述HCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 氨基酸序列Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr (SEQ ID NO:72); 并且包括轻链可变区, 所述轻链可变区包括: LCDR1, 所述LCDR1包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 氨基酸序列Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr (SEQ ID NO:83); LCDR2, 所述LCDR2包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 氨基酸序列Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser (SEQ ID NO:84); 以及LCDR3, 所述LCDR3包括以下、由以下组成或基本上由以下组成: 氨基酸序列Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr (SEQ ID NO:85)。

[0059] 此外, IL-36R抗体或抗体片段可以包括与重链可变区序列和轻链可变区序列具有特定同一性百分比, 如至少90%相同 (例如, 至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同) 的免疫球蛋白重链可变区和轻链可变区。在一些实施方式中, 序列中的变化发生在CDR之外 (如通过任何已知方法确定的, 包含Kabat、Chothia、Martin (增强型Chothia)、IGMT或Aho), 使得与本文所述的特定序列具有特定序列同一性的重链序列和轻链序列保留此类序列的CDR。在一实施方式中, IL-36R抗体或抗体片段包括与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:22至少90%相同 (例如, 至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同) 的免疫球蛋白重链可变区, 任选地其中所述序列保留SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:22的CDR; 并且包括与SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:44至少90%相同 (例如, 至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同) 的免疫球蛋白重链可变区, 任选地其中所述序列保留SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:44的CDR; 其中CDR是根据各种已知的免疫球蛋白编号方案中的任何免疫球蛋白编号方案确定的, 特别是根据Kabat、Chothia、Martin (增强型Chothia)、IGMT或Aho。在特定实施方式中, IL-36R抗体或抗体片段包括与SEQ ID NO:22至少90%相同 (例如, 至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同) 的免疫球蛋白重链可变区, 任选地其中所述序列保留SEQ ID NO:22的CDR; 并且包括与SEQ ID NO:44至少90%相同 (例如, 至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同) 的免疫球蛋白重链可变区, 任选地其中所述序列保留SEQ ID NO:44的CDR; 其中CDR是根据各种已知的免疫球蛋白编号方案中的任何免疫球蛋白编号方案确定的, 特别是根据Kabat、Chothia、Martin (增强型Chothia)、IGMT或Aho。

[0060] 序列同一性的变化可以通过添加、取代或缺失一个或多个氨基酸残基来实现。氨

基酸“替代”或“取代”是指多肽序列内给定位置或残基处的一个氨基酸被相同位置或残基处的另一个氨基酸替代。氨基酸替代或取代可以是保守的、半保守的或非保守的,这取决于取代是否由与所替代的残基具有类似性质的氨基酸残基进行。用于定义单独的氨基酸之间的共同性质的功能性方法是分析同源生物体的对应蛋白质之间氨基酸变化的归一化频率(Schulz和Schirmer,《蛋白质结构原理(Principles of Protein Structure)》,纽约的施普林格出版社(Springer-Verlag, New York) (1979))。根据此类分析,可以定义氨基酸基团,其中基团内的氨基酸优先地彼此交换,并且因此在其对整体蛋白质结构的影响方面彼此最相似(Schulz和Schirmer,同上)。

[0061] 氨基酸可以大致分组为“芳香族”或“脂肪族”。芳香族氨基酸包括芳香环。“芳香族”氨基酸的实例包括组氨酸(H或His)、苯丙氨酸(F或Phe)、酪氨酸(Y或Tyr)以及色氨酸(W或Trp)。非芳香族氨基酸大致分组为“脂肪族”。“脂肪族”氨基酸的实例包括甘氨酸(G或Gly)、丙氨酸(A或Ala)、缬氨酸(V或Val)、亮氨酸(L或Leu)、异亮氨酸(I或Ile)、甲硫氨酸(M或Met)、丝氨酸(S或Ser)、苏氨酸(T或Thr)、半胱氨酸(C或Cys)、脯氨酸(P或Pro)、谷氨酸(E或Glu)、天冬氨酸(A或Asp)、天冬酰胺(N或Asn)、谷氨酰胺(Q或Gln)、赖氨酸(K或Lys)以及精氨酸(R或Arg)。

[0062] 脂肪族氨基酸可以被细分为四个亚组。“大脂肪族非极性亚组”由缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸组成。“脂肪族弱极性亚组”由甲硫氨酸、丝氨酸、苏氨酸和半胱氨酸组成。“脂肪族极性/带电亚组”由谷氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸和精氨酸组成。“小残基亚组”由甘氨酸和丙氨酸组成。带电/极性氨基酸的基团可以被细分为三个亚组:由赖氨酸和精氨酸组成的“带正电亚组”、由谷氨酸和天冬氨酸组成的“带负电亚组”以及由天冬酰胺和谷氨酰胺组成的“极性亚组”。

[0063] 芳香族氨基酸可以被细分为两个亚组:由组氨酸和色氨酸组成的“氮环亚组”以及由苯丙氨酸和酪氨酸组成的“苯基亚组”。

[0064] 保守氨基酸取代的实例包括上文所述的亚组内的氨基酸取代,例如赖氨酸取代精氨酸,反之亦然,使得可以维持正电荷;谷氨酸取代天冬氨酸,反之亦然,使得可以维持负电荷;丝氨酸取代苏氨酸,使得可以维持游离-OH;以及谷氨酰胺取代天冬酰胺,使得可以维持游离-NH₂。“半保守突变”包括本文所列的相同组内但并非相同亚组内的氨基酸的氨基酸取代。例如,天冬氨酸取代天冬酰胺或天冬酰胺取代赖氨酸涉及相同组内但不同亚组内的氨基酸。“非保守突变”涉及不同组之间的氨基酸取代,例如赖氨酸取代色氨酸,或苯丙氨酸取代丝氨酸等。

[0065] 当免疫球蛋白轻链或重链可变区“基本上由”任何前述重链或轻链可变区氨基酸序列组成时,多肽中可以包含不会对多肽产生实质性影响的另外的组分,如本文所述的组分。当免疫球蛋白轻链可变区或重链可变区“由...组成”时,多肽不包括任何另外的组分。

[0066] IL-36R抗体或抗体片段可以是与包括本文所述的免疫球蛋白重链多肽或轻链多肽的IL-36R结合剂竞争与IL-36R结合的结合剂,例如,与同一表位或重叠表位结合。抗体竞争可以使用常规的肽竞争测定来测定,所述肽竞争测定利用ELISA、蛋白质印迹或免疫组织化学方法(参见例如,美国专利4,828,981和8,568,992;以及Braitbard等人,《蛋白组科学(Proteome Sci.)》,4:12(2006))。

[0067] 本发明的药物制剂内含有的抗体或其抗原结合片段的量可以根据制剂所期望的

具体性质以及旨在使用制剂的特定情况和目的而变化。在某些实施方式中,药物制剂是主要含有以下量的抗体或其抗原结合片段的液体制剂:约75mg/mL至约175mg/mL(例如,约75mg/mL、约85mg/mL、约95mg/mL、约105mg/mL、约115mg/mL、约125mg/mL、约135mg/mL、约145mg/mL、约155mg/mL、约165mg/mL、约175mg/mL或由前述值中的任何两个值限定的范围),优选地约75mg/mL至约150mg/mL(例如,约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、约130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL或由前述值中的任何两个值限定的范围),并且更优选地约75mg/mL至约125mg/mL。

[0068] 治疗方法

[0069] 本文提供了一种治疗需要抗IL-36R抗体或抗原结合抗体片段的受试者的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的药物制剂。受试者可以是需要抗IL-36R抗体或抗原结合抗体片段的任何受试者,包括患有对IL-36R抑制或中和有应答的病症病状的任何受试者。“对IL-36R抑制有应答”或“对IL-36R中和有应答”的病症是指IL-36R水平或活性的降低对哺乳动物(优选地人)具有治疗益处或者IL-36R的不适当表达(例如,过表达)或活性增加引起或促进疾病或病症的病理学效果的任何疾病或病症。对IL-36R抑制有应答的病症包括例如炎症性疾病、自身免疫性疾病、呼吸道疾病、代谢病症和癌症。

[0070] 炎症病症包括例如皮肤、肺和胃肠道的过敏性炎症、特应性皮炎(也称为特应性湿疹)、哮喘(过敏性和非过敏性)、上皮介导的炎症、脓疱性汗腺炎、痤疮、纤维化(例如,特发性肺纤维化、硬皮病、肾脏纤维化和瘢痕化)、过敏性鼻炎、食物过敏(例如,对花生、鸡蛋、乳制品、贝类、树坚果等过敏);季节性过敏以及其它过敏。

[0071] 本发明的方法可以用于治疗任何类型的自身免疫性疾病(即,作为由免疫系统过度活跃引起的疾病或病症,其中身体攻击并损害其自身组织),如在例如MacKay I.R.和Rose N.R.编辑,《自身免疫性疾病(The Autoimmune Diseases)》,第五版,马萨诸塞州沃尔瑟姆的学术出版社(Academic Press,Waltham,MA)(2014)中描述的自身免疫性疾病。可以通过本发明的方法治疗的自身免疫性疾病的实例包括但不限于多发性硬化症、哮喘、1型糖尿病、类风湿性关节炎、硬皮病、克罗恩氏病(Crohn's disease)、寻常型银屑病(通常称为银屑病)、脓疱性银屑病、泛发性脓疱性银屑病(GPP)、掌跖脓疱病(PPP)、炎症肠病、银屑病性关节炎、多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、鱼鳞癣和皮肤毒性。在优选的实施方式中,本发明的方法用于治疗脓疱性银屑病、泛发性脓疱性银屑病、掌跖脓疱病(PPP)或寻常型银屑病。

[0072] 脓疱型银屑病是一种罕见形式的银屑病,其特征在于白色脓疱被红色皮肤包围。泛发性脓疱性银屑病(GPP)是一种危及生命的疾病,其特征在于突发、反复发作的高热、泛发性皮疹和播散性脓疱,伴有高白细胞计数和C-反应蛋白的血清水平升高,这可能是由白介素-36受体拮抗剂(白介素-36Ra)的缺乏引起的(Marrakchi等人,《新英格兰医学杂志(N.Engl.J.Med.)》,365(7):620-628(2011))。GPP通常出现在现在患有或既往患有寻常型银屑病(PV)的患者中;然而,GPP可以在没有PV病史的患者中发展(Sugiura等人,《研究性皮肤病学杂志(J.Invest.Derm.)》,133:2514-2521(2013))。掌跖脓疱病是一种慢性炎性皮肤病,其特征在于手掌和脚底出现无菌脓疱和红色鳞状皮肤,其显著损害受影响个体的生活质量(de Waal,A.C.和van de Kerkhof,P.C.M.,《皮肤病学治疗杂志(J.Dermatological

Treatment)》,22(2):102-105(2011))。

[0073] 可以通过本发明的方法治疗的呼吸道疾病的实例包括但不限于哮喘、囊性纤维化、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)和急性呼吸窘迫综合征。可以通过本发明的方法治疗的代谢病症的实例包括但不限于肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0074] 本发明的方法可以用于治疗在本领域中已知的任何类型的癌症,包括但不限于黑色素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤和梅克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)(参见例如,Bhatia等人,《当代肿瘤学报告(Curr.Oncol.Rep.)》,13(6):488-497(2011))。

[0075] 施用本文所述的药物制剂在哺乳动物体内诱导免疫应答。“免疫应答”可能需要例如抗体产生和/或免疫效应子细胞(例如,T细胞)的激活。

[0076] 如本文所使用的,术语“治疗(treatment/treating)”等是指获得期望的药理学和/或生理学效果。优选地,效果是治疗性的,即,治疗降低需要抗IL-36R抗体的患者的一种或多种不良症状的严重程度,包括但不限于去鳞、红斑、抑制瘙痒和减少炎症。

[0077] 为此,本发明的方法包括施用“治疗有效量”的本文所述的药物制剂。

[0078] “治疗有效量”是指(在剂量下并且持续所需的时间段)有效实现期望的药理学和/或生理学效果的量。治疗有效量可以根据如个体的疾病状态、年龄、性别和重量等因素以及药物制剂在个体中引发期望的应答的能力而变化。例如,本文所述的药物制剂的治疗有效量是降低IL-36细胞因子和/或IL-36R中的任何一种的生物活性的量,使得本文所述的药物制剂的治疗有效量是降低受试者的IL-36生物活性的量。在另一个实例中,本文所述的药物制剂的治疗有效量是减少受试者的不良症状的量。

[0079] 在一些实施方式中,药理学和/或生理学效果可以是预防性的,即,所述效果完全或部分地预防以IL-36生物活性增加为特征的疾病、病症或病状或其症状。在此方面,本发明的方法包括施用“预防有效量”的药物制剂。“预防有效量”是指(在剂量下并且持续所需的时段)有效实现期望的预防结果的量。在一些实施方式中,受试者可以是具有对以IL-36生物活性增加为特征的疾病、病症或病状的遗传易感性的受试者。

[0080] 以下实施例进一步说明本发明,但是当然不应被解释为以任何方式限制其范围。

[0081] 实施例1

[0082] 此实施例描述了IL-36R抗体制剂的四种不同制剂的样品制备。

[0083] 从约200mL的UF/DF冲洗液(批号C6903)开始,通过UF/DF将抗IL-36R抗体(重链可变区SEQ ID NO:22和轻链可变区SEQ ID NO:44)缓冲液交换到制剂F02A、F02B、F02C(如下表1中所述)中。用200cm²的Sartorius vivalflo TFF盒进行洗滤。得到约七(7)倍的洗滤体积(diavolume)(约150mL/DV)以实现完全缓冲液交换。然后,将溶液浓缩至约30mL至35mL以实现大于100mg/mL的蛋白质浓度,并且根据需要用UF/DF冲洗液进行稀释以实现100mg/mL的目标浓度。还通过将UF/DF冲洗液浓缩至100mg/mL的目标浓度来制备F01样品。对于所有样品,将1mL的每种溶液放入具有橡胶塞的玻璃药物产品(DP)小瓶中,用石蜡膜密封,并且储存在2°C至8°C下直到置于45°C下,如下一个实施例中所述。

[0084] 实施例2

[0085] 此实施例展示了四种制剂的相对蛋白质浓度、pH、渗透压和粘度。

[0086] 在AnaptysBio(加利福尼亚州圣地亚哥市(San Diego,CA))启动了制剂验证研究。对于四种不同的制剂,测量了蛋白质浓度(mg/mL)、pH、渗透压(mOsm/kg)和粘度(cP)。

[0087] 使用Oakton PC700 pH计量器和梅特勒-托利多inLab微型探针、3mol/L KCl进行pH测量。用计量器本身进行仪器控制和数据采集。一旦实现pH稳定,就从计量器显示器手动记录pH值。pH程序如下:将200 μ L的每种给药溶液移液到1.5mL的Eppendorf管中进行pH测量。一旦计量器达到稳定,就记录pH测量值。

[0088] 使用Precision Systems Osmette III-5010自动渗透压计(Precision Systems Osmette III-5010auto osmometer)进行渗透压分析。用计量器本身进行仪器控制和数据采集。一旦实现仪器稳定,就从计量器显示器手动记录渗透压值。渗透压程序如下:将10 μ L的每种给药溶液移液到仪器中进行测量,重复三次。一旦仪器达到稳定,就记录渗透压测量值。

[0089] 使用RheoSense HVROC-L(微型VISC)粘度计(RheoSense HVROC-L(microVISC) viscometer)进行粘度分析。使用微型VISC软件进行仪器控制和数据采集。对于所有测量,将仪器置于设置为25 $^{\circ}$ C的微型VISC温度控制室内。粘度程序如下:将400 μ L的每样经调配的样品以100mg/mL吸入微型VISC一次性移液管中,以通过仪器自动注射以供每次测量。如果可能的话,所有样品注射至少进行三次。在每个样品组之间注射1% Aquet洗涤剂溶液进行清洁。还检查粘度标准品,以验证所收集的粘度数据的完整性。将由微型VISC软件捕获的粘度数据导出到Microsoft excel。表1示出了结果。

[0090] 表1

制剂编号	制剂组成	蛋白质浓度 (mg/mL)	渗透压 (mOsm/kg)	所测得的 pH	所测得的粘 度(cP)
F01	25 mM 组氨酸 145 mM 山梨醇 60 mM NaCl 0.02% PS20 pH 6.0	100.0	323	6.00	4.027 \pm 0.013
[0091] F02A	10 mM 组氨酸 280 mM 脯氨酸 0.03% PS20 pH 6.0	101.5	378	6.17	9.585 \pm 0.047
F02B	10 mM 组氨酸 70 mM 山梨醇 210 mM 脯氨酸 0.03% PS20 pH 6.0	100.4	335	6.21	12.454 \pm 0.077
F02C	25 mM 组氨酸 280 mM 山梨醇 0.05 % PS30 pH 5.8	101.2	373	5.88	7.261 \pm 0.013

[0092] 所有制剂的所测得的渗透压均高于预期。这可能归因于当使用离心机装置浓缩蛋白质溶液时通常观察到的Donon效应。用于确保渗透压计的适当性能的渗透压标准品均在可接受的范围内。还观察到四种制剂的所测得的粘度(cP)的差异,其中F02C最接近F01并且F02B最高。

[0093] 实施例3

[0094] 此实验证明了F02A制剂的稳定性增加。

[0095] 将四种不同的制剂(即,F01、F02A、F02B、F02C,如表1中所述)中的IL-36R抗体在45 $^{\circ}$ C下温育,持续至多8天。根据适当的标准,在玻璃DP小瓶中评估1mL样品的颜色、澄清度和视觉外观。在黑色背景的照明下,在灯箱内捕获样品图像。图1A示出了与水相比F01在0天、5天、6天、7天和8天的视觉外观的图像。图1B示出了与水相比F02A在0天、5天、6天、7天和8天

的视觉外观的图像。图1C示出了与水相比F02B在0天、5天、6天、7天和8天的视觉外观的图像。图1D示出了与水相比F02C在0天、5天、6天、7天和8天的视觉外观的图像。相比之下，F02A、F02B和F02C的乳光显著低于F01。观察到的F02C的乳光与F01类似。F02A和F02B的乳光明显低于F02C。在45°C下压力测试8天之后，制剂中的任何制剂的乳光水平似乎都没有增加。

[0096] 在45°C下储存8天后，测量每个样品的通过 A_{350} 得到的浊度。使用赛默科技Nanodrop2000c分光光度计(Thermo Scientific Nanodrop 2000c spectrophotometer)进行浊度分析。使用nanodrop软件进行仪器控制和数据采集。浊度程序如下：在UV-VIS应用中，使用10mm路径长度记录样品在350nm处的吸光度，将2 μ L的每种100mg/mL的经调配的样品和对照应用于nanodrop以供每次测量。所有测量至少进行三次。还检查NTU浊度标准品，以参考所收集的样品浊度数据。将由nanodrop软件捕获的浊度数据导出到Microsoft excel。表2示出了通过 A_{350} 得到的浊度的结果。图2示出了储存在45°C下的IL-36R制剂的通过 A_{350} 得到的浊度的双变量图。表3示出了拟合优度：浊度(A_{350})随时间(天)变化的线性模型。

[0097] 表2: 应激研究结果: 通过 A_{350} 得到的浊度(AU)

制剂编号	时间(天)				
	0	5	6	7	8
F01	0.338	0.419	0.436	0.449	0.457
F02A	0.193	0.235	0.250	0.253	0.253
F02B	0.204	0.245	0.255	0.263	0.259
F02C	0.232	0.274	0.289	0.291	0.295

[0099] 表3: 拟合优度: 浊度(A_{350})随时间(天)变化的线性模型

制剂编号	斜率(AU/天)	R平方	p值
F01	0.015	0.9934	0.0002
F02A	0.008	0.9647	0.0028
F02B	0.007	0.9604	0.0034
F02C	0.008	0.9781	0.0014

[0101] 如表3中报告的p值所示，所有制剂都示出了浊度增加的趋势。为了进一步评估浊度数据，使用共同斜率检验(Common Slopes Analysis)来比较四种制剂之间的浊度变化。使用JMP®的拟合模型(Fit Model)平台的交叉设计进行分析，以检查每种制剂的斜率之间是否存在统计学上显著的差异。测试证明，在所有制剂之间，在浊度随时间的变化上存在统计学上显著的差异，如F比率大于4和<0.0001的p值所示。F01次于F02A-C，因为它具有几乎两倍高的斜率。共同斜率检验的结果示出于表4中。

[0102] 表4: 共同斜率分析: 浊度(A_{350})随时间(天)的变化

来源	Nparm	DF	平方和	F比率	Prob>F
制剂	3	3	0.10897380	1438.378	<.0001*
时间(天)	1	1	0.01490619	590.2539	<.0001*
制剂*时间(天)	3	3	0.00159796	21.0920	<.0001*

[0104] 测量储存在45°C下持续至多8天的样品的通过SEC-HPLC得到的纯度(主要%)。使

用Tosoh Tskgel G3000SWx1 5 μ m柱确定通过SEC-HPLC得到的样品纯度。在注射体积为10 μ L、运行时间为20分钟、流速为1.0毫升/分钟以及柱温度为25 $^{\circ}$ C下,对在制剂缓冲液(F01、F02A、F02B、F02C)中稀释至10mg/mL之后的样品进行分析。对样品进行单一分析(singlicate)。表5示出了纯度测量的结果。图3示出了储存在45 $^{\circ}$ C下的IL-36R制剂的SEC-HPLC(主要%)的双变量图。表6示出了对结果的拟合优度分析的结果。如表6中报告的p值所示,所有制剂都示出了纯度下降的趋势。

[0105] 表5:通过SEC-HPLC得到的纯度(主要%)

制剂编号	时间(天)				
	0	5	6	7	8
F01	99.08	96.33	95.98	95.56	95.31
F02A	98.89	97.38	97.11	96.98	96.84
F02B	98.87	97.32	97.15	97.13	96.86
F02C	98.86	97.03	97.02	96.44	96.48

[0108] 表6:拟合优度:SEC-HPLC(主要%)随时间(天)变化的线性模型

制剂编号	斜率(主要%/天)	R平方	p值
F01	-0.485	0.9877	0.0006
F02A	-0.265	0.9812	0.0011
F02B	-0.253	0.9673	0.0025
F02C	-0.313	0.9699	0.0022

[0110] 使用共同斜率检验来比较四种制剂之间的纯度的变化。共同斜率检验的结果示出于表7中。使用JMP[®]的拟合模型平台的交叉设计进行分析,以检查每种制剂的斜率之间是否存在统计学上显著的差异。测试证明,在所有制剂之间,在纯度随时间的变化上存在统计学上显著的差异,如F比率大于4和p值0.003所示。如表7中所示,F01和F02C次于F02A和F02B,如由几乎两倍高的斜率所示。观察到的F02C的纯度的类似下降是合理的,因为此制剂的组成与F01的组成类似。

[0111] 表7:共同斜率分析:SEC-HPLC(主要%)随时间(天)的变化

来源	Nparm	DF	平方和	F比率	Prob>F
制剂	3	3	3.349860	36.4974	<.0001*
时间(天)	1	1	16.807690	549.3689	<.0001*
制剂*时间(天)	3	3	1.335296	14.5483	0.0003*

[0113] 此实验示出了当将制剂暴露于45 $^{\circ}$ C持续8天时,F02A和F02B在浊度和纯度方面随时间推移会经历更高的稳定性。

[0114] 本文引用的所有参考文献,包括公开、专利申请和专利特此通过引用并入,其程度与每篇参考文献被单独并且具体地指明通过引用并入并且在本文中整体阐述一样。

[0115] 除非本文另外指出或明显与上下文相矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中),使用术语“一个(a)”和“一种(an)”以及“所述(the)”和“至少一个”以及类似指示物应被解释为涵盖单数与复数两者。除非本文另外指出或明显与上下文相矛盾,否则在一个或多个条目的清单后使用的术语“至少一个”(例如“A和B中的至少

一个”)应被解释为意指选自所列条目的一个条目(A或B)或所列条目中的两个或更多个条目的任何组合(A和B)。除非另有说明,否则术语“包括”、“具有”、“包含”和“含有”应被解释为开放式术语(即,意指“包含但不限于”)。除非本文中另外指明,否则本文中对值范围的叙述仅旨在充当单独地提及落入所述范围内的每个单独值的简略表达方法,并且每个单独值并入本说明书中,如同在本文中单独叙述一样。除非本文中另外指明或明显与上下文相矛盾,否则本文所述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。本文中提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不对本发明的范围构成限制,除非另外指示。本说明书中的任何语言都不应被解释为将任何未要求保护的要素指示为实践本发明所必须的。

[0116] 本文中描述了本发明的优选实施方式,包括诸位发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。在阅读前述描述之后,那些优选实施方式的变化对于本领域的普通技术人员可以变得显而易见。诸位发明人预期技术人员在适当时采用这些变化,并且诸位发明人意图使本发明以与本文具体描述的方式不同的方式来进行实践。因此,在适用法律允许的情况下,本发明包括对所附权利要求中所叙述的主题的所有修改和等效物。此外,本发明涵盖上述元件在其所有可能的变化的情况下的任何组合,除非本文另有说明或者以其它方式与上下文明显矛盾。

序列表

- <110> 安奈普泰斯生物有限公司(AnaptysBio, Inc.)
- <120> 抗体组合物
- <130> 762991
- <150> 63/187,476
- <151> 2021-05-12
- <160> 90
- <170> PatentIn第3.5版
- <210> 1
- <211> 116
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成序列
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (4) .. (4)
- <223> Xaa1是亮氨酸(Leu)或苯丙氨酸(Phe)
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (5) .. (5)
- <223> Xaa2是缬氨酸(Val)、甲硫氨酸(Met)或亮氨酸(Leu)
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (44) .. (44)
- <223> Xaa3是精氨酸(Arg)或甘氨酸(Gly)
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (56) .. (56)
- <223> Xaa4是甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala)
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (72) .. (72)
- <223> Xaa5是精氨酸(Arg)或丙氨酸(Ala)
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (74) .. (74)
- <223> Xaa6是苏氨酸(Thr)或赖氨酸(Lys)

50		55		60																
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr					
65					70					75					80					
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys					
				85					90					95						
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val					
			100					105					110							
Thr	Val	Ser	Ser																	
			115																	
<210>	3																			
<211>	116																			
<212>	PRT																			
<213>	人工序列																			
<220>																				
<223>	合成序列																			
<400>	3																			
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala					
1				5					10					15						
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr					
			20					25					30							
Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met					
			35				40						45							
Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe					
			50				55						60							
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr					
65					70						75				80					
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys					
				85					90					95						
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val					
			100					105					110							
Thr	Val	Ser	Ser																	
			115																	
<210>	4																			
<211>	116																			
<212>	PRT																			
<213>	人工序列																			
<220>																				
<223>	合成序列																			
<400>	4																			

Gln Val Gln Leu Met Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 5

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 5

Gln Val Gln Leu Met Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 6

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 6

Gln Val Gln Leu Met Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 7

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

65		70		75		80									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
				100					105					110	
Thr	Val	Ser	Ser												
				115											
<210>	8														
<211>	116														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成序列														
<400>	8														
Gln	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
				20					25					30	
Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met
				35					40					45	
Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
				50					55					60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ala	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
					85					90				95	
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
				100					105					110	
Thr	Val	Ser	Ser												
				115											
<210>	9														
<211>	116														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成序列														
<400>	9														
Gln	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 10

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 10

Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 11

Gln	Val	Gln	Phe	Leu	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20				25						30		
Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
			100					105						110	
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 12

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 12

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

				85					90					95			
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val		
			100					105						110			
Thr	Val	Ser	Ser														
			115														
<210>	13																
<211>	116																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	合成序列																
<400>	13																
Gln	Val	Gln	Phe	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr		
			20					25						30			
Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met		
			35				40						45				
Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe		
			50			55						60					
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ala	Asn	Thr	Ala	Tyr		
65					70						75				80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys		
					85				90						95		
Thr	Arg	Ser	Phe	Tyr	Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val		
			100					105							110		
Thr	Val	Ser	Ser														
			115														
<210>	14																
<211>	116																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	合成序列																
<400>	14																
Gln	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr		
			20					25						30			

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 15
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33) .. (33)
 <223> Xaa1是色氨酸(Trp)或酪氨酸(Tyr)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35) .. (35)
 <223> Xaa2是组氨酸(His)、天冬酰胺(Asn)或酪氨酸(Tyr)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (42) .. (42)
 <223> Xaa3是甘氨酸(Gly)或精氨酸(Arg)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (52) .. (52)
 <223> Xaa4是天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)或组氨酸(His)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (54) .. (54)
 <223> Xaa5是丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)或酪氨酸(Tyr)
 <220>

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Met Phe Glu Pro Ser Asn Ala Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe			
	50	55	60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln			
	100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210>	19		
<211>	120		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成序列		
<400>	19		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Met Phe His Pro Ser Asn Ala Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe			
	50	55	60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln			
	100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210>	20		

- <213> 人工序列
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa1是谷氨酰胺 (Gln) 或天冬氨酸 (Asp)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa2是亮氨酸 (Leu) 或苯丙氨酸 (Phe)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25) .. (25)
<223> Xaa3是苏氨酸 (Thr) 或丝氨酸 (Ser)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41) .. (41)
<223> Xaa4是脯氨酸 (Pro) 或苯丙氨酸 (Phe)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa5是赖氨酸 (Lys) 或天冬酰胺 (Asn)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (45) .. (45)
<223> Xaa6是甘氨酸 (Gly) 或赖氨酸 (Lys)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (71) .. (71)
<223> Xaa7是丝氨酸 (Ser) 或苏氨酸 (Thr)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa8是缬氨酸 (Val) 或精氨酸 (Arg)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (95) .. (95)
<223> Xaa9是酪氨酸 (Tyr) 或苯丙氨酸 (Phe)

<400> 25

Xaa Val Gln Xaa Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Xaa Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Xaa Xaa Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Xaa Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 27

Gln	Val	Gln	Phe	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp
			20					25					30		
Phe	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
		35					40					45			
Ile	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
65					70					75				80	
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Ala	Ile	Arg	Gly	Pro	Tyr	Ser	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											

115

<210> 28
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 28

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 31
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 31
 Gln Val Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 32

<211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 32
 Asp Val Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 33
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 33
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Leu Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 34
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 34
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Phe Asp Pro Ser Asn Ser Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ile Gln Phe Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Thr Ser Met Ile Ile Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 35
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 35
 Asp Val Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

	20		25		30														
Phe	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu	Glu	Trp				
	35						40				45								
Met	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu				
	50						55				60								
Lys	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Phe				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys				
				85					90					95					
Ala	Ile	Arg	Gly	Pro	Tyr	Ser	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu				
			100					105					110						
Val	Thr	Val	Ser	Ser															
	115																		
<210>	36																		
<211>	112																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成序列																		
<220>																			
<221>	MISC_FEATURE																		
<222>	(34) .. (34)																		
<223>	Xaa1是甘氨酸(Gly)或丙氨酸(Ala)																		
<220>																			
<221>	MISC_FEATURE																		
<222>	(41) .. (41)																		
<223>	Xaa2是苯丙氨酸(Phe)或酪氨酸(Tyr)																		
<220>																			
<221>	MISC_FEATURE																		
<222>	(54) .. (54)																		
<223>	Xaa3是酪氨酸(Tyr)或丝氨酸(Ser)																		
<400>	36																		
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly				
1			5					10					15						
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser				
			20					25					30						
Asn	Xaa	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Xaa	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser				
			35					40					45						
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Xaa	Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro				

50	55	60																
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile			
65					70					75					80			
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	His			
				85						90					95			
Leu	Glu	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys			
			100						105						110			

<210> 37

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 37

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly			
1				5					10					15				
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser			
			20						25					30				
Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser			
			35						40					45				
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro			
			50						55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile			
65						70									80			
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	His			
				85						90					95			
Leu	Glu	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys			
			100						105						110			

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 38

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly			
1				5					10					15				
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser			
			20						25					30				

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Ser Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 85 90 95
 Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 39

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 39

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Ser Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 85 90 95
 Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (32) .. (32)
 <223> Xaa1是丝氨酸(Ser)或精氨酸(Arg)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34) .. (34)
 <223> Xaa2是甘氨酸(Gly)或丙氨酸(Ala)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (43) .. (43)
 <223> Xaa3是谷氨酰胺(Gln)或组氨酸(His)
 <400> 40
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Xaa
 20 25 30
 Asn Xaa Ile Thr Tyr Phe Tyr Trp Tyr Leu Xaa Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 41
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 41
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Ile Thr Tyr Phe Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50	55	60																
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile			
65				70						75				80				
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn			
				85						90				95				
Leu	Glu	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys			
			100						105					110				

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 42

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly			
1				5					10					15				
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser			
			20						25					30				
Asn	Ala	Ile	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro			
			35						40					45				
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro			
			50						55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile			
65				70						75				80				
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn			
				85						90				95				
Leu	Glu	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys			
			100						105					110				

<210> 43

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 43

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly			
1				5					10					15				
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Arg			
			20						25					30				

Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 44

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg
 20 25 30
 Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr Trp Tyr Leu His Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (64) .. (64)
 <223> Xaa1是丝氨酸(Ser)或脯氨酸(Pro)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (71) .. (71)
 <223> Xaa2是苯丙氨酸(Phe)或酪氨酸(Tyr)
 <400> 45
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Xaa
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Xaa Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 46
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 46
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp

				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
				100					105						
<210>	47														
<211>	107														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成序列														
<400>	47														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Tyr
				20					25					30	
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
				35					40					45	
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Pro
				50					55					60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	His	Thr	Leu	Pro	Trp
					85					90					95
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
				100					105						
<210>	48														
<211>	112														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成序列														
<400>	48														
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5						10				15	
Glu	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
				20						25				30	
Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Phe	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
				35						40				45	
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Ser	Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
				50						55				60	

Asp Val Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ala Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 53

Asp Leu Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ala Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 54
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 54
 Asp Leu Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Arg Tyr Ser Ile Thr Ala Asp
 20 25 30
 Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ile Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 55
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <400> 55
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Met Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Pro
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Asn Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65		70		75		80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp						
		85		90		95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr						
		100		105		

<210> 56

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa1是亮氨酸 (Leu) 或苯丙氨酸 (Phe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa2是缬氨酸 (Val)、甲硫氨酸 (Met) 或亮氨酸 (Leu)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (44) .. (44)

<223> Xaa3是精氨酸 (Arg) 或甘氨酸 (Gly)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (56) .. (56)

<223> Xaa4是甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser) 或丙氨酸 (Ala)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (72) .. (72)

<223> Xaa5是精氨酸 (Arg) 或丙氨酸 (Ala)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (74) .. (74)

<223> Xaa6是苏氨酸 (Thr) 或赖氨酸 (Lys)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (77) .. (77)

<223> Xaa7是丝氨酸 (Ser) 或天冬酰胺 (Asn)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (84) .. (84)
 <223> Xaa8是丝氨酸(Ser)或丙氨酸(Ala)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (95) .. (95)
 <223> Xaa9是酪氨酸(Tyr)或苯丙氨酸(Phe)
 <400> 56
 Gln Val Gln Xaa Xaa Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Xaa Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Xaa Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Xaa Asp Xaa Ser Ala Xaa Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Xaa Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Xaa Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 57
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成序列
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa1是谷氨酰胺(Gln)或天冬氨酸(Asp)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa2是缬氨酸(Val)或亮氨酸(Leu)

- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa3是亮氨酸 (Leu) 或苯丙氨酸 (Phe)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25) .. (25)
<223> Xaa4是苏氨酸 (Thr) 或丝氨酸 (Ser)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26) .. (26)
<223> Xaa5是甘氨酸 (Gly) 或精氨酸 (Arg)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31) .. (31)
<223> Xaa6是丝氨酸 (Ser) 或丙氨酸 (Ala)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41) .. (41)
<223> Xaa7是脯氨酸 (Pro) 或苯丙氨酸 (Phe)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa8是赖氨酸 (Lys) 或天冬酰胺 (Asn)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (45) .. (45)
<223> Xaa9是甘氨酸 (Gly) 或赖氨酸 (Lys)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (71) .. (71)
<223> Xaa10是丝氨酸 (Ser) 或苏氨酸 (Thr)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (72) .. (72)
<223> Xaa11是缬氨酸 (Val) 或精氨酸 (Arg)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (93) .. (93)

<223> Xaa2是精氨酸(Arg)或甲硫氨酸(Met)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (64) .. (64)
 <223> Xaa3是甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)或脯氨酸(Pro)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (69) .. (69)
 <223> Xaa4是苏氨酸(Thr)或天冬酰胺(Asn)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (71) .. (71)
 <223> Xaa5是苯丙氨酸(Phe)或酪氨酸(Tyr)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (108) .. (108)
 <223> Xaa6是精氨酸(Arg)或不存在
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (109) .. (109)
 <223> Xaa7是苏氨酸(Thr)或不存在
 <400> 58

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5						10				15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Xaa	Ile	Asn	Asn	Tyr
			20					25						30	
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35				40						45		
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Xaa	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Xaa
			50				55					60			
Ser	Gly	Ser	Gly	Xaa	Asp	Xaa	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	His	Thr	Leu	Pro	Trp
				85						90				95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Xaa	Xaa			
				100						105					

<210> 59
 <211> 9
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 63

Ser Phe Tyr Thr Met Asp Tyr

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 64

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 65

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 66

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Tyr

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 67

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 68

Met Phe Asp Pro Ser Asn Ser Val Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 69

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

1 5 10 15

Asp

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 70

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

1 5 10 15

Asp

<210> 71

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

1	5	10	15
<210>	76		
<211>	8		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	76		
Arg Gly Pro Tyr Ser Phe Thr Tyr			
1	5		
<210>	77		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	77		
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr			
1	5	10	15
<210>	78		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	78		
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Tyr			
1	5	10	15
<210>	79		
<211>	6		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	79		
Arg Met Ser Asn Leu Ala			
1	5		
<210>	80		
<211>	9		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 80

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 81

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

<210> 82

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 82

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

<210> 83

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 83

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

1 5

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 89

Tyr Thr Ser Met Leu His Ser

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 90

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp Thr

1 5



图1A



图1B



图1C



图1D

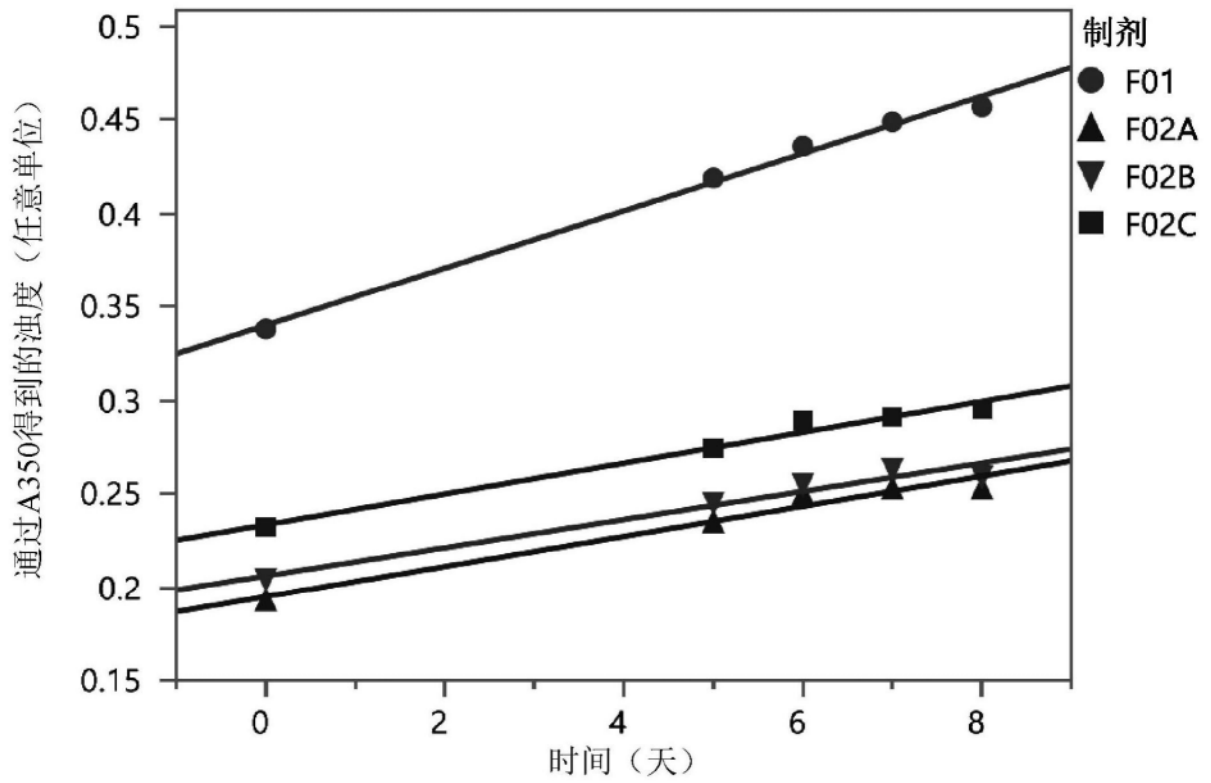


图2

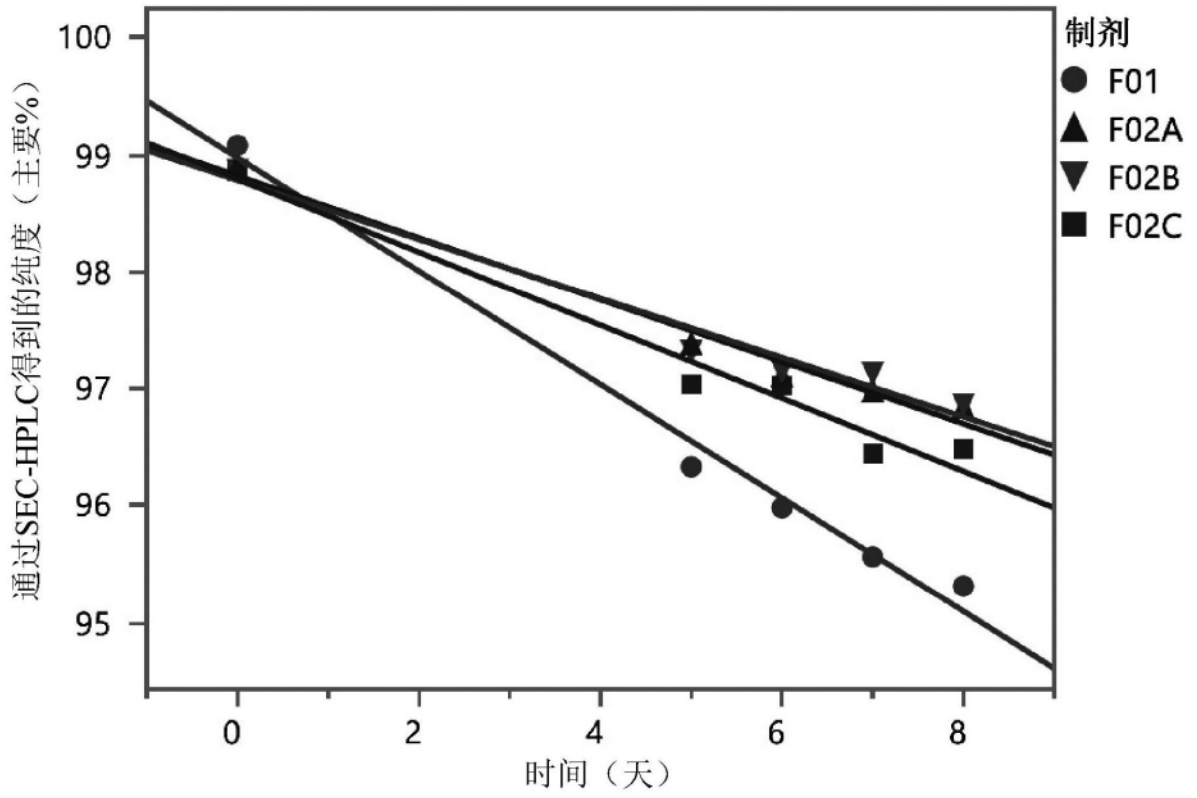


图3