(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117396229 A
(43)申请公布日 2024.01.12

(21)申请号 202280039527.8
(22)申请日 2022.04.20
(30)优先权数据
63/177,660 2021.04.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/025552 2022.04.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/226073 EN 2022.10.27
(71)申请人 CUE生物制药股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
(72)发明人 R·D·塞德尔三世 R·J·查帕罗 C·M·楼
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 李程达
(51)Int.Cl.
A61K 47/64(2006.01)

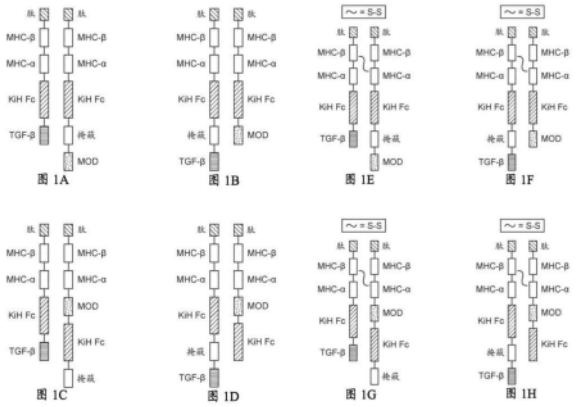
权利要求书4页 说明书93页
序列表220页 附图78页

(54)发明名称

MHC II类T细胞调节多肽及其使用方法

(57)摘要

本公开提供了T细胞调节多肽(TMP),其包含AI肽表位、MHC II类多肽、一个或多个免疫调节多肽、TGF-β多肽和掩蔽多肽。本公开的TMP可用于调节T细胞的活性。因此,本公开提供了用于调节T细胞活性的组合物和方法,以及用于治疗患有自身免疫性疾病的人的组合物和方法。



CN 117396229 A

1.一种T细胞调节多肽(TMP),其包含:

a)显示出能够被T细胞受体结合的自身免疫性疾病相关表位的肽(“AI肽”);

b)TGF-β多肽;

c)掩蔽多肽,任选地其中所述掩蔽多肽包含TGF-β受体多肽或抗TGF-β多肽;

d)MHC II类α链多肽;

e)MHC II类β链多肽;以及

f)一个或多个免疫调节多肽(MOD),

其中任选地所述TMP包含支架多肽,并且

其中任选地所述TMP包含一个或多个独立选择的接头多肽。

2.如权利要求1所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个是变体IL-2多肽,任选地其中所述一个或多个变体IL-2多肽表现出对IL-2受体的结合亲和力,并且其中当在生物层干涉测量(BLI)测定中在相同条件下测定时,此类一个或多个变体IL-2多肽的结合亲和力小于野生型人IL-2多肽对相同的IL-2受体的结合亲和力,任选地其中所述至少一个变体IL-2多肽表现出对所述IL-2受体的α链和/或所述IL-2受体的β链的结合降低,并且任选地其中所述至少一个变体IL-2多肽表现出对所述IL-2受体的α链和所述IL-2受体的β链的结合降低。

3.如权利要求1所述的TMP,其中所述AI肽是:

a)多发性硬化症相关肽;或

b)类风湿性关节炎相关肽;或

c)系统性红斑狼疮相关肽;或

d)艾迪生病相关肽;或

e)重症肌无力相关肽;或

f)干燥综合征相关肽;或

g)银屑病相关肽。

4.如权利要求1所述的TMP,其中所述掩蔽多肽包含TGF-β受体(“TβR”)多肽,任选地其中所述掩蔽多肽包含I型TβR(TβRI)多肽、II型TβR(TβRII)多肽或III型TβR(TβRIII)多肽的胞外域的至少一部分。

5.如权利要求1所述的TMP,其中所述TβR多肽相对于对应的野生型TβR多肽包含一个或多个序列变异,并且其中相对于对应的野生型TβR多肽,所述TβR多肽表现出对所述TGF-β多肽的亲和力降低。

6.如权利要求1所述的TMP,其中所述TMP包含作为免疫球蛋白(Ig)Fc多肽的支架多肽,任选地其中所述Ig Fc多肽是相对于野生型多肽包含一个或多个序列变异的变体Ig Fc多肽,其中所述Ig Fc多肽通过补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)诱导细胞裂解的能力降低或基本消除。

7.如权利要求1所述的TMP,其中所述MHC II类α多肽包含与DRA1*01:01多肽具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且所述MHC II类β多肽包含与DRB1*04:01多肽具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

8.如权利要求1所述的TMP,其中所述TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:

a)第一多肽,其包含:

i)所述AI肽;

ii)MHC II类β多肽;

iii)MHC II类α多肽;和

iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;以及

b)第二多肽,其包含:

i)所述AI肽;

ii)MHC II类β多肽;

iii)MHC II类α多肽;和

iv)第二支架多肽,其包含所述第一多肽的所述种间结合序列的对应物种间结合序列,其中所述种间结合序列和所述对应物种间结合序列在所述异源二聚体中彼此相互作用,

并且其中,

所述第一多肽和/或所述第二多肽包含所述一个或多个MOD,

所述第一多肽或所述第二多肽包含所述TGF-β多肽,并且

所述第一多肽或所述第二多肽包含所述掩蔽多肽,并且

所述第一多肽的组分和/或所述第二多肽的组分任选地可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

9.如权利要求1所述的TMP,其中所述TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:

a)第一多肽,其包含:

i)所述AI肽;和

ii)MHC II类α链多肽或MHC II类β链多肽;和

iii)任选地接头,其将所述AI肽连接至所述第一MHC II类多肽;以及

b)第二多肽,其包含i)如果所述第一多肽包含MHC II类β链多肽,则MHC II类α链多肽,或ii)如果所述第一多肽包含MHC II类α链多肽,则MHC II类β链多肽

其中

所述第一多肽和/或所述第二多肽包含所述一个或多个MOD,

所述第一多肽或所述第二多肽包含所述TGF-β多肽,并且

所述第一多肽或所述第二多肽包含所述掩蔽多肽,并且

任选地其中所述异源二聚体的所述第一多肽和所述第二多肽经由至少一个二硫键彼此共价连接。

10.如权利要求8或9所述的TMP,其中

所述TMP包含所述AI肽与所述MHC II类β链多肽之间的含有Cys的接头,并且

在所述接头中的Cys与所述MHC II类α链多肽中的Cys之间形成二硫键,

任选地其中所述接头包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数。

11.如权利要求1所述的TMP,其中所述MHC II类β链多肽是变体DRB MHC II类多肽,其包含选自由P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C和W153C组成的组的氨基酸取代,

且/或其中所述MHC II类α链多肽是变体DRA MHC II类多肽,其包含选自E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、I82C、T93C、N94C和S95C的氨基酸取代。

12.如权利要求11所述的TMP,其中:

a)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

b)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

c)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是H33C;

d)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E4C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N19C;

e)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E4C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G20C;

f)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T93C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

g)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T93C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

h)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F12C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

i)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F12C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q10C;

j)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

k)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

l)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;

m)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

n)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

o)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是H33C;

p)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G151C;

q)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D152C;

r)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

s)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G151C;

t)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D152C;

u)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

v)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N94C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

w)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N94C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N120C;

y)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是S95C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

z)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是S95C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N120C;

aa)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E3C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N19C;或者

bb)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E3C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G20C。

13.一种TMP,其包含根据权利要求8或权利要求9所述的两个TMP的同源二聚体。

14.一种或多种核酸,其包含编码根据权利要求8或权利要求9所述的TMP的所述第一多肽和/或所述第二多肽的一个或多个核苷酸序列。

15.一种表达载体,其包含如权利要求14所述的核酸。

16.一种遗传修饰的宿主细胞,其中所述宿主细胞是用如权利要求14所述的一种或多种核酸或如权利要求15所述的表达载体遗传修饰的。

17.一种制备TMP的方法,所述方法包括在一定条件下,在培养基中体外培养如权利要求16所述的遗传修饰的宿主细胞,所述条件使得所述宿主细胞合成所述TMP。

18.一种药物组合物,其包含如权利要求1-9中任一项所述的TMP。

19.一种增加个体的调节性T细胞(Treg)数量的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如权利要求18所述的药物组合物的所述TMP。

20.一种治疗个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如权利要求18所述的药物组合物。

MHC II类T细胞调节多肽及其使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年4月21日提交的美国临时专利申请号63/177,660的权益,所述申请通过引用整体并入本文。

[0003] 作为文本文件提供的序列表以引用方式并入

[0004] 随案提供作为文本文件“CUEB-143WO_SEQ_LIST_ST25.txt”的序列表,所述文本文件创建于2022年3月28日并且大小为478KB。文本文件的内容通过引用整体并入本文。

[0005] 引言

[0006] 哺乳动物免疫系统正常运作的核心是两种专门细胞类型(抗原呈递细胞(“APC”)和T细胞)之间的协调活动和通信。APC用于捕获来自外来生物体的蛋白质或异常蛋白质(例如,来自癌细胞的基因突变的异常蛋白质)并将其分解成适合作为信号的较小片段,以供较大的免疫系统(包括T细胞)进行审查。特别地,APC将蛋白质分解成小肽片段,所述小肽片段然后与主要组织相容性复合物(“MHC”)的蛋白质配对并展示在细胞表面上。MHC与肽片段(也称为T细胞表位)的细胞表面展示提供了由T细胞监视的基础支架,从而允许特异性识别。肽片段可以是病原体衍生的、肿瘤衍生的或衍生自天然宿主蛋白(自身蛋白)。此外,APC可以识别其他外来组分,诸如细菌毒素、病毒蛋白、病毒DNA、病毒RNA等,所述组分的存在表明威胁级别增加。APC通过额外的共刺激信号将此信息传递至T细胞,以便产生更有效的反应。

[0007] T细胞通过专门的细胞表面受体(T细胞受体(“TCR”))来识别肽-主要组织相容性复合物(“pMHC”)复合物。每个T细胞的TCR都是独特的;因此,每个T细胞对于特定的pMHC靶标具有高度特异性。为了充分应对各种潜在威胁,人体内存在大量(约10,000,000)的具有不同TCR的不同T细胞。此外,对特定T细胞肽具有特异性的任何给定T细胞最初只占总T细胞群的很小一部分。尽管通常处于休眠状态且数量有限,但携带特定TCR的T细胞可以很容易地被APC激活和扩增,以产生涉及数百万个T细胞的高效T细胞反应。此类激活的T细胞反应能够攻击和清除病毒感染、细菌感染以及包括肿瘤在内的其他细胞威胁,如下所示。相反,过度活跃的T细胞针对自身或共享抗原的反应的广泛、非特异性激活可能会导致T细胞不适当地攻击和破坏健康组织或细胞。

发明内容

[0008] 本公开提供了T细胞调节多肽(TMP),其包含自身免疫性疾病相关肽表位、MHC II类多肽、一个或多个免疫调节多肽、TGF-β多肽和掩蔽多肽。本公开的TMP可用于调节T细胞的活性。因此,本公开提供了用于调节T细胞活性的组合物和方法,以及用于治疗患有自身免疫性疾病的人的组合物和方法。

附图说明

[0009] 图1A至图1H呈现了本公开的TMP的示意图。

[0010] 图2A至图2D呈现了本公开的TMP的示意图,其中免疫调节多肽位于位置2。

[0011] 图3A至图3D呈现了本公开的TMP的示意图,其中免疫调节多肽位于位置3。

[0012] 图4提供了HLA II类DRA(有时称为DRA1)α链的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)。

[0013] 图5提供了HLA II类DRB1β链的氨基酸序列。

[0014] 图6提供了HLA II类DRB3β链的氨基酸序列(从上到下为SEQ ID NO:37-40)。

[0015] 图7提供了HLA II类DRB4β链的氨基酸序列(SEQ ID NO:41-42)。

[0016] 图8提供了HLA II类DRB5β链的氨基酸序列(SEQ ID NO:43)。

[0017] 图9提供了HLA II类DMAα链的氨基酸序列(SEQ ID NO:44)。

[0018] 图10提供了HLA II类DMBβ链的氨基酸序列(SEQ ID NO:45)。

[0019] 图11提供了HLA II类DOAα链的氨基酸序列(SEQ ID NO:46)。

[0020] 图12提供了HLA II类DOBβ链的氨基酸序列(SEQ ID NO:47)。

[0021] 图13提供了HLA II类DPA1α链的氨基酸序列(SEQ ID NO:48-49)。

[0022] 图14提供了HLA II类DPB1β链的氨基酸序列(从上到下为SEQ ID NO:50-61)。

[0023] 图15提供了HLA II类DQA1α链的氨基酸序列(从上到下为SEQ ID NO:62-72)。

[0024] 图16提供了HLA II类DQA2α链的氨基酸序列(SEQ ID NO:73)。

[0025] 图17提供了HLA II类DQB1β链的氨基酸序列(从上到下为SEQ ID NO:74-85)。

[0026] 图18A至图18B提供了HLA II类DQB2β链的氨基酸序列(分别为SEQ ID NO:86和87)。

[0027] 图19A至图19O提供了野生型(图19A)和变体(图19B至图9N)DRA*0101α链的氨基酸序列。

[0028] 图20A至图20J提供了野生型(图20A)和变体(图20B至图20J)DRB1*0401β链的氨基酸序列。

[0029] 图21A至图21M提供了免疫球蛋白Fc多肽的氨基酸序列。

[0030] 图22A至图22F提供了野生型IL-2多肽(图22A)、IL-2Rα(图22B)、IL-2Rβ(图22C)、IL-2Rγ(图22D)、PD-L1胞外域多肽(图22E)和4-1BBL多肽(图22F)的氨基酸序列。

[0031] 图23A至图23G提供了TGF-β前蛋白原的三种不同同种型(图23A、图23C和图23E)、TGF-β成熟形式蛋白的三种不同同种型(图23B、图23D和图23F)、以及具有C77S取代的TGF-β3的成熟形式(图23G)的氨基酸序列。

[0032] 图24提供了TGF-β同种型1-3的氨基酸序列的比对,对应于TGF-β2的成熟形式的残基加粗,除了TGF-β2的氨基酸残基Lys 25、Cys 77、Ile 92和Lys 94及其在TGF-β同种型1和3的其他形式中的对应残基,其带下划线并且为斜体但未加粗。

[0033] 图25A至图25N提供了以下的氨基酸序列:1型TGF-β受体(TβRI)(图25A)及其胞外域(图25B);2型TGF-β受体(TβRII)(图25C和图25E)、其胞外域(图25D和图25F)和胞外域的片段(图25G至图25J);以及3型TGF-β受体(TβRIII)(图25K和图25M)及其胞外域(图25L和图25N)。

[0034] 图26提供了显示HLA II类等位基因和单倍型与自身免疫性疾病风险的关联的表。所述表还提供了与所列多种疾病相关的自身抗原。

[0035] 图27提供了包含支架多肽的TMP的示意图,所述支架多肽具有种间结合序列。

[0036] 图28A至图28B提供了示例性TMP的氨基酸序列。

[0037] 图29A至图29B提供了缺乏MOD的TMP的氨基酸序列。

[0038] 图30A至图30B提供了缺乏MOD的TMP的氨基酸序列。

[0039] 图31A至图31B提供了示例性TMP的氨基酸序列。

[0040] 图32A至图32B提供了示例性TMP的氨基酸序列。

[0041] 定义

[0042] 本文可互换使用的术语“多核苷酸”和“核酸”是指任何长度的核苷酸(核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸)的聚合形式。因此,此术语包括但不限于单链、双链或多链DNA或RNA、基因组DNA、cDNA、DNA-RNA杂交体或包含嘌呤碱基和嘧啶碱基或其他天然的、化学或生物化学修饰的、非天然的或衍生的核苷酸碱基的聚合物。

[0043] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用并且是指任何长度的氨基酸的聚合形式,其可包括编码和非编码氨基酸、化学或生物化学修饰的或衍生的氨基酸以及具有修饰的肽骨架的多肽。此外,如本文所用,“多肽”是指包括对天然序列的修饰(诸如缺失、添加和取代(在自然界中通常是保守性的,如本领域技术人员已知的))的蛋白质,只要蛋白质保持期望的活性即可。这些修饰可以是故意的,如通过定点突变诱发,或者可以是偶然的,诸如通过产生蛋白质的宿主的突变或由于聚合酶链反应(PCR)扩增或其他重组DNA方法而导致的错误。本文对已知多肽中的特定残基或残基编号的提及,例如人DRA MHC II类多肽的位置72或75,应当理解为是指野生型多肽中该位置处的氨基酸(即,I72或K75)。就通过添加或删除一个或多个氨基酸来改变野生型多肽的序列而言,普通技术人员将理解,对特定残基或残基编号的提及将对应地改变,以便指代改变的多肽中相同的特定氨基酸,所述特定氨基酸将理解为位于改变的位置编号处。例如,如果通过在N末端添加一个氨基酸来改变人DRA MHC II类多肽,则对位置72或75或残基I72或K75的提及应当理解为指示位置73或76处的氨基酸或残基I73和K76。同样,本文对特定位置处的特定氨基酸取代的提及,例如I72C,应当理解为指代半胱氨酸取代野生型多肽中位置72处的氨基酸,即异亮氨酸。例如,如果改变野生型多肽以将位置72处的氨基酸从异亮氨酸改变为替代氨基酸,则对I72C的提及将理解为指代半胱氨酸取代了替代氨基酸。如果在这种情况下,也通过添加或删除一个或多个氨基酸来改变多肽,则对I72C的提及将理解为指代半胱氨酸在改变的位置编号处取代了替代氨基酸。对多肽(例如,DRA MHC II类多肽)中的“非天然存在的Cys残基”的提及意指所述多肽在对应野生型多肽中不存在Cys的位置中包含Cys残基。这可以通过常规蛋白质工程来实现,其中用半胱氨酸取代野生型序列中存在的氨基酸,例如DRA*0101多肽的位置72或75(参见图13G和图13H),而不是野生型DRA*0101多肽中存在的异亮氨酸(I)或赖氨酸(K)残基(参见图13A)。

[0044] 多核苷酸或多肽与另一多核苷酸或多肽具有一定的“序列同一性”百分比,这意味着当比对时所述百分比的碱基或氨基酸为相同的,并且当比较两个序列时在相同的相对位置上。可以多种不同方式确定序列同一性。为了确定序列同一性,可使用在包括ncbi.nlm.nili.gov/BLAST、ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/、ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/、mafft.cbrc.jp/alignment/software/的万维网网址上可获得的各种方便的方法和计算机程序(例如,BLAST、T-COFFEE、MUSCLE、MAFFT等)来比对序列。参见,例如,Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10。除非另有说明,否则本文中所指的“序列同一性”是通过BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)确定的,如Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403中所述。

[0045] 如本文所用,“掩蔽”意指分子(例如,掩蔽的多肽或掩蔽的蛋白质)被掩蔽分子(例如,多肽、蛋白质或蛋白质片段)结合或以其他方式接合,所述掩蔽分子限制了掩蔽的分子对与所述掩蔽的分子也具有亲和力的其他蛋白质(例如,细胞表面受体)的可用性。

[0046] 种间结合序列是允许多肽的不对称配对(异源二聚体形成)的二聚化序列。种间结合序列有利于与其对应物种间结合序列(其同源结合配偶体)形成异源二聚体(而不是形成同源二聚体)。钥匙入孔(Key-in-hole/key-into-hole)Fc多肽对是种间结合序列及其对应物种间结合序列的一个实例。

[0047] 如本文用于描述MOD多肽的放置的“串联”意指在多肽上彼此相邻排列两个或更多个MOD,其至多通过接头分隔。

[0048] 如本文所用,术语“体内”是指发生在例如患有自身免疫性疾病的患者身体内部的任何过程或程序。

[0049] 如本文所用,“体外”是指发生在身体外部的任何过程或程序。

[0050] 术语“保守氨基酸取代”是指具有类似侧链的氨基酸残基的蛋白质中的可互换性。例如,具有脂肪族侧链的一组氨基酸由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸组成;具有脂肪族-羟基侧链的一组氨基酸由丝氨酸和苏氨酸组成;具有含酰胺侧链的一组氨基酸由天冬酰胺和谷氨酰胺组成;具有芳香族侧链的一组氨基酸由苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸组成;具有碱性侧链的一组氨基酸由赖氨酸、精氨酸和组氨酸组成;具有酸性侧链的一组氨基酸由谷氨酸和天冬氨酸组成;并且具有含硫侧链的一组氨基酸由半胱氨酸和甲硫氨酸组成。示例性保守氨基酸取代基团是:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸-甘氨酸和天冬酰胺-谷氨酰胺。

[0051] 如本文所用,术语“结合”(例如,参考T细胞调节性抗原呈递多肽与T细胞上的多肽(例如,T细胞受体)的结合)是指两个分子之间的非共价相互作用。非共价结合是指由于例如静电、疏水性、离子和/或氢键相互作用(包括诸如盐桥和水桥的相互作用)而引起的两个分子之间的直接缔合。如本文所用,“共价结合”或“共价键”是指在两个不同分子之间形成一种或多种共价化学键。

[0052] 如本文所用,术语“免疫突触(immunological synapse)”或“免疫突触(immune synapse)”一般是指适应性免疫反应的两个相互作用的免疫细胞之间的天然界面,包括例如抗原呈递细胞(APC)或靶细胞与效应细胞(例如,淋巴细胞、效应T细胞、自然杀伤细胞等)之间的界面。APC与T细胞之间的免疫突触通常由T细胞抗原受体和主要组织相容性复合物分子的相互作用启动,例如,如Bromley等人,Annu Rev Immunol.2001;19:375-96中所述;其公开内容通过引用整体并入本文。

[0053] “T细胞”包括表达CD3的所有类型的免疫细胞,包括辅助T细胞($CD4^+$细胞)、细胞毒性T细胞($CD8^+$细胞)、调节性T细胞(Treg)和NK-T细胞。

[0054] 如本文所用,术语“免疫调节多肽”(也称为“MOD”)包括抗原呈递细胞(APC)(例如树突状细胞、B细胞等)上的多肽或APC上的多肽的一部分,其特异性结合T细胞上的同源共免疫调节多肽,从而除了通过例如TCR/CD3复合物与负载有肽的主要组织相容性复合物(MHC)多肽的结合提供的主要信号之外,提供介导T细胞反应,包括但不限于增殖、激活、分化等的信号。

[0055] 如本文所用,“异源”意指分别不存在于天然核酸或蛋白质中的核苷酸或多肽序

列。

[0056] 如本文所使用的“重组”意指特定核酸(DNA或RNA)为克隆、限制、聚合酶链反应(PCR)和/或连接步骤的各种组合的产物,所述步骤产生具有可与天然系统中发现的内源核酸区别开的结构编码或非编码序列的构建体。编码多肽的DNA序列可由cDNA片段或由一系列合成寡核苷酸组装以提供能够由包含在细胞中或无细胞转录和翻译系统中的重组转录单元表达的合成核酸。

[0057] 术语“重组表达载体”或“DNA构建体”在本文中可互换使用,是指包含载体和至少一个插入物的DNA分子。通常出于表达和/或繁殖插入物的目的或出于构建其他重组核苷酸序列而产生重组表达载体。插入物可以或可以不可操作地连接至启动子序列并且可以或可以不可操作地连接至DNA调节序列。

[0058] 如本文所用,术语“亲和力”是指两种剂(例如,抗体和抗原)的可逆结合的平衡常数并且以解离常数(K_D)表示。如本文所用,术语“亲合力”是指在稀释后,两种或更多种剂的复合物对于解离的抗性。

[0059] 本文使用术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等一般意指获得期望的药理作用和/或生理作用。就完全或部分预防疾病或其症状而言,所述效果可以是预防性的,并且/或者就部分或完全治愈疾病和/或可归因于所述疾病的副作用而言,所述效果可以是治疗性的。如本文所用,“治疗”涵盖哺乳动物的疾病或症状的任何治疗,并且包括:(a)预防疾病或症状在可能易于获得所述疾病或症状但尚未诊断为患有所述疾病或症状的受试者体内发生;(b)抑制疾病或症状,即阻止其发展;和/或(c)减轻疾病,即引起疾病消退。可在疾病或损伤发作之前、期间或之后施用治疗剂。对其中治疗使患者的不期望临床症状稳定或减少的正在进行的疾病的治疗为特别感兴趣的。此种治疗期望在受影响组织功能完全失去之前进行。本发明疗法将期望在疾病的症状阶段过程中施用,并且在一些情况下在疾病的症状阶段之后施用。

[0060] 术语“个体”、“受试者”、“宿主”和“患者”在本文中可互换使用,并且是指期望诊断、治疗或疗法的任何哺乳动物受试者。哺乳动物包括例如人类、非人灵长类动物、啮齿类动物(例如,大鼠;小鼠)、兔类动物(例如,兔)、有蹄类动物(例如,牛、绵羊、猪、马、山羊等)等。

[0061] 除非另有说明,否则术语“基本上”旨在涵盖“完全”和“大部分但不完全”。例如,“基本上不诱导细胞裂解”的Ig Fc是指根本不诱导细胞裂解或大部分但不完全不诱导细胞裂解的Ig Fc。

[0062] 如本文所用,与量结合使用的术语“约”表示所述量可以变化10%。例如,“约100”是指90-110的量。当在范围的上下文中使用约的情况下,参考所述范围的较低量使用的“约”意指所述较低量包括比所述范围的较低量低10%的量,并且参考所述范围的较高量使用的“约”意指所述较高量包括比所述范围的较高量高10%的量。例如,约100至约1000意指范围从90延伸至1100。

[0063] 术语“纯化”、“分离”等是指从含有不期望的物质(例如污染物)的溶液中去除期望的物质(例如,TMP),或者从含有期望物质的溶液中去除不期望的物质,从而基本上只留下期望的物质。在一些情况下,纯化的物质可以基本上不含其他物质,例如污染物。

[0064] 应理解,本公开不限制于所描述的特定实施方案,当然因而可以发生变化。还应理

解,本文所使用的术语只是用于描述特定实施方案的目的,并且不意图是限制性的,因为所附权利要求书中描述的本公开的范围将仅受所附权利要求书限制。

[0065] 在提供值的范围的情况下,应理解在那个范围的上限与下限之间的每个中介值(intervening value)(除非上下文另外清楚地指出,否则直至下限的单位的十分之一)以及那个陈述的范围内的任何其他陈述值或中介值都涵盖在本公开内。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在较小范围中,并且也涵盖在本公开内,属于陈述的范围内的任何明确排除的极限。当陈述的范围包括一个或两个极限时,排除那些包括的极限中的任一个或两个的范围也包括在本公开中。

[0066] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然在实践或检测本公开时也可以使用与本文中描述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料,但是现在描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物都以引用的方式并入本文,以结合所引用的出版物公开并描述方法和/或材料。

[0067] 必须指出,如在本文和所附权利要求中所用,单数形式“一个(a)/一种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指出。因此,例如,对“免疫调节多肽”的提及包括多个此类免疫调节多肽,并且对“所述Treg”的提及包括提及本领域的技术人员已知的一种或多种Treg及其等效物等。还应当注意的是,权利要求可以被起草为排除任何任选的要素或包括在共享共同通用或特定特征、属性或活性的要素列表或其他叙述中的任何要素。因此,这种陈述意图充当结合权利要求要素的叙述来使用诸如“仅仅”、“仅”等排他性术语或使用“否定”限制的前提基础。

[0068] 应理解,出于清晰目的而在分开的实施方案的上下文中所描述的本公开的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反,出于简明的在单个实施方案的上下文中描述的本公开的各种特征也可分开地或以任何合适的子组合来提供。属于本公开的实施方案的所有组合确切地涵盖在本公开中并且在本文中公开如同每个和每一种组合均单独地和明确地公开一样。另外,各种实施方案及其要素的所有子组合也确切地涵盖在本公开中并且在本文中公开如同每个和每一种此类子组合均单独地和明确地在本文中公开一样。

[0069] 本文讨论的出版物单独提供,因为它们在本申请的提交日期之前公开。本文中的任何内容都不应解释为承认本公开由于先前的公开而无权早于这种出版物。另外,所提供的出版日期可能不同于实际的出版日期,实际的出版日期可能需要独立确认。本公开的标题仅是为了方便参考,并不限定、描述或限制本公开的范围或所附权利要求书的范围。

具体实施方式

[0070] 本公开提供了T细胞调节多肽(TMP),其包含自身免疫性疾病相关肽表位、MHC II类多肽、一个或多个任选的免疫调节多肽(“MOD”)、TGF-β多肽和掩蔽多肽(TGF-β多肽和掩蔽多肽一起构成“掩蔽的TGF-βMOD”)。本公开的TMP可用于调节T细胞的活性。因此,本公开提供了用于调节T细胞活性的组合物和方法,以及用于治疗患有自身免疫性疾病的个体的组合物和方法。在本文所述的任何实施方案中,在一些情况下,TMP不包括MOD;这种TMP可用于递送TGFβ。

[0071] T细胞调节多肽(“TMP”)

[0072] 本公开提供了TMP,其包含:i)当存在于本公开的TMP中时呈递能够被T细胞表面上的T细胞受体(TCR)结合的自身免疫性疾病相关表位的肽(在下文称为“AI肽”);ii)TGF-β多肽;iii)掩蔽多肽;iv)MHC II类多肽(即,MHC II类α链多肽和MHC II类β链多肽);以及v)任选地一个或多个MOD;其中TMP任选地包含一个或多个支架多肽(例如,一个或多个免疫球蛋白(Ig)Fc多肽),并且其中TMP任选地包含一个或多个独立选择的接头多肽(例如,其中所述一个或多个独立选择的接头多肽中的每一个位于上述多肽中的任意两个之间)。TMP可以是单链多肽、异源二聚体多肽以及此类单链和异源二聚体多肽的二聚体或多聚体的形式,并且示例性构型在下文讨论。

[0073] 此外,尽管本公开的TMP可包含一个或多个掩蔽的TGF-βMOD和一个或多个额外的MOD,诸如野生型或变体IL-2、PD-L1和/或4-1BBL MOD(如上所述),但如果期望,本公开的TMP可以仅包含一个或多个掩蔽的TGF-βMOD。即,一个或多个额外的MOD,诸如野生型或变体IL-2、PD-L1和/或4-1BBL MOD,不需要包括在本公开的TMP中。因此,在下文的讨论中,应当理解,除了一个或多个掩蔽的TGF-βMOD之外,还存在一个或多个MOD是任选的。

[0074] 示例性TMP结构的简要概述

[0075] A)在一些情况下,本公开的TMP包含异源二聚体,所述异源二聚体包含具有种间结合序列的支架多肽(例如,Ig Fc),其中所述异源二聚体包含:a)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽以及iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;以及b)第二多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽以及iv)第二支架多肽,其包含第一多肽的种间结合序列的对应物种间结合序列,其中种间结合序列和对应物种间结合序列在异源二聚体内彼此相互作用;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽,并且其中第一和/或第二多肽包含掩蔽多肽,并且其中第一和/或第二多肽任选地包含一个或多个MOD;并且其中TMP任选地包含一个或多个独立选择的接头多肽。此类TMP的实例示意性地描绘于图1A至图1D。在一些情况下,如图1E至图1H中示意性地描绘,第一和第二多肽通过例如MHC II类β多肽与MHC II类α多肽之间的二硫键连接。

[0076] B)在一些情况下,本公开的TMP包含一个或多个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:a)第一多肽链,其包含:i)AI肽;ii)第一MHC II类多肽;和b)第二多肽,其包含第二MHC II类多肽,其中第一和/或第二多肽任选地包含一个或多个MOD,其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽;其中TMP任选地包括一个或多个独立选择的接头多肽,并且其中第一或第二多肽链包含Ig Fc多肽。本公开的TMP可以是包含两个此类异源二聚体的同源二聚体,其中异源二聚体中的一个的Ig Fc多肽与另一个异源二聚体的Ig Fc多肽通过二硫键连接。此类TMP的实例示意性地描绘于图2A至图2D。

[0077] C)在一些情况下,本公开的TMP是单链多肽;即,单一多肽链包含:i)AI肽;ii)MHC II类多肽(例如,MHC II类β多肽和MHC II类α多肽);iii)任选地一个或多个MOD;iv)TGF-β多肽;v)掩蔽多肽;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽,以及任选地Ig Fc多肽。此类TMP的实例示意性地描绘于图3A至图3D。本公开的TMP可以是包含此类单链多肽的两个拷贝的同源二聚体,其中单链多肽包含Ig Fc多肽,并且其中两个单链多肽中的一个的Ig Fc多肽与两个单链多肽中的另一个的Ig Fc多肽通过二硫键连接。或者,TMP可以包含两个不同单链TMP的异源二聚体,所述异源二聚体通过包含下文讨论的种间结合序列的多肽连接。

[0078] 前述构型在下文中更详细地讨论。本文对MHC II类α多肽的提及可包括II类MHCα链的α1和α2结构域两者,并且本文对MHC II类β多肽的提及可包括II类MHCβ链的β1和β2结构域两者,这四个结构域代表了表位肽呈递所需的全部或大部分细胞外II类蛋白。

[0079] A)包含种间结合序列的异源二聚体TMP

[0080] 在一些情况下,本公开的TMP包含异源二聚体,所述异源二聚体包含具有种间结合序列的支架多肽(例如,Ig Fc多肽),其中所述异源二聚体包含:a)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;以及iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;以及b)第二多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;以及iv)第二支架多肽,其包含第一多肽的种间结合序列的对应物种间结合序列,其中种间结合序列和对应物种间结合序列在异源二聚体内彼此相互作用;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽,并且其中第一和/或第二多肽包含掩蔽多肽,并且其中第一和/或第二多肽任选地包含一个或多个MOD。TMP任选地包含一个或多个独立选择的接头多肽。此类TMP的非限制性实例示意性地描绘于图1A至图1D。尽管图1A至图1D将支架多肽图示为杵臼结构(Knob-in-Hole)(“KiH”)Fc多肽,但应当理解,可以使用具有种间结合序列的其他支架多肽。

[0081] 组分排列

[0082] 这种TMP的组分可以以多种方式排列。在一些情况下,TMP包含至少一个异源二聚体,其中所述异源二聚体包含:a)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;以及v)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)第二支架多肽,其包含第一多肽的种间结合序列的对应物种间结合序列,其中种间结合序列和对应物种间结合序列在异源二聚体内彼此相互作用;以及v)掩蔽多肽;其中第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD。在一些情况下,一个或多个MOD和TGF-β多肽位于同一多肽上。在一些情况下,一个或多个MOD和掩蔽多肽位于同一多肽上。在一些情况下,种间结合序列和对应物种间结合序列包含KiH序列。

[0083] 在一些情况下,TMP包含至少一个异源二聚体,其中所述异源二聚体包含:a)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;v)掩蔽多肽;以及vi)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;以及iv)第二支架多肽,其包含第一多肽的种间结合序列的对应物种间结合序列,其中种间结合序列和对应物种间结合序列在异源二聚体内彼此相互作用;其中第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD。在一些情况下,一个或多个MOD位于第一多肽上。在一些情况下,一个或多个MOD位于第二多肽上。在一些情况下,种间结合序列和对应物种间结合序列包含KiH序列。

[0084] TMP组分的各种排列的进一步实例示意性地描述于图1A至图1D。在图1A至图1D中,支架多肽为KiH Ig Fc多肽,并且掩蔽多肽被称为“掩蔽”。例如,如图1A示意性地描绘,在一些情况下,TMP是异源二聚体,其包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)第一Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列);以及v)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)第二Ig Fc,其包含种间结合序列(图

示为KiH序列);v)掩蔽多肽;以及vi)一个或多个MOD,其中第一Ig Fc多肽与第二Ig Fc多肽二聚化,并且其中TMP在TMP的任意两个组分(任意两个相邻组分)之间包含任选的肽接头。

[0085] 作为另一个实例,如图1B示意性地描绘,在一些情况下,TMP是异源二聚体,其包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)第一Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列);v)掩蔽多肽;以及vi)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)第二Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列);以及v)一个或多个MOD,其中第一Ig Fc多肽与第二Ig Fc多肽二聚化,并且其中TMP在TMP的任意两个组分(任意两个相邻组分)之间包含任选的肽接头。

[0086] 作为另一个实例,如图1C示意性地描绘,在一些情况下,TMP是异源二聚体,其包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)第一Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列);以及v)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)一个或多个MOD;v)第二Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列);以及vi)掩蔽多肽,其中第一Ig Fc多肽与第二Ig Fc多肽二聚化,并且其中TMP在TMP的任意两个组分(任意两个相邻组分)之间包含任选的肽接头。

[0087] 作为另一个实例,如图1D示意性地描绘,在一些情况下,TMP是异源二聚体,其包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)第一Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列);v)掩蔽多肽;以及vi)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)一个或多个MOD;以及v)第二Ig Fc,其包含种间结合序列(图示为KiH序列),其中第一Ig Fc多肽与第二Ig Fc多肽二聚化,并且其中TMP在TMP的任意两个组分(任意两个相邻组分)之间包含任选的肽接头。

[0088] 在一些情况下,如图1E至图1H示意性地描绘,在一些情况下,MHC II类α链多肽和MHC II类β链多肽包含天然存在的MHC II类α链和MHC II类β链多肽中不存在的Cys残基,其中在Cys残基之间形成二硫键,从而通过二硫键将第一多肽连接至第二多肽。包含引入的Cys残基的合适MHC II类α链和MHC II类β链多肽在下文描述。此外,当支架蛋白是Ig Fc多肽时,可以在第一多肽中的Ig Fc多肽与第二多肽中的Ig Fc多肽之间形成一个或多个二硫键。此类二硫键示意性地描绘于图27。

[0089] 作为异源二聚体(包含具有种间结合序列的Ig Fc多肽)的示例性TMP的氨基酸序列描绘于:1)图28A和图28B;2)图31A和图31B;以及3)图32A和图32B。

[0090] 不含额外MOD的TMP

[0091] 如上所述,任何上述实施方案都可以在不含除了掩蔽TGF-βMOD之外的MOD的情况下提供。此类TMP的非限制性实例描绘于:1)图29A至图29B;和2)图30A至图30B。当与TMP中存在的MHC II类多肽复合时,此类TMP可用于例如将TGFβ选择性递送至在其表面上表达对TMP中存在的肽具有特异性的TCR的T细胞。

[0092] 具有种间结合序列的支架多肽

[0093] 支架多肽尤其充当结构元件,提供TMP的其他组分在其上组织的框架。当掩蔽多肽和TGF-β多肽以反式定位(在TMP的不同多肽上)时,形成种间和非种间双链体(或更高级的

结构)的支架多肽可以保持掩蔽多肽与TGF-β多肽缔合。根据支架的性质,它还可以充当组织元件,在蛋白质折叠和二聚化或多聚化(例如,同源二聚化或异源二聚化)方面提供更高级的结构。支架还可以促进血清稳定性,特别是当它是Ig重链恒定区(例如,Ig Fc)的情况下。在一些情况下,合适的支架多肽是半衰期延长多肽。在一些情况下,与支架多肽具有不同非Ig序列的对照TMP相比,合适的支架多肽将TMP的体内半衰期(例如,血清半衰期)增加至少约10%、至少约15%、至少约25%、至少约50%、至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约25倍、至少约50倍、至少约100倍、或大于100倍。例如,在一些情况下,与Ig Fc多肽序列被接头(例如,相等序列长度的GGGS氨基酸重复;SEQ ID NO:234)替换的对照TMP相比,Ig Fc多肽序列(例如,包括种间Ig序列,诸如KiH序列对)增加了TMP的稳定性和/或体内半衰期(例如,血清半衰期)。体内半衰期的增加可以是至少约10%、至少约15%、至少约25%、至少约50%、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约25倍、至少约50倍、至少约100倍、或大于100倍。在TMP中采用Ig Fc多肽的情况下,Ig Fc可以含有阻止TMP二聚体自发形成的突变(参见,例如,Tianlei Ying等人,J.Biol.Chem.,287(23),第19399-19408页(2012年6月1日)),并且可以额外包括降低或基本上消除Ig多肽诱导细胞裂解的能力的突变(例如,下文讨论的LALA突变),例如,通过补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

[0094] 当TMP的支架多肽包含允许支架多肽与另一个支架多肽相互作用(特异性结合)的一个或多个氨基酸序列时,TMP可以形成同源二聚体。TMP还可以包含允许支架多肽与其他支架多肽相互作用(特异性结合),从而形成更高级结构的一个或多个氨基酸序列。形成更高级多聚体结构的序列允许形成更高级的TMP(例如,三聚体、四聚体、五聚体等)。例如,包含IgM Fc区的支架多肽允许形成五聚体(特别是当J链序列也表达时)或六聚体TMP。Petrušić等人,Med Hypotheses.77(6):959-61(2011)。

[0095] 以足够的亲和力彼此特异性结合或自身特异性结合的多种多肽可以用作TMP中的二聚化序列(参见,例如,美国专利公开号2003/0138440)。多肽可以具有相对紧凑的大小(例如,诸如小于约300、250、225、200、175、150、125、100、75或50个氨基酸)。二聚化/多聚化多肽包括但不限于:免疫球蛋白重链恒定区(Ig Fc)多肽(包含Ig的CH2-CH3区的多肽;参见例如);Fc KiH多肽;胶原凝素家族多肽(例如,ACRP30或ACRP30样蛋白),其含有由胶原重复Gly-Xaa-Yaa组成的胶原结构域;卷曲螺旋结构域(coiled-coil domain);亮氨酸-拉链结构域;Fos/Jun结合对;Ig重链区1(CH1)和轻链恒定区CL序列(CH1/CL对,诸如CH1序列与κ或λIg轻链恒定区序列的配对)。

[0096] 在一些情况下,支架多肽包含充当二聚化或多聚化序列的Ig重链恒定区(CH2-CH3)多肽序列(参见,例如,图21A至图21M)。在一些情况下,Ig多肽诱导细胞裂解的能力降低,例如通过补体依赖性细胞毒性(CDC)的和/或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的激活,并且因此可以包括降低或基本上消除Ig多肽诱导细胞裂解的能力的突变。在一些情况下,Ig Fc多肽包含与图21A至图21M中任一个描绘的Ig Fc多肽具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。此类Ig Fc多肽可以将TMP的多肽共价连接在一起,例如通过形成一个或两个链间二硫键。如下文所讨论的,可以引入额外的二硫键来稳定二聚体,特别是在采用一对种间Ig序列(诸如KiH多肽对)的情况下。

[0097] 在一个实施方案中,TMP的支架多肽包含与图2K中描绘的IgA Fc序列的至少150个连续氨基酸(至少175、至少200、至少225、至少250、至少275、至少300、至少325或至少350个连续氨基酸)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图2I中描绘的IgD Fc序列的至少150个连续氨基酸(至少175、至少200、至少225、至少250、至少275、至少300、至少325或至少350个连续氨基酸)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图21L中描绘的IgE Fc序列的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175或至少200个连续氨基酸)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图21A至图21F中任一个描绘的野生型IgG Fc多肽(诸如IgG1 Fc氨基酸序列)的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175或至少200个连续氨基酸)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图21G中描绘的IgG2 Fc多肽氨基酸序列的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175、至少200、至少225、至少250、至少275或至少300个)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图21H中描绘的IgG3 Fc氨基酸序列的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175、至少200或至少225个)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图21M中描绘的IgG4 Fc氨基酸序列的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175、至少200、至少225或至少250个)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,支架多肽包含与图21J中描绘的IgM Fc多肽序列的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175、至少200、至少225或至少250个)或全部氨基酸具有至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。上述支架多肽可以通过在与其铰链区相邻的半胱氨酸之间形成一个或两个链间二硫键而共价连接在一起。

[0098] 在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列与图21F中描绘的人IgG1 Fc多肽具有至少约70%(例如,至少约80%、90%、95%、98%、99%或100%)氨基酸序列同一性,并且包含用丙氨酸取代N297的取代(N297A取代,或图21F中编号的N77)。在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21A中描绘的氨基酸序列(人IgG1 Fc),不同之处在于N297(图21A中描绘的氨基酸序列的N77)被除天冬酰胺外的氨基酸取代。N297处的取代导致碳水化合物修饰的去除,并且产生与野生型蛋白相比补体组分1q(“C1q”)结合减少的抗体序列,因此减少补体依赖性细胞毒性。

[0099] 在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21A中描绘的氨基酸序列(人IgG1 Fc),不同之处在于L234(图21A中描绘的氨基酸序列的L14)被除亮氨酸外的氨基酸取代。IgG的L234和下部铰链区的其他氨基酸(例如,氨基酸234-LLGGPS-239(SEQ ID NO:172),其对应于图21A的氨基酸14-19)涉及与Fcλ受体(FcλR)的结合,因此该位置处的突

变减少与受体的结合(相对于野生型蛋白)。在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21A中描绘的氨基酸序列(人IgG1 Fc),不同之处在于L235(图21A中描绘的氨基酸序列的L15)被除亮氨酸外的氨基酸取代。在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21A中描绘的氨基酸序列(例如,野生型人IgG1序列),其具有L234A和L235A("LALA")取代(对应于图2D中描绘的野生型氨基酸序列的位置14和15的位置;参见,例如,SEQ ID NO:75)。参见图21B。这两个突变将降低或基本上消除IgG1 Fc诱导细胞裂解的能力,例如通过补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的激活。

[0100] 在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21A中描绘的氨基酸序列(人IgG1 Fc),其P331(图21A中描绘的氨基酸序列的P111)被除脯氨酸外的氨基酸取代;在一些情况下,取代是P331S取代。P331处的取代(如N297处的取代)导致相对于野生型蛋白而言与C1q的结合减少,从而减少补体依赖性细胞毒性。D270、K322和/或P329(对应于图21A的D50、K122和P119)的取代,例如被丙氨酸取代,可以单独利用或代替P331取代以减少与C1q的结合。如上所述,在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列是IgG1 Fc多肽,其包含L234A和/或L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14和/或L15处的亮氨酸被丙氨酸取代)。参见图21B。在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21A中描绘的氨基酸序列(野生型人IgG1 Fc),不同之处在于L234和/或L235(图21A中描绘的氨基酸序列的L14和/或L15)被除亮氨酸外的氨基酸取代,并且P331(图2D中描绘的氨基酸序列的P111)被除脯氨酸外的氨基酸取代。在一些情况下,TMP中存在的支架多肽的二聚化序列包含图21E中描绘的"三重突变体"氨基酸序列(人IgG1 Fc),其包含L234F、L235E和P331S取代(对应于图21E中描绘的氨基酸序列的氨基酸位置14、15和111)。

[0101] 如上所述,异源二聚体TMP的每条多肽链的Ig Fc多肽可包含种间二聚化序列,例如允许两条链选择性地二聚化的KiH序列。种间结合序列有利于与其同源多肽序列(即,种间序列及其对应物种间序列)形成异源二聚体,特别是基于Ig Fc序列变体的异源二聚体。此类种间多肽序列包括KiH和促进形成一个或多个二硫键的KiH序列。例如,一个种间结合对包含IgG1的CH3结构域界面中的T366Y和Y407T突变体对,或其他免疫球蛋白的对应残基。参见Ridgway等人,Protein Engineering 9:7,617-621(1996)。第二种间结合对涉及通过T366W取代形成杵,以及通过互补Ig Fc序列上的三重取代T366S、L368A和Y407V形成臼。参见Xu等人mAbs 7:1,231-242(2015)。另一个种间结合对具有:第一Fc多肽,其具有Y349C、T366S、L368A和Y407V取代;以及第二Ig Fc多肽,其具有S354C和T366W取代(可以在Y349C与S354C之间形成二硫键)。参见,例如,Brinkmann和Konthermann,mAbs 9:2,182-212(2015)。具有或不具有KiH修饰的Ig Fc多肽序列可以通过在Ig Fc多肽之间形成二硫键(例如,铰链区二硫键)来稳定。

[0102] 下表1总结了若干种基于免疫球蛋白序列的种间结合序列,并交叉引用了它们出现在图21A中列出的以括号"{}"示出的野生型IgG1序列中的氨基酸位置的编号。在图21A中:i)铰链:氨基酸1-10;ii)CH2:氨基酸11-120;iii)CH3:氨基酸121-227;iv)Fc氨基酸11-227。

[0103] 表1.种间免疫球蛋白序列及其同源对应物种间序列

[0104]

种间对名称	第一种间多肽序列中的取代	第二(对应物)种间多肽序列中的取代	注释
KiH	T366W {T146W}	T366S/L368A/Y407V {T146S/L148A/Y187V}	疏水/空间互补性
KiHs-s	T366W/S354C* {T146W/S134C*}	T366S/L368A/Y407V/Y349C {T146S/L148A/Y187V/Y129C}	KiH + CH3 结构域间 S-S 键
HA-TF	S364H/F405A {S144H/F185A}	Y349T/T394F {Y129T/T174F}	疏水/空间互补性
ZW1	T350V/L351Y/F405A/Y407V {T130V/L131Y/F185A/Y187V}	T350V/T366L/K392L/T394W {T130V/T146L/K172L/T174W}	疏水/空间互补性
7.8.60	K360D/D399M/Y407A {K140D/D179M/Y187A}	E345R/Q347R/T366V/K409V {E125R/Q127R/T146V/K189V}	疏水/空间互补性 + 静电互补性
DD-KK	K409D/K392D {K189D/K172D}	D399K/E356K {D179K/E136K}	静电互补性
EW-RVT	K360E/K409W {K140E/K189W}	Q347R/D399V/F405T {Q127R/D179V/F185T}	疏水/空间互补性和长程静电相互作用
EW-RVT$_{s-s}$	K360E/K409W/Y349C* {K140E/K189W/Y129C*}	Q347R/D399V/F405T/S354C {Q127R/D179V/F185T/S134C}	EW-RVT + CH3 结构域间 S-S 键
A107	K370E/K409W {K150E/K189W}	E357N/D399V/F405T {E137N/D179V/F185T}	疏水/空间互补性 + 氢键合互补性

[0105] 表1由Ha等人,Frontiers in Immunol.7:1-16(2016)修改。

[0106] *氨基酸形成稳定的二硫键。

[0107] 除了表1中的种间序列对之外,Ig Fc多肽还可包括种间“SEED”序列,其具有衍生自种间序列的IgG1 CH3结构域中的IgA的45个残基,以及衍生自对应物种间序列的IgA CH3中的IgG1的57个残基。参见Ha等人,Frontiers in Immunol.7:1-16(2016)。

[0108] TMP中存在的Ig Fc多肽可以包含种间结合序列或其对应物种间结合序列,其选自由以下组成的组:杵臼结构(KiH);二硫键稳定的杵臼结构(KiHs-s);HA-TF;ZW-1;7.8.60;DD-KK;EW-RVT;EW-RVTs-s;A107;或SEED序列。

[0109] TMP可以包含有包含T146W KiH序列取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体多肽包含具有T146W、L148A和Y187V KiH序列取代的Ig Fc多肽,其中所述Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80%、至少90%、至少95%或至少97%序列同一性的氨基酸序列。Ig Fc多肽之一或两者任选地包含以下一个或多个位置处的取代:L234和L235(例如,

L234A/L235A“LALA”或L234F/L235E);N297(例如,N297A);P331(例如,P331S);L351(例如,L351K);T366(例如,T366S);P395(例如,P395V);F405(例如,F405R);Y407(例如,Y407A);和K409(例如,K409Y)。这些取代出现在:图21A的野生型IgG1序列中的L14和L15(例如,L14A/L15A“LALA”或L14F/L15E);N77(例如,N77A);P111(例如,P111S)L131(例如,L131K);T146(例如,T146S);P175(例如,P175V);F185(例如,F185R);Y187(例如,Y187A);和K189(例如,K189Y)。

[0110] 在一些情况下,TMP包含有包含T146W KiH序列取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T146S、L148A和Y187V KiH序列取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80%、至少90%、至少95%或至少97%序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0111] 在一些情况下,TMP包含有包含T146W和S134C KiHs-s取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T146S、L148A、Y187V和Y129C KiHs-s取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80%、至少90%、至少95%或至少97%序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0112] 在一些情况下,TMP包含有包含S144H和F185A HA-TF取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含Y129T和T174F HA-TF取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80%、至少90%、至少95%或至少97%序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0113] 在一些情况下,TMP包含有包含T130V、L131Y、F185A和Y187V ZW1取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T130V、T146L、K172L和T174W ZW1取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80%、至少90%、至少95%或至少97%序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽序列之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0114] 在一些情况下,TMP包含有包含K140D、D179M和Y187A 7.8.60取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T130V E125R、Q127R、T146V和K189V 7.8.60取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80%、至少90%、至少95%或至少97%序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽序列之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0115] 在一些情况下,TMP包含有包含K189D和K172D DD-KK取代的Ig Fc多肽,并且其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含具有T130V D179K和E136K DD-KK取代的IgG1序列,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、

200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80％、至少90％、至少95％或至少97％序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0116] 在一些情况下,TMP包含有包含K140E和K189W EW-RVT取代的Ig Fc多肽,其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T130V Q127R、D179V和F185T EW-RVT取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80％、至少90％、至少95％或至少97％序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A;对应于图21A中描绘的氨基酸序列的L14和L15)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0117] 在一些情况下,TMP包含有包含K140E、K189W和Y129C EW-RVTs-s取代的Ig Fc多肽,其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T130V Q127R、D179V、F185T和S134C EW-RVTs-s取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80％、至少90％、至少95％或至少97％序列同一性的氨基酸序列。Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A;对应于图21A中描绘的氨基酸序列的L14和L15)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0118] 在一些情况下,TMP包含有包含K150E和K189W A107取代的Ig Fc多肽,其对应物种间结合配偶体Ig Fc多肽包含T130V E137N、D179V和F185T A107取代,其中Ig Fc多肽包含与图21A的野生型IgG1的至少100个(例如,至少125、150、170、180、190、200、210、220或全部227个)连续氨基酸具有至少80％、至少90％、至少95％或至少97％序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽之一或两者可包含额外的取代,诸如L14和/或L15取代(例如,“LALA”取代L234A和L235A)和/或N77(N297,例如,N297A或N297G)。

[0119] 作为一个非限制性实例,在一些情况下:a)TMP的第一多肽包含Ig Fc多肽(在图28A中称为“IgG Fc(LALA)KiH A链(S354C;T366W)”),其包含与以下氨基酸序列具有至少90％、至少95％或至少98％序列同一性的氨基酸序列:

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**REEMTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:173),其中氨基酸14是Leu,氨基酸15是Leu,氨基酸134是Cys,并且氨基酸146是Trp。

[0120] 并且b)TMP的第二多肽包含Ig Fc多肽(在图28B中称为“IgG Fc(LALA)KiH B链(Y349C、T366S、L368A、Y407V)”),其包含与以下氨基酸序列具有至少90％、至少95％或至少98％序列同一性的氨基酸序列:

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQV**C**TLPPSREEMTKNQVSL**SCA**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:174),其中氨基酸14是Leu,氨基酸15是Leu,氨基酸129是Cys,氨基酸146是Ser,氨基酸148是Ala,并且氨基酸187是Val。

[0121] 在一些情况下,a)TMP的第一多肽包含Ig Fc多肽(在图28A中被称为“IgG Fc(LALA)KiH A链(S354C;T366W)”),具有以下氨基酸序列:
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPP**C**REEMTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:173);并且b)TMP的第二多肽包含Ig Fc多肽(在图28B中称为“IgG Fc(LALA)KiH B链(Y349C、T366S、L368A、Y407V)”),其具有以下氨基酸序列:
DKTHTCPPCP
APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**REEMTKNQ
VSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ
ID NO:173)。

[0122] B)包含二硫键的异源二聚体TMP

[0123] 在一些情况下,本公开的TMP包含一个或多个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:a)第一多肽链,其包含:i)AI肽和第一MHC II类多肽;和b)第二多肽,其包含第二MHC II类多肽,其中第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD,其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽;其中TMP任选地包括一个或多个独立选择的接头多肽,并且其中第一或第二多肽链包含Ig Fc多肽。在一些情况下,第一多肽包含TGF-β多肽并且第二多肽包含掩蔽多肽。在一些情况下,第一多肽包含掩蔽多肽并且第二多肽包含TGF-β多肽。在一些情况下,第一多肽包含TGF-β多肽和掩蔽多肽,并且第二多肽不包含TGF-β多肽或掩蔽多肽。在一些情况下,第一多肽不包含TGF-β多肽或掩蔽多肽,并且第二多肽包含TGF-β多肽和掩蔽多肽。本公开的TMP可以是包含两个此类异源二聚体的同源二聚体,其中异源二聚体中的一个的Ig Fc多肽与另一个异源二聚体的Ig Fc多肽通过二硫键连接。此类TMP的非限制性实例示意性地描绘于图2A至图2D。TMP可包含两个通过二硫键连接的异源

二聚体。当两个异源二聚体都包括Ig Fc多肽时,二硫键将在各自的Ig Fc多肽之间自发形成,以将两个异源二聚体彼此共价连接。或者,本公开的TMP可以是包含两个此类异源二聚体的异源二聚体,其中使用如上所述的种间结合序列将异源二聚体中的一个的Ig Fc多肽与另一个异源二聚体的Ig Fc多肽通过二硫键连接。

[0124] 组分排列

[0125] 在一些情况下,TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:a)第一多肽,其包含:i)AI肽;以及ii)第一MHC II类多肽;以及iii)任选地接头,其将AI肽连接至第一MHC II类多肽;以及b)第二多肽,其包含第二MHC II类多肽,其中第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD,其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽,并且任选地其中异源二聚体的第一多肽和第二多肽经由至少一个二硫键彼此共价连接。

[0126] 在一些情况下,TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:a)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类α链多肽或MHC II类β链多肽;iii)任选地接头,其将AI肽连接至第一MHC II类多肽;以及b)第二多肽,其包含i)如果第一多肽包含MHC II类β链多肽,则MHC II类α链多肽,或ii)如果第一多肽包含MHC II类α链多肽,则MHC II类β链多肽,其中:i)第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD;ii)第一或第二多肽包含TGF-β多肽;以及iii)第一或第二多肽包含掩蔽多肽;任选地,其中异源二聚体的第一多肽和第二多肽经由至少一个二硫键彼此共价连接;并且任选地,其中TMP任选地包含一个或多个独立选择的接头多肽(例如,其中一个或多个独立选择的接头多肽中的每一个位于前述多肽中的任意两个之间)。

[0127] 作为第一个非限制性实例,在一些情况下,TMP包含:a1)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;以及b1)第二多肽,其包含:i)MHC II类α多肽;ii)TGF-β多肽;iii)掩蔽多肽;iv)一个或多个MOD;以及v)Ig Fc多肽。在一些情况下,第一多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接,并且在一些情况下,第二多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0128] 作为第二个非限制性实例,在一些情况下,TMP包含:a2)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;以及iii)TGF-β多肽或掩蔽多肽,以及b2)第二多肽,其包含:i)MHC II类α多肽;ii)如果第一多肽包含TGF-β多肽,则掩蔽多肽,或者如果第一多肽包含掩蔽多肽,则TGF-β多肽;iii)一个或多个MOD;以及iv)Ig Fc多肽。在一些情况下,第一多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接,并且在一些情况下,第二多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0129] 作为第三个非限制性实例,在一些情况下,TMP包含:a3)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)TGF-β多肽或掩蔽多肽;以及iv)Ig Fc多肽,以及b3)第二多肽,其包含:i)MHC II类α多肽;ii)如果第一多肽包含TGF-β多肽,则掩蔽多肽,或者如果第一多肽包含掩蔽多肽,则TGF-β多肽;iii)一个或多个MOD。在一些情况下,第一多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接,并且在一些情况下,第二多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0130] 作为第四个非限制性实例,在一些情况下,TMP包含:a4)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)TGF-β多肽或掩蔽多肽;以及iv)一个或多个MOD,以及b4)第二

多肽,其包含:i)MHC II类α多肽;ii)如果第一多肽包含TGF-β多肽,则掩蔽多肽,或者如果第一多肽包含掩蔽多肽,则TGF-β多肽;iii)Ig Fc多肽。在一些情况下,第一多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接,并且在一些情况下,第二多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0131] 作为第五个非限制性实例,在一些情况下,TMP包含:a5)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)TGF-β多肽或掩蔽多肽;以及iv)一个或多个MOD;以及v)Ig Fc多肽;以及b5)第二多肽,其包含:i)MHC II类α多肽;以及ii)如果第一多肽包含TGF-β多肽,则掩蔽多肽,或者如果第一多肽包含掩蔽多肽,则TGF-β多肽。在一些情况下,第一多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接,并且在一些情况下,第二多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0132] 作为第六个非限制性实例,在一些情况下,TMP包含:a6)第一多肽,其包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)TGF-β多肽;iv)掩蔽多肽;v)一个或多个MOD;以及vi)Ig Fc多肽;以及b6)第二多肽,其包含MHC II类α多肽。在一些情况下,第一多肽的组分通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0133] 在一些情况下,如图2A示意性地描绘,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)掩蔽多肽;以及iv)Ig Fc多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链多肽;ii)TGF-β多肽;以及iii)一个或多个MOD,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0134] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)TGF-β多肽;以及iv)Ig Fc多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链多肽;ii)掩蔽多肽;以及iii)一个或多个MOD,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0135] 在一些情况下,如图2B示意性地描绘,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)掩蔽多肽;iv)Ig Fc多肽;以及v)一个或多个MOD;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链多肽;ii)TGF-β多肽,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0136] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)TGF-β多肽;iv)Ig Fc多肽;以及v)一个或多个MOD;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链多肽;ii)掩蔽多肽,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0137] 在一些情况下,如图2C示意性地描绘,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)掩蔽多肽;以及iv)Ig Fc多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)MHC II类α链多肽;以及iii)

TGF-β多肽,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0138] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)TGF-β多肽;以及iv)Ig Fc多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)MHC II类α链多肽;以及iii)掩蔽多肽,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0139] 在一些情况下,如图2D示意性地描绘,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)掩蔽多肽;以及iv)TGF-β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)MHC II类α链多肽;以及iii)Ig Fc多肽,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0140] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)TGF-β多肽;以及iv)掩蔽多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)MHC II类α链多肽;以及iii)Ig Fc多肽,其中TMP任选地在任意两个组分之间包括一个或多个独立选择的接头多肽。第一和第二多肽通过二硫键彼此共价连接,例如,在MHC II类α和β链中的Cys残基之间形成的二硫键,如下所述。

[0141] 二硫键

[0142] 如上所述,TMP的异源二聚体的第一多肽和第二多肽经由至少一个二硫键彼此共价连接。例如,至少一个二硫键存在于:i)第一MHC II类多肽中存在的Cys与第二MHC II类多肽中存在的Cys之间;或ii)第一多肽中的肽接头中存在的Cys与第二多肽中存在的MHC II类多肽中存在的Cys之间;或iii)第二多肽中的肽接头中存在的Cys与第一多肽中存在的MHC II类多肽中存在的Cys之间;或iv)第一多肽中的接头中存在的Cys与第二多肽中的接头中存在的Cys之间。

[0143] 1)两个MHC II类多肽之间的二硫键

[0144] 如上所述,在一些情况下,TMP的异源二聚体的第一多肽包含第一MHC II类多肽,其包含导致Cys(“第一Cys”)的氨基酸取代;并且第二多肽包含第二MHC II类多肽,其包含导致Cys(“第二Cys”)的氨基酸取代;其中异源二聚体包含在第一Cys与第二Cys之间形成的二硫键。例如,在一些情况下,第一多肽包含MHC II类β多肽,其包含导致Cys(“第一Cys”)的氨基酸取代;并且第二多肽包含MHC II类α多肽,其包含导致Cys(“第二Cys”)的氨基酸取代;其中异源二聚体包含在第一Cys与第二Cys之间形成的二硫键。

[0145] 组分排列

[0146] 在一些情况下,例如,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;以及ii)第一MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第一Cys”)取代,第一多肽的组分任选地通过不包含Cys的接头连接;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)第二MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第二Cys”)取代;以及iii)任选地Ig Fc多肽,第二多肽的组分任选地通过一个或多个不包含Cys

的接头连接;其中第一多肽和第二多肽经由第一Cys与第二Cys之间的二硫键连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病(Addison's disease)相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征(Sjögren's syndrome)相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,第一MHC II类多肽是MHC II类β链多肽并且第二MHC II类多肽是MHC II类α链多肽。

[0147] 作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;以及ii)第一MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys("第一Cys")取代,第一多肽的组分任选地通过不包含Cys的接头连接;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)第二MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys("第二Cys")取代;ii)一个或多个MOD;以及iii)任选地Ig Fc多肽,第二多肽的组分任选地通过一个或多个不包含Cys的接头连接;其中第一多肽和第二多肽经由第一Cys与第二Cys之间的二硫键连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,第一MHC II类多肽是MHC II类β链多肽并且第二MHC II类多肽是MHC II类α链多肽。

[0148] 作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;以及ii)第一MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys("第一Cys")取代,第一多肽的组分任选地通过不包含Cys的接头连接;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)第二MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys("第二Cys")取代;ii)Ig Fc多肽;以及iii)一个或多个MOD,第二多肽的组分任选地通过不包含Cys的接头连接;其中第一多肽和第二多肽经由第一Cys与第二Cys之间的二硫键连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,第一MHC II类多肽是MHC II类β链多肽并且第二MHC II类多肽是MHC II类α链多肽。

[0149] 作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)AI肽;以及iii)第一MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys("第一Cys")取代,第一多肽的组分任选地通过一个或多个不包含Cys的接头连接;以

及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)第二MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第二Cys”)取代;以及ii)任选地Ig Fc多肽,其中当存在任选的Ig Fc时,第二多肽的组分任选地通过不包含Cys的接头连接;其中第一多肽和第二多肽经由第一Cys与第二Cys之间的二硫键连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,第一MHC II类多肽是MHC II类β链多肽并且第二MHC II类多肽是MHC II类α链多肽。

[0150] 作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)第一MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第一Cys”)取代,以及iii)一个或多个MOD,第一多肽的组分任选地通过一个或多个不包含Cys的接头连接;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)第二MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第二Cys”)取代;以及ii)任选地Ig Fc多肽,其中当存在任选的Ig Fc时,第二多肽的组分任选地通过不包含Cys的接头连接;其中第一多肽和第二多肽经由第一Cys与第二Cys之间的二硫键连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,第一MHC II类多肽是MHC II类β链多肽并且第二MHC II类多肽是MHC II类α链多肽。

[0151] Cys残基的位置

[0152] 如上所述,在一些情况下,TMP在一些情况下包含有包含第一多肽链的异源二聚体,所述第一多肽链包含:i)AI肽;以及ii)第一MHC II类多肽;以及b)第二多肽,其包含第二MHC II类多肽,其中第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD,其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽,并且其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,任选地其中第一和/或第二多肽包含Ig Fc多肽;其中第一MHC II类多肽包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第一Cys”)取代,并且第二MHC II类多肽包含氨基酸(除Cys外)被Cys(“第二Cys”)取代,其中第一多肽和第二多肽通过第一Cys与第二Cys之间形成的二硫键连接。

[0153] 第一MHC II类多肽可以是DRB MHC II类多肽,其包含与图5或图20A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且具有选自P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C和W153C的氨基酸取代。第二MHC II类多肽可以是DRA MHC II类多肽,其包含与图4或图19A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且具有选自E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、

I82C、T93C、N94C和S95C的氨基酸取代。

[0154] 作为一个实例,在一些情况下,第一MHC II类多肽是DRB MHC II类多肽,其包含选自由P5C、H33C、G151C和W153组成的组的残基处的取代,并且第二MHC II类多肽是DRA MHC II类多肽,其包含选自由P81C、I82C和D29C组成的组的残基处的取代。例如,MHC II类β链多肽可以包含与图5或图20A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中所述多肽包含选自由5、33、151和153组成的组的残基位置处的Cys;并且MHC II类α链多肽可以包含与图4或图19A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中所述多肽包含选自由81、82和29组成的组的残基位置处的Cys。

[0155] 作为另一个实例,二硫键可以在下表2中的特定Cys残基对之一之间形成:

[0156] 表2

[0157]

DRB MHC II类多肽取代	DRA MHC II类多肽取代
N19C	E3C
G20C	E3C
N19C	E4C
G20C	E4C
F7C	F12C
Q10C	F12C
G151C	G28C
D152C	G28C
W153C	G28C
G151C	D29C
D152C	D29C
W153C	D29C
F7C	T80C
P5C	T80C
H33C	T80C
P5C	P81C
H33C	P81C
F7C	P81C
H33C	I82C
F7C	I82C
P5C	I82C
Q156C	T93C
W153C	T93C
Q156C	N94C
N120C	N94C
Q156C	S95C

N120C	S95C

[0158] 例如,DRB MHC II类多肽可以包含与图5或图20A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且DRA MHC II类多肽可以包含与图4或图19A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中β链多肽和α链多肽通过Cys残基对之间形成的二硫键连接,所述Cys残基对选自由以下组成的组:β链多肽残基5和α链多肽残基81;β链多肽残基33和α链多肽残基81;β链多肽残基33和α链多肽残基82;β链多肽残基151和α链多肽残基29;和β链多肽残基153和α链多肽残基29。

[0159] 在一些情况下,TMP包含有包含P5C取代的DRB MHC II类多肽和包含P81C取代的DRA MHC II类多肽;其中TMP的第一多肽和第二多肽经由DRB MHC II类多肽中的残基5处的Cys与DRA MHC II类多肽中的残基81处的Cys之间的二硫键连接。在一些情况下,不包含Cys的接头任选地可以用于连接第一或第二多肽的组分。在一些情况下,TMP中存在的一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体、IL-2多肽或其变体、或FasL多肽或其变体。在一些情况下,TMP包含Ig Fc多肽,并且在一些情况下,IgFc多肽是人IgG1 Fc多肽,其任选地包含L234A和L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14A和L15A)。在一些情况下,DRB MHC II类多肽包含与图20B中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置5处的Cys。在一些情况下,DRA MHC II类多肽包含与图19J中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置81处的Cys。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0160] 在一些情况下,TMP包含有包含H33C取代的DRB MHC II类多肽和包含P81C取代的DRA MHC II类多肽;其中TMP的第一多肽和第二多肽经由DRB MHC II类多肽中的残基33处的Cys与DRA MHC II类多肽中的残基81处的Cys之间的二硫键连接。在一些情况下,不包含Cys的接头任选地可以用于连接第一或第二多肽的组分。在一些情况下,TMP中存在的一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体、IL-2多肽或其变体、或FasL多肽或其变体。在一些情况下,TMP包含Ig Fc多肽,并且在一些情况下,IgFc多肽是人IgG1 Fc多肽,其任选地包含L234A和L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14A和L15A)。在一些情况下,DRB MHC II类多肽包含与图20G中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置33处的Cys。在一些情况下,DRA MHC II类多肽包含与图19J中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置81处的Cys。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0161] 在一些情况下,TMP包含有包含H33C取代的DRB MHC II类多肽和包含I82C取代的DRA MHC II类多肽;其中TMP的第一多肽和第二多肽经由DRB MHC II类多肽中的残基33处的Cys与DRA MHC II类多肽中的残基81处的Cys之间的二硫键连接。在一些情况下,不包含

Cys的接头任选地可以用于连接第一或第二多肽的组分。在一些情况下,TMP中存在的一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体、IL-2多肽或其变体、或FasL多肽或其变体。在一些情况下,TMP包含Ig Fc多肽,并且在一些情况下,IgFc多肽是人IgG1 Fc多肽,其任选地包含L234A和L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14A和L15A)。在一些情况下,DRB MHC II类多肽包含与图20G中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置33处的Cys。在一些情况下,DRA MHC II类多肽包含与图19K中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置82处的Cys。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0162] 在一些情况下,TMP包含有包含G151C取代的DRB MHC II类多肽和包含D29C取代的DRA MHC II类多肽;其中TMP的第一多肽和第二多肽经由DRB MHC II类多肽中的残基33处的Cys与DRA MHC II类多肽中的残基81处的Cys之间的二硫键连接。在一些情况下,不包含Cys的接头任选地可以用于连接第一或第二多肽的组分。在一些情况下,TMP中存在的一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体、IL-2多肽或其变体、或FasL多肽或其变体。在一些情况下,TMP包含Ig Fc多肽,并且在一些情况下,IgFc多肽是人IgG1 Fc多肽,其任选地包含L234A和L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14A和L15A)。在一些情况下,DRB MHC II类多肽包含与图20H中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置151处的Cys。在一些情况下,DRA MHC II类多肽包含与图19F中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置29处的Cys。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0163] 在一些情况下,TMP包含有包含W153C取代的DRB MHC II类多肽和包含D29C取代的DRA MHC II类多肽;其中TMP的第一多肽和第二多肽经由DRB MHC II类多肽中的残基33处的Cys与DRA MHC II类多肽中的残基81处的Cys之间的二硫键连接。在一些情况下,不包含Cys的接头任选地可以用于连接第一或第二多肽的组分。在一些情况下,TMP中存在的一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体、IL-2多肽或其变体、或FasL多肽或其变体。在一些情况下,TMP包含Ig Fc多肽,并且在一些情况下,IgFc多肽是人IgG1 Fc多肽,其任选地包含L234A和L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14A和L15A)。在一些情况下,DRB MHC II类多肽包含与图20J中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置153处的Cys。在一些情况下,DRA MHC II类多肽包含与图19F中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含位置29处的Cys。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0164] 2)肽接头与MHC II类多肽之间的二硫键

[0165] 在一些情况下,TMP包含AI肽与MHC II类多肽之间的肽接头。当期望时,接头可包含可用于在异源二聚体中的两个多肽之间形成二硫键的Cys。

[0166] 组分排列

[0167] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)包含Cys的肽接头;iii)MHC II类β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含(任选地包括一个或多个不包含Cys的接头):i)一个或多个MOD;ii)MHC II类α链;以及(任选地)iii)Ig Fc多肽;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。包含Cys的肽接头可以包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。在任何上述实施方案中,在一些情况下,MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,MHC II类α链包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代,使得MHC II类α链中的Cys与第一多肽接头中的Cys形成二硫键。

[0168] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)包含Cys的肽接头;以及iii)MHC II类β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含(任选地包括一个或多个不包含Cys的接头):i)MHC II类α链;ii)一个或多个MOD;以及iii)Ig Fc多肽;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。包含Cys的肽接头可以包含例如选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。可以使用包含Cys的其他肽接头。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,MHC II类α链包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代,使得MHC II类α链中的Cys与接头中的Cys形成二硫键。

[0169] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)包含Cys的肽接头;以及iii)MHC II类β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含(任选地包括一个或多个不包含Cys的接头):i)MHC II类α链;以及ii)一个或多个MOD;其中第一或第二多肽包含Ig Fc多肽,其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。包含Cys的肽接头可以包含例如选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、

(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。可以使用包含Cys的其他肽接头。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,MHC II类α链包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代,使得MHC II类α链中的Cys与接头中的Cys形成二硫键。

[0170] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含i)一个或多个MOD;ii)AI肽;ii)包含Cys的肽接头;以及iii)MHC II类β多肽;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链;以及(任选地)ii)Ig Fc多肽,其任选地通过不包含Cys的接头连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。包含Cys的肽接头可以包含例如选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。可以使用包含Cys的其他肽接头。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,MHC II类α链包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代,使得MHC II类α链中的Cys与接头中的Cys形成二硫键。

[0171] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含i)AI肽;ii)包含Cys的肽接头;iii)MHC II类β多肽;以及iv)一个或多个MOD;以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链;以及(任选地)ii)Ig Fc多肽,其任选地通过不包含Cys的接头连接;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。包含Cys的肽接头可以包含例如选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。可以使用包含Cys的其他肽接头。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,MHC II类α链包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代,使得MHC II类α链中的Cys与接头中的Cys形成二硫键。

[0172] Cys残基的位置

[0173] 如上所述,在一些情况下,TMP包含有包含第一多肽链的异源二聚体,所述第一多肽链包含:i)AI肽;ii)包含Cys的肽接头;以及iii)第一MHC II类多肽;以及b)包含第二MHC II类多肽的第二多肽,其中第一和/或第二多肽包含一个或多个MOD,其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽,任选地其中第一或第二多肽包含Ig Fc多肽,其中第二MHC II类多肽包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代;并且其中第一和第二多肽经由肽接头中的Cys与第二MHC II类多肽中的取代提供的Cys之间的二硫键连接。

[0174] 例如,在一些情况下,肽接头可包含选自以下的氨基酸序列:(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182),其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10,n=2或3通常是有用的);第一MHC II类多肽是DRB MHC II类多肽;并且第二MHC II类多肽是DRA MHC II类多肽,其包含氨基酸(除Cys外)被Cys取代。

[0175] AI肽与DRB MHC II类多肽之间的含有Cys的接头以及DRA MHC II类多肽中可形成二硫键的Cys残基的具体实例在下表3中提供:

[0176] 表3

[0177]

AI肽与DRB MHC II类多肽之间的含有Cys的接头	DRA MHC II类多肽取代
(CGGGS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:178)	I72C
(GCGGS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:179)	I72C
(GGCGS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:180)	I72C
(GGGCS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:181)	I72C
(GGGGC)(GGGGS)n (SEQ ID NO:182)	I72C
(CGGGS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:178)	K75C
(GCGGS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:179)	K75C
(GGCGS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:180)	K75C
(GGGCS)(GGGGS)n (SEQ ID NO:181)	K75C
(GGGGC)(GGGGS)n (SEQ ID NO:182)	K75C

[0178] 在其中第一和第二MHC II类多肽分别为DRB和DRA多肽的一些情况下,DRB MHC II类多肽可以包含与图5或图20A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。DRA MHC II类多肽可以包含与图4或图19A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且可以包含例如位置72或位置75处的Cys。在任何上述实施方案中,n=0、1、2、3、4或更大,其中2或3通常用于产生15或20个氨基酸的总接头长度,尽管更长的长度也是可能的。在任何上述实施方案中,不包含Cys的接头任选地可以用于连接第一或第二多肽的其他组分。在一些情况下,Ig Fc多肽存在并且是人IgG1 Fc多肽,其任选地包含L234A和L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列的L14A和L15A)。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体、4-1BBL多肽或其变体、IL-2多肽或其变体、或FasL多肽或其变体。

[0179] 3)第一和第二多肽中的肽接头之间的二硫键

[0180] 在一些情况下,TMP包含第一多肽中的AI肽与MHC II类多肽之间的含有Cys的第一肽接头,以及第二多肽中的两个组分之间的含有Cys的第二肽接头。在此类情况下,含有Cys的第一和第二接头中的Cys残基可用于在异源二聚体中的两个多肽之间形成二硫键。

[0181] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)包含Cys的第一肽接头;以及iii)MHC II类β多肽(例如,DRB MHC II类多肽,其包含与图5或图20A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列);以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)一个或多个MOD;ii)MHC II类α链(例如,DRA MHC II类多肽,其包含与图4或图19A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列);以及(任选地)iii)Ig Fc多肽;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。第二多肽包含有包含Cys的第二肽接头,其中第二肽接头位于一个或多个MOD与MHC II类α链之间或位于MHC II类α链与Ig Fc(如果存在)之间。第二多肽任选地可以包括一个或多个不包含Cys的接头。包含Cys的肽接头可以包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0182] 在一些情况下,TMP包含:a)第一多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)包含Cys的第一肽接头;以及iii)MHC II类β多肽(例如,DRB MHC II类多肽,其包含与图5或图20A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列);以及b)第二多肽,其按从N末端至C末端的顺序包含:i)MHC II类α链(例如,DRA MHC II类多肽,其包含与图4或图19A中描绘的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列);ii)Ig Fc多肽;以及iii)一个或多个MOD;其中第一或第二多肽包含TGF-β多肽,并且其中第一或第二多肽包含掩蔽多肽。第二多肽包含有包含Cys的第二肽接头,其中第二肽接头位于MHC II类α链与Ig Fc之间或位于Ig Fc与一个或多个MOD之间。第二多肽任选地可以包括一个或多个不包含Cys的接头。包含Cys的肽接头可以包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自

由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。

[0183] C)单链TMP

[0184] 如上所述,在一些情况下,本公开的TMP是单链(单多肽链)TMP。单链TMP包含i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)一个或多个MOD;v)TGF-β多肽;以及vi)掩蔽多肽;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。本公开的单链TMP还可以包括Ig Fc多肽。单链TMP可以包含两个或更多个MOD,其中两个或更多个MOD可以具有相同的氨基酸序列或不同的氨基酸序列。单链TMP的非限制性实例示意性地描述于图3A至图3D。

[0185] 组分排列

[0186] 单链TMP的组分排列可以有所不同。作为第一个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)TGF-β多肽或掩蔽多肽;v)掩蔽多肽或TGF-β多肽;vi)Ig Fc多肽;以及vii)一个或多个MOD。单链TMP的组分可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0187] 作为第二个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)TGF-β多肽或掩蔽多肽;v)掩蔽多肽或TGF-β多肽;vi)一个或多个MOD;以及vii)Ig Fc多肽。第一多肽的组分可通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0188] 作为第三个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)一个或多个MOD;v)TGF-β多肽或掩蔽多肽;vi)掩蔽多肽或TGF-β多肽;以及vii)Ig Fc多肽。单链TMP的组分可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0189] 作为第四个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)一个或多个MOD;v)Ig Fc多肽;vi)TGF-β多肽或掩蔽多肽;以及vii)掩蔽多肽或TGF-β多肽。单链TMP的组分可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0190] 作为第五个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)Ig Fc多肽;v)一个或多个MOD;vi)TGF-β多肽或掩蔽多肽;以及vii)掩蔽多肽或TGF-β多肽。单链TMP的组分可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0191] 作为第六个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)一个或多个MOD;v)TGF-β多肽或掩蔽多肽;vi)掩蔽多肽或TGF-β多肽;以及vii)Ig Fc多肽。单链TMP的组分可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0192] 作为第七个非限制性实例,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β多肽;iii)MHC II类α多肽;iv)Ig Fc多肽;v)TGF-β多肽或掩蔽多肽;vi)掩蔽多肽或TGF-β多肽;以及vii)一个或多个MOD。单链TMP的组分可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0193] 在一些情况下,如图3A中示意性地描绘,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)掩蔽多肽;v)TGF-

β多肽;vi)Ig Fc多肽;以及vii)一个或多个MOD;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)TGF-β多肽;v)掩蔽多肽;vi)Ig Fc多肽;以及vii)一个或多个MOD;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,如图3B中示意性地描绘,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)一个或多个MOD;v)Ig Fc多肽;vi)掩蔽多肽;以及vii)TGF-β多肽;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)一个或多个MOD;v)Ig Fc多肽;vi)TGF-β多肽;以及vii)掩蔽多肽;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,如图3C中示意性地描绘,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)Ig Fc多肽;v)掩蔽多肽;vi)TGF-β多肽;以及vii)一个或多个MOD;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)Ig Fc多肽;v)TGF-β多肽;vi)掩蔽多肽;以及vii)一个或多个MOD;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,如图3D中示意性地描绘,在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)Ig Fc多肽;v)一个或多个MOD;vi)掩蔽多肽;以及vii)TGF-β多肽;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在一些情况下,单链TMP按从N末端至C末端的顺序包含:i)AI肽;ii)MHC II类β链多肽;iii)MHC II类α链多肽;iv)Ig Fc多肽;v)一个或多个MOD;vi)TGF-β多肽;以及vii)掩蔽多肽;以及任选地一个或多个独立选择的接头多肽。在上述实施方案中的任一个中,TMP可以包括单个MOD。在上述实施方案中的任一个中,TMP可以包括2个MOD拷贝;2个拷贝可以是串联的,或可以通过接头分开。在上述实施方案中的任一个中,TMP可以包括3个MOD拷贝;3个拷贝可以是串联的,或可以通过接头分开。

[0194] 在上述实施方案中的任一个中,TMP可以包含以下一项或多项之间的肽接头:i)AI肽与MHC II类β链多肽之间;ii)MHC II类β链多肽与MHC II类α链多肽之间;iii)MHC II类α链多肽与掩蔽多肽之间;iv)MHC II类α链多肽与MOD之间;v)MHC II类α链多肽与Ig Fc多肽之间;vi)掩蔽多肽与TGF-β多肽之间;vii)TGF-β多肽与Ig Fc多肽之间;viii)Ig Fc多肽与MOD之间;ix)MOD与Ig Fc多肽之间;或TMP的任何其他两个组分之间。示例性合适的接头包括(GGGGS)n(SEQ ID NO:183),其中n是1、2、3、4、5、6、7或8;AAAGG(SEQ ID NO:184)和GGSAAAGG(SEQ ID NO:175)。在任何上述实施方案中,在一些情况下,Ig Fc是IgGl Fc多肽或其变体。在任何上述实施方案中,在一些情况下,Ig Fc是IgG4 Fc多肽或其变体。在任何上述实施方案中,在一些情况下,一个或多个MOD是PD-L1多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是4-1BBL多肽或其变体,在一些情况下,一个或多个MOD是IL-2多肽或其变体,并且在一些情况下,一个或多个MOD是FasL多肽或其变体。在一些情况下,AI肽是选自由以下组成的组的肽:多发性硬化症相关肽、类风湿性关节炎相关肽、系统性红斑狼疮相关肽、艾迪生病相关肽、重症肌无力相关肽、干燥综合征相关肽和银屑病相关肽。在任何上述实施方案中,在一些情况下,TMP包括一个或多个链内二硫键。

[0195] 在一些情况下,单链TMP包含一个或多个链内二硫键,其中链内二硫键可以在以下之间形成:a)MHC II类α链多肽中存在的Cys与MHC II类β链多肽中存在的Cys之间;b)肽接

头中存在的Cys与MHC II类多肽之间。

[0196] TMP可包含两个相同单链TMP的同源二聚体。当单链TMP包含Ig Fc多肽时,同源二聚体可以包含在同源二聚体中存在的两个单链TMP中的每一个的Ig Fc多肽之间形成的一个或多个二硫键。或者,TMP可以包含两个不同单链TMP的异源二聚体,其包含具有如上所述的种间结合序列的多肽,例如包含KiH序列的Ig Fc多肽。

[0197] 同源二聚体和异源二聚体

[0198] 本公开提供了一种包含本公开的两种TMP的蛋白质。在一些情况下,蛋白质是包含两个TMP异源二聚体的同源二聚体。在一些情况下,蛋白质是包含两个单链TMP的同源二聚体。在一些情况下,蛋白质是包含两个TMP异源二聚体的异源二聚体。在一些情况下,蛋白质是包含两个单链TMP的异源二聚体。

[0199] 本公开提供了一种作为同源二聚体的蛋白质,其包含两个TMP异源二聚体,例如第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体,其中第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体是相同的(即,第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体的第一多肽具有相同的氨基酸序列;并且第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体的第二多肽具有相同的氨基酸序列)。第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体可以经由例如第一TMP异源二聚体中存在的Ig Fc多肽与第二TMP异源二聚体中存在的Ig Fc多肽之间的一个或多个二硫键彼此共价连接。

[0200] 本公开提供了一种作为异源二聚体的蛋白质,其包含两个TMP异源二聚体,例如第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体,其中第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体不相同(即,第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体的第一多肽具有不同的氨基酸序列;且/或第一TMP异源二聚体和第二TMP异源二聚体的第二多肽具有不同的氨基酸序列)。在一些情况下,第一和第二TMP异源二聚体的第一和第二多肽是相同的,除了MOD不同。例如,在一些情况下,第一TMP异源二聚体包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含IL-2多肽;并且第二TMP异源二聚体包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含一个或多个PD-L1多肽。作为另一个实例,在一些情况下,第一TMP异源二聚体包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含IL-2多肽;并且第二TMP异源二聚体包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含一个或多个4-1BBL多肽。

[0201] 本公开提供了一种作为同源二聚体的蛋白质,其包含两个单链TMP,例如第一单链TMP和第二单链TMP,其中第一单链TMP和第二单链TMP相同(具有相同的氨基酸序列)。第一单链TMP和第二单链TMP可以经由例如第一单链TMP中存在的Ig Fc多肽与第二单链TMP中存在的Ig Fc多肽之间的一个或多个二硫键彼此共价连接。

[0202] 本公开提供了一种作为异源二聚体的蛋白质,其包含两个单链TMP,例如第一单链TMP和第二单链TMP,其中第一单链TMP和第二单链TMP不相同(具有不同的氨基酸序列)。在此类情况下,两个单链TMP可以包含具有如上所述的种间结合序列的多肽,例如包含KiH序列的Ig Fc多肽。在一些情况下,第一和第二单链TMP的第一和第二多肽是相同的,除了MOD不同。例如,在一些情况下,第一单链TMP包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含IL-2多肽;并且第二单链TMP包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含一个或多个PD-L1多肽。作为另一个实例,在一些情况下,第一单链TMP包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含IL-2多肽;并且第二单链TMP包含一个或多个MOD,其中一个或多个MOD包含一个或多个4-1BBL多肽。第一单链TMP和第二单链TMP可以经由例如第一单链TMP中存在的Ig Fc多肽与

第二单链TMP中存在的Ig Fc多肽之间的一个或多个二硫键彼此共价连接。

[0203] 免疫调节多肽(“MOD”)

[0204] 适合包括在本公开的TMP中的MOD包括但不限于IL-2、CD7、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、PD-L1、PD-L2、4-1BBL、OX40L、Fas配体(FasL)、诱导型共刺激配体(ICOS-L)、细胞间粘附分子(ICAM)、CD30L、CD40、CD70、CD83、HLA-G、MICA、MICB、HVEM、淋巴毒素β受体、3/TR6、ILT3、ILT4和HVEM。在一些情况下,MOD选自IL-2多肽、4-1BBL多肽、ICOS-L多肽、OX-40L多肽、CD80多肽、CD86多肽、PD-L1多肽、FasL多肽和PD-L2多肽。在一些情况下,MOD选自IL-2多肽、PD-L1多肽、4-1BBL多肽和FasL多肽。

[0205] 还如上所述,MOD可以包含野生型氨基酸序列,或者可以包含相对于野生型氨基酸序列的一个或多个氨基酸取代。MOD可以仅包含全长MOD的细胞外部分。因此,例如,在一些情况下,MOD可以排除通常在天然存在的MOD中发现的信号肽、跨膜结构域和细胞内结构域中的一种或多种。

[0206] 在一些情况下,适合包括在TMP中的MOD包含天然存在的MOD的氨基酸序列的全部或一部分(例如,细胞外部分)。在其他情况下,适合包括在TMP中的MOD是与天然存在的MOD的氨基酸序列相比包含至少一个氨基酸取代的变体MOD。在一些情况下,变体MOD表现出的对共免疫调节多肽(“co-MOD”)的结合亲和力低于对应的天然存在的MOD(例如,不包含变体中存在的氨基酸取代的MOD)对co-MOD的亲和力。

[0207] 对co-MOD表现出降低的亲和力的合适MOD可以与野生型MOD具有1个氨基酸(aa)至20个氨基酸的差异。例如,在一些情况下,TMP中存在的变体MOD在氨基酸序列方面与对应的野生型MOD具有1个氨基酸、2个氨基酸、3个氨基酸、4个氨基酸、5个氨基酸、6个氨基酸、7个氨基酸、8个氨基酸、9个氨基酸或10个氨基酸的差异。作为另一个实例,在一些情况下,TMP中存在的变体MOD在氨基酸序列方面与对应的野生型MOD具有11个氨基酸、12个氨基酸、13个氨基酸、14个氨基酸、15个氨基酸、16个氨基酸、17个氨基酸、18个氨基酸、19个氨基酸或20个氨基酸的差异。例如,在一些情况下,与对应的参考(例如,野生型)MOD相比,TMP中存在的变体MOD包括1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代。

[0208] 与对应的野生型MOD对同源co-MOD的亲和力相比,适合包括在TMP中的变体MOD表现出对同源co-MOD的亲和力降低。

[0209] 示例性的MOD和同源co-MOD对包括但不限于下表4中列出的那些:

[0210] 表4

[0211]

免疫调节多肽(MOD)	同源共免疫调节多肽(co-MOD)
4-1BBL	4-1BB
PD-L1	PD-1
IL-2	IL-2受体
CD80	CD28
CD86	CD28
OX40L(CD252)	OX40(CD134)
Fas配体	Fas
ICOS-L	ICOS
ICAM	LFA-1

CD30L	CD30
CD40	CD40L
CD83	CD83L
HVEM(CD270)	CD160
JAG1(CD339)	Notch
JAG1	CD46
CD80	CTLA4
CD86	CTLA4
CD70	CD27
TGFβ	TGFβ受体

[0212] 可以遵循公开的PCT申请WO 2020/132138 A1中阐述的程序,使用纯化的MOD和纯化的同源co-MOD,通过生物层干涉测量法(BLI)确定MOD与其同源co-MOD的结合亲和力。

[0213] MOD和变体,包括亲和力降低的变体,诸如PD-L1、CD80、CD86、4-1BBL和IL-2,在公布的文献中描述,例如公布的PCT申请WO2020132138A1和WO2019/051091,其属于PD-L1、CD80、CD86、4-1BBL、IL-2的MOD和特定变体MOD的公开内容通过引用明确并入本文,具体包括WO2020132138A1的段落[00260]-[00455]和WO2019/051091的段落[00157]-[00352]。

[0214] 特别令人感兴趣的是作为细胞因子IL-2变体的MOD。野生型IL-2与T细胞表面上的IL-2受体(IL-2R)结合。野生型IL-2对IL-2R具有强亲和力,并且结合激活大多数或基本上所有的CD8 T细胞。因此,已知野生型IL-2的合成形式(诸如药物Aldesleukin(商品名Proleukin®))在施用于人类以治疗癌症时具有严重的副作用,因为IL-2不加区别地激活靶标和非靶标T细胞。

[0215] 在一些情况下,IL-2受体是异源三聚体多肽,其包含α链(IL-2Rα;也称为CD25)、β链(IL-2Rβ;也称为CD122、以及γ链(IL-2Rγ;也称为CD132)。人IL-2、人IL-2Rα、IL2Rβ和IL-2Rγ的氨基酸序列是已知的。参见,例如,上文讨论的公开的PCT申请WO2020132138A1和WO2019/051091。例如,野生型IL-2多肽可以具有图22A描绘的氨基酸序列。人IL-2Rα、人IL-2Rβ和人IL-2Rγ的氨基酸序列分别描绘于图22B、图22C和图22D。

[0216] 在一些情况下,本公开的IL-2变体MOD表现出与IL-2Rα的结合减少,从而最大程度地减少或显著减少IL-2变体对Treg的激活。或者或另外,在一些情况下,本公开的IL-2变体MOD表现出与IL-2Rβ和/或IL-2Rγ的结合减少,使得IL-2变体MOD表现出对IL-2R的总亲和力降低。在一些情况下,本公开的IL-2变体MOD表现出两种性质,即,其表现出与IL-2Rα的结合减少或基本上没有,并且还表现出与IL-2Rβ和/或IL-2Rγ的结合减少,使得IL-2变体多肽表现出对IL-2R的总亲和力降低。例如,在H16和F42处具有取代的IL-2变体已显示出与IL-2Rα和IL-2Rβ的结合减少。参见Quayle等人,Clin Cancer Res;26(8)2020年4月15日,其公开了与野生型IL2结合相比,具有H16A和F42A取代的IL-2多肽对人IL-2Rα和IL-2Rβ的结合亲和力分别降低了110倍和3倍,这主要是由于这些相互作用中每一种的更快的解离速率。包含此类变体(包括表现出与IL-2Rα和IL-2Rβ的结合减少的变体)的TMP已显示出优先结合并激活T细胞上的IL-2受体的能力,所述T细胞含有对TMP上的肽表位具有特异性的靶标TCR,因此不太可能将IL-2递送至非靶标T细胞,即,不含有特异性结合TMP上的肽表位的TCR的T细胞。即,IL-2变体MOD与其在T细胞上的共刺激多肽的结合基本上由MHC-表位部分

的结合驱动,而不是由IL-2的结合驱动。

[0217] 因此,合适的IL-2变体MOD包括多肽,所述多肽包含与图22A中描绘的野生型IL-2氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且所述多肽与图22A中描绘的野生型IL-2氨基酸序列具有一个或多个氨基酸的差异。在一些情况下,与包含图22A中描绘的野生型IL-2氨基酸序列的IL-2多肽的结合亲和力相比,本公开的此类变体IL-2多肽表现出对IL-2R的结合亲和力降低。例如,在一些情况下,当在相同条件下测定时,变体IL-2多肽结合IL-2R的结合亲和力比包含图22A中描绘的野生型IL-2氨基酸序列的IL-2多肽对IL-2R(例如,包含多肽的IL-2R,所述多肽包含图22B至图22D中描绘的氨基酸序列)的结合亲和力低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或大于95%。

[0218] 在一些情况下,合适的变体IL-2多肽包含与以下氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:APTSSSTKKT QLQLEALLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TAKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:185),即,变体IL-2多肽具有野生型IL-2的氨基酸序列,但具有H16A和F42A取代(以粗体显示)。或者,可采用前述序列,但在H16和/或F42处具有除Ala外的取代,例如可采用H16T代替H16A。在一些情况下,TMP中存在的变体IL-2多肽包含以下氨基酸序列:APTSSSTKKT QLQLEALLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TAKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:185)。在一些情况下,TMP中存在的变体IL-2多肽包含以下氨基酸序列:APTSSSTKKT QLQLETLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TAKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:186)。在一些情况下,TMP包含此类变体IL-2多肽的两个拷贝。

[0219] 在一些情况下,TMP中存在的MOD是PD-L1多肽。可能适合作为MOD的PD-L1变体公开于已公开的PCT申请WO 2019/051091和WO 2017/201131。在一些情况下,TMP的PD-L1多肽包含与以下PD-L1胞外域氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI(SEQ

ID NO:130)。另见图22E。

[0220] 在一些情况下,TMP中存在的MOD是4-1BBL多肽。在一些情况下,TMP的4-1BBL多肽包含与以下4-1BBL氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:DPAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPA(SEQ ID NO:131)。另见图22F。

[0221] 在一些情况下,TMP中存在的MOD是FasL多肽,例如FasL多肽的细胞外结构域。在一些情况下,TMP的FasL多肽包含与以下FasL细胞外结构域氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:QLFHLQKE LAELRESTSQ MHTASSLEKQ IGHPSPPPEK KELRKVAHLT GKSNSRSMPL EWEDTYGIVL LSGVKYKKGG LVINETGLYF VYSKVYFRGQ SCNNLPLSHK VYMRNSKYPQ DLVMMEGKMM SYCTTGQMWA RSSYLGAVFN LTSADHLYVN VSELSLVNFE ESQTFFGLYK L(SEQ ID NO:187)。

[0222] II类MHC多肽

[0223] 如上所述,本公开的TMP包括MHC II类多肽。TMP可以包括各种物种的MHC II类多肽,包括人MHC多肽(HLA多肽)、啮齿动物(例如,小鼠、大鼠等)MHC多肽,以及其他哺乳动物物种(例如,兔类动物、非人灵长类动物、犬科动物、猫科动物、有蹄类动物(例如,马科动物、牛科动物、绵羊科动物、山羊科动物等)等)的MHC多肽。MHC II类多肽的实例呈现于图4至图18、图19A至图19N和图20A至图20J。

[0224] MHC蛋白在人类中被称为人白细胞抗原(HLA)。HLA II类基因座包括HLA-DM(HLA-DMA和HLA-DMB,其分别编码HLA-DMα链和HLA-DMβ链)、HLA-DO(HLA-DOA和HLA-DOB,其分别编码HLA-DOα链和HLA-DOβ链)、HLA-DP(HLA-DPA和HLA-DPB,其分别编码HLA-DPα链和HLA-DPβ链)、HLA-DQ(HLA-DQA和HLA-DQB,其分别编码HLA-DQα链和HLA-DQβ链)和HLA-DR(HLA-DRA和HLA-DRB,其分别编码HLA-DRα链和HLA-DRβ链)。

[0225] 出于本公开的目的,术语“MHC多肽”意图包括II类MHC多肽,包括α链和β链或其部分。更具体地,MHC II类多肽包括II类MHCα链的α1和α2结构域,以及II类MHCβ链的β1和β2结构域,它们代表了表位肽呈递所需的全部或大部分细胞外II类蛋白。在一些情况下,TMP中的α和βII类MHC多肽序列都是人类来源的,或者是此类多肽的变体。

[0226] 除非另有明确说明,否则TMP中的MHC II类多肽不旨在包括表达TMP的细胞(例如,真核细胞,诸如哺乳动物细胞,诸如中国仓鼠卵巢或“CHO”细胞)膜中的MHC II类α和β链的膜锚定结构域(跨膜区)、或其任何足以锚定所得TMP的部分、或其肽。同样,除非另有明确说明,否则本文所述的TMP中的MHC II类多肽不包括可能存在于一些天然存在的MHC II类蛋白中的前导和/或细胞内部分(例如,胞质尾区)。

[0227] 本公开的TMP包含MHC II类多肽。天然存在的II类MHC多肽包含α链和β链(例如,HLAα链和β链)。MHC II类多肽包括MHC II类DPα和β多肽、DMα和β多肽、DOα和β多肽、DQα和β多肽以及DRα和β多肽。如本文所用,“II类MHC多肽”可包含II类MHCα链多肽、II类MHCβ链多肽、或仅II类MHCα和/或β链多肽的一部分。例如,“II类MHC多肽”可以是包括以下的多肽:i)仅II类MHCα链的α1结构域;ii)仅II类MHCα链的α2结构域;iii)仅II类MHCα链的α1结构域和α2结构域;iv)仅II类MHCβ链的β1结构域;v)仅II类MHCβ链的β2结构域;vi)仅II类MHCβ链的

β1结构域和β2结构域;vii)II类MHCα链的α1结构域、II类MHCβ链的β1结构域和II类MHC的β2结构域;等。在许多情况下,MHC II类α链多肽仅包括II类MHCα链多肽的α1结构域和α2结构域;并且MHC II类β链多肽仅包括II类MHCβ链多肽的β1结构域和β2结构域。

[0228] 人MHC或HLA基因座在自然界中具有高度多态性,并且由Anthony Nolan研究所运行的HLA命名网站(可在万维网hla.alleles.org/nomenclature/index.html获得)表明,截至2019年4月8日,存在7个DRA等位基因、2,479个DRB1等位基因、1个DRB2等位基因、225个DRB3等位基因、121个DRB4等位基因、85个DRB5等位基因、3个DRB6等位基因、2个DRB7等位基因、1个DRB8等位基因、6个DRB9等位基因、149个DQA1等位基因、1,561个DQB1等位基因、106个DPA1、1,360个DPB1等位基因、7个DMA等位基因、13个DMB等位基因、12个DOA等位基因和13个DOB等位基因。如本文所用,术语"II类MHC多肽"包括任何已知的II类MHC多肽的等位基因形式。

[0229] TMP可以包含II类MHCα链,不具有天然存在的II类MHCα链中可能存在的前导、跨膜和细胞内部分(例如,胞质尾区)。因此,TMP可以仅包含II类MHCα链的α1和α2部分;并且不包括天然存在的II类MHCα链中可能存在的前导、跨膜和细胞内部分(例如,胞质尾区)。

[0230] TMP可以包含II类MHCβ链,不具有天然存在的II类MHCβ链中可能存在的前导、跨膜和细胞内部分(例如,胞质尾区)。因此,TMP可以仅包含II类MHCβ链的β1和β2结构域部分;并且不包括天然存在的II类MHCβ链中可能存在的前导、跨膜和细胞内部分(例如,胞质尾区)。

[0231] a)MHC II类α链

[0232] MHC II类α链包含α1结构域和α2结构域。在一些情况下,抗原呈递细胞中存在的α1和α2结构域来自相同的MHC II类α链多肽。在一些情况下,抗原呈递细胞中存在的α1和α2结构域来自两种不同的MHC II类α链多肽。如上所述,本文对MHC II类α多肽的提及可以包括II类MHCα链的α1和α2结构域。

[0233] 适合包括在TMP中的MHC II类α链可能缺乏信号肽。适合包括在TMP中的MHC II类α链可以具有约60个氨基酸(aa)至约200个氨基酸的长度;例如,适合包括在TMP中的MHC II类α链可以具有约60个氨基酸至约80个氨基酸、80个氨基酸至约100个氨基酸、约100个氨基酸至约140个氨基酸、约140个氨基酸至约170个氨基酸、约170个氨基酸至约200个氨基酸的长度。适合包括在TMP中的MHC II类α1结构域可以具有约30个氨基酸至约95个氨基酸的长度;例如,适合包括在TMP中的MHC II类α1结构域可以具有约30个氨基酸至约50个氨基酸、约50个氨基酸至约70个氨基酸、或约70个氨基酸至约95个氨基酸的长度。在一个实施方案中,TMP的MHC II类α1结构域为约70个氨基酸至约95个氨基酸。适合包括在TMP中的MHC II类α2结构域可以具有约30个氨基酸至约95个氨基酸的长度;例如,适合包括在TMP中的MHC II类α2结构域可以具有约30个氨基酸至约50个氨基酸、约50个氨基酸至约70个氨基酸、或约70个氨基酸至约95个氨基酸的长度。在一个实施方案中,TMP的MHC II类α2结构域为约70个氨基酸至约95个氨基酸。

[0234] DRA多肽

[0235] 在一些情况下,合适的MHC II类α链多肽是DRA多肽。DRA多肽(包括其天然存在的等位基因变体)可以与图4中描绘的DRA氨基酸序列的氨基酸26至氨基酸203的氨基酸序列的至少150个、至少160个或至少170个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DRA多肽

具有约178个氨基酸(例如,175、176、177、178、179或180个氨基酸)的长度。

[0236] “DRA多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DRA多肽包含DRA*01:02:01(参见图4)的氨基酸26-203或其等位基因变体。在一些情况下,等位基因变体是DRA*01:01:01:01等位基因变体,其与DRA*01:02的不同之处在于242位置处的亮氨酸被缬氨酸代替(参见图4)。

[0237] 适合包括在TMP中的DRA可以与图4中描绘的DRA*01:02序列的氨基酸26至氨基酸216的序列的至少160个、至少170个或至少180个连续氨基酸具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。“DRA多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。

[0238] 因此,在一些情况下,合适的DRA多肽包含以下氨基酸序列:IKEEH VIIQAEFYLN PDQSGEFMFD FDGDEIFHVD MAKKETVWRL EEFGRFASFE AQGALANIAV DKANLEIMTK RSNYTPITNV PPEVTVLTNS PVELREPNVL ICFIDKFTPP VVNVTWLRNG KPVTTGVSET VFLPREDHLF RKFHYLPFLP STEDVYDCRV EHWGLDEPLL KHW(SEQ ID NO:188,DRA*01:02的氨基酸26-203,参见图4),或其等位基因变体。在一些情况下,等位基因变体是DRA*01:01:01:01等位基因变体,其与DRA*01:02:01的不同之处在于图4中的242位置处的亮氨酸被缬氨酸代替。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRA多肽相对于野生型DRA多肽包含氨基酸取代,其中氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。

[0239] TMP可包含变体DRA多肽,所述变体DRA多肽包含非天然存在的Cys残基。例如,TMP可包含变体DRA多肽,所述变体DRA多肽包含选自E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、I82C、T93C、N94C和S95C的氨基酸取代。

[0240] 适合包括在TMP中的DRAα1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列:VIIQAEFYLN PDQSGEFMFD FDGDEIFHVD MAKKETVWRL EEFGRFASFE AQGALANIAV DKANLEIMTK RSNYTPITN(SEQ ID NO:189);并且可以具有约84个氨基酸(例如,81、82、83、84、85或86个氨基酸)的长度。

[0241] 适合包括在TMP中的DRAα2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列:V PPEVTVLTNSPVELREPNVL ICFIDKFTPP VVNVTWLRNG KPVTTGVSET VFLPREDHLF RKFHYLPFLP STEDVYDCRV EHWGLDEPLL KHW(SEQ ID NO:190);并且可以具有约94个氨基酸(例如,90、91、92、93、94、95、96、97或98个氨基酸)的长度。

[0242] DMA多肽

[0243] 在一些情况下,合适的MHC II类α链多肽是DMA多肽。DMA多肽(包括其天然存在的等位基因变体)可以与图9中描绘的DMA*01:01氨基酸序列的氨基酸27-217具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DMA多肽具有约191个氨基酸(例如,188、189、190、191、192或193个氨基酸)的长度。

[0244] “DMA多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DMA多肽包含DMA*01:01:01的氨基酸27-217(参见图9)或其等位基因变体。

[0245] 合适的DMAα1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:VPEA PTPMWPDDLQ NHTFLHTVYC QDGSPSVGLS EAYDEDQLFF FDFSQNTRVP RLPEFADWAQ EQGDAPAILF DKEFCEWMIQ QIGPKLDGKIPVSR(SEQ ID NO:191);并且可以具有约98个氨基酸(例如,94、95、96、97、98、99、100或101氨基酸)的长度。

[0246] 合适的DMAα2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:GFPIAE VFTLKPLEFG KPNTLVCFVS NLFPPMLTVN WQHHSVPVEG FGPTFVSAVD GLSFQAFSYL NFTPEPSDIF SCIVTHEIDR YTAIAYW(SEQ ID NO:192);并且可以具有约93个氨基酸(例如,90、91、92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0247] DOA多肽

[0248] 在一些情况下,合适的MHC II类α链多肽是DOA多肽。DOA多肽可以与图11中描绘的DOA*01:01氨基酸序列的氨基酸26-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DOA多肽具有约179个氨基酸(例如,175、176、177、178、179、180、181或182个氨基酸)的长度。

[0249] "DOA多肽"包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DOA多肽包含DOA*01:011的氨基酸26-204(参见图11)或其等位基因变体。在一些情况下,等位基因变体可能是相对于DOA*01:01用精氨酸代替位置80处的半胱氨酸(R80C)的DOA*01:02或用缬氨酸代替位置74处的亮氨酸(L74V)的DOA*01:03变体。

[0250] 合适的DOAα1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:

TKADH MGSYGPAFYQ SYGASGQFTH EFDEEQLFSV DLKKSEAVWR LPEFGDFARF DPQGGLAGIA AIKAHLDI*L*V ERSN*R*SRAIN (SEQ ID NO:193);并且可以具有约85个氨基酸(例如,83、84、85、86、87或88个氨基酸)的长度。合适的α1结构域序列可以掺入DOA*01:02和DOA*01:03中存在的L74V和/或R80C取代(对应于L74和R80的氨基酸以斜体和粗体示出)。

[0251] 合适的DOAα2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:VPPRVTVLPK SRVELGQPNI LICIVDNIFP PVINITWLRN GQTVTEGVAQ TSFYSQPDHL FRKFHYLPFV PSAEDVYDCQ VEHWGLDAPL LRHW(SEQ ID NO:194);并且可以具有约94个氨基酸(例如,91、92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0252] DPA1多肽

[0253] 在一些情况下,合适的MHC II类α链多肽是DPA1多肽。DPA1多肽可以与图13中描绘的DPA1氨基酸序列的氨基酸29-209具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DPA1多肽具有约181个氨基酸(例如,178、179、180、181、182、183或184个氨基酸)的长度。

[0254] "DPA1多肽"包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况

下,合适的DPA1多肽包含DPA1*01:03的氨基酸29-209(参见图13)或其等位基因变体。

[0255] 合适的DPA1α1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:AIKADHVSTY AAFVQTHRPT GEFMFEFDED EMFYVDLDKK ETVWHLEEFG QAFSFEAQGG LANIAILNNN LNTLIQRSNH TQATN(SEQ ID NO:195);并且可以具有约87个氨基酸(例如,84、85、86、87、88或89个氨基酸)的长度。

[0256] 合适的DPA1α2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:DPPEV TVFPKEPVEL GQPNTLICHIDKFFPPVLNV TWLCNGELVT EGVAESLFLP RTDYSFHKFH YLTFVPSAED FYDCRVEHWG LDQPLLKHW(SEQ ID NO:196);并且可以具有约97个氨基酸(例如,91、92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0257] 另一种DPA1多肽包含DPA1*02:01的氨基酸的29-209(参见图13),或其具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的变体。合适的DPA1α1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与DPA1*02:01的氨基酸29-115具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且可以具有约87个氨基酸(例如,84、85、86、87、88或89个氨基酸)的长度。合适的DPA1α2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与DPA1*02:01:01:01的氨基酸116至209具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且可以具有约97个氨基酸(例如,91、92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0258] DQA1多肽

[0259] 在一些情况下,合适的MHC II类α链多肽是DQA1多肽。合适的DQA1多肽,包括其天然存在的等位基因变体,可包含与图15中描绘的DQA1氨基酸序列中任一个的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,DQA1多肽具有约181个氨基酸(例如,177、178、179、180、181、182或183个氨基酸)的长度。在一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*01:01α链氨基酸序列(ImMunoGeneTics("IMGT")/HLA登录号:HLA00601)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*01:02α链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00603,GenBank NP_002113)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*02:01α链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00607)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*03:01:α链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00609)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*4:01α链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00612)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在

一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*5:01α链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00613)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DQA1α链多肽可以与图15中的DQA1*6:01α链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00620)的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0260] "DQA1多肽"包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DQA1多肽包含以下氨基酸序列:EDIVADH VASCGVNLYQ FYGPSGQYTH EFDGDEQFYV DLERKETAWR WPEFSKFGGF DPQGALRNMA VAKHNLNIMI KRYNSTAATN EVPEVTVFSK SPVTLGQPNT LICLVDNIFP PVVNITWLSN GQSVTEGVSE TSFLSKSDHS FFKISYLTFL PSADEIYDCK VEHWGLDQPL LKHW(SEQ ID NO:197),或其等位基因变体。

[0261] 合适的DQA1α1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:EDIVADH VASCGVNLYQ FYGPSGQYTH EFDGDEQFYV DLERKETAWR WPEFSKFGGF DPQGALRNMA VAKHNLNIMI KRYNSTAATN(SEQ ID NO:198);并且可以具有约87个氨基酸(例如,84、85、86、87、88或89个氨基酸)的长度。

[0262] 合适的DQA1α2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:EVPEVTVFSK SPVTLGQPNT LICLVDNIFP PVVNITWLSN GQSVTEGVSE TSFLSKSDHS FFKISYLTFLPSADEIYDCK VEHWGLDQPL LKHW(SEQ ID NO:199);并且可以具有约94个氨基酸(例如,91、92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0263] DQA2多肽

[0264] 在一些情况下,合适的MHC II类α链多肽是DQA2多肽。DQA2多肽可以与图16中描绘的DQA2氨基酸序列的氨基酸24-204具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DQA2多肽具有约181个氨基酸(例如,177、178、179、180、181、182或183个氨基酸)的长度。

[0265] "DQA2多肽"包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DQA2多肽包含以下氨基酸序列:EDIVADH VASYGVNFYQ SHGPSGQYTH EFDGDEEFYV DLETKETVWQ LPMFSKFISF DPQSALRNMA VGKHTLEFMM RQSNSTAATN EVPEVTVFSK FPVTLGQPNT LICLVDNIFP PVVNITWLSN GHSVTEGVSE TSFLSKSDHS FFKISYLTFLPSADEIYDCK VEHWGLDEPL LKHW(SEQ ID NO:200),或其等位基因变体。

[0266] 合适的DQA2α1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:EDIVADH VASYGVNFYQ SHGPSGQYTH EFDGDEEFYV DLETKETVWQ LPMFSKFISF DPQSALRNMA VGKHTLEFMM RQSNSTAATN(SEQ ID NO:201);并且可以具有约87个氨基酸(例如,84、85、86、87、88或89个氨基酸)的长度。

[0267] 合适的DQA2α2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:EVPEVTVFSK FPVTLGQPNT LICLVDNIFP PVVNITWLSN GHSVTEGVSE

TSFLSKSDHS FFKISYLTFL PSADEIYDCK VEHWGLDEPL LKHW(SEQ ID NO:202);并且可以具有约94个氨基酸(例如,91、92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0268] b)MHC II类β链

[0269] MHC II类β链包含β1结构域和β2结构域。在一些情况下,TMP中存在的β1和β2结构域来自相同的MHC II类β链多肽。在一些情况下,TMP中存在的β1和β2结构域来自两种不同的MHC II类β链多肽。如上所述,本文对MHC II类β多肽的提及可以包括II类MHCβ链的β1和β2结构域。

[0270] 适合包括在TMP中的MHC II类β链序列缺乏信号肽。适合包括在TMP中的MHC II类β链可以具有约60个氨基酸至约210个氨基酸的长度;例如,适合包括在TMP中的MHC II类β链可以具有约60个氨基酸至约90个氨基酸、约90个氨基酸至约120个氨基酸、约120个氨基酸至约150个氨基酸、约150个氨基酸至约180个氨基酸、约180个氨基酸至210个氨基酸的长度。适合包括在TMP中的MHC II类β1结构域可以具有约30个氨基酸至约105个氨基酸的长度;例如,适合包括在TMP中的MHC II类β1结构域可以具有约30个氨基酸至约50个氨基酸、约50个氨基酸至约70个氨基酸、约70个氨基酸至约90个氨基酸、约90个氨基酸至约105个氨基酸的长度。适合包括在TMP中的MHC II类β2结构域可以具有约30个氨基酸至约105个氨基酸的长度;例如,适合包括在TMP中的MHC II类β2结构域可以具有约30个氨基酸至约50个氨基酸、约50个氨基酸至约70个氨基酸、约70个氨基酸至约90个氨基酸、约90个氨基酸至约105个氨基酸的长度。

[0271] 相对于野生型MHC II类β链多肽,适合包括在TMP中的MHC II类β链多肽可以包含氨基酸取代,其中所述氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。例如,在一些情况下,MHC II类β链多肽是变体DRB1 MHC II类多肽,其包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C和W153C。在一些情况下,MHC II类β链多肽是变体DRB1多肽,其包含与以下DRB1氨基酸序列具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTE RVRFLDRYFYHQEEY VRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNS QKDLLEQKRAAVDTYC RHNYGVGESFTVQRRV YPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPA SIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEV YTCQVEHPSLTSPLTVEWR ARSESAQSKM(SEQ ID NO:103),并且包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C和W153C。在一些情况下,MHC II类β链多肽是变体DRB3多肽、变体DRB4多肽或变体DRB5多肽,其包含对应于变体DRB1多肽中任何前述氨基酸取代的氨基酸取代。例如,如图7B所描绘的:i)对应于DRB1的P5的氨基酸将是成熟DRB3多肽的P5(缺少N末端信号肽MVCLKLPGGSSLAALTVTLMVLSSRLAFA(SEQ ID NO:203));ii)对应于DRB1的F7的氨基酸将是成熟DRB3多肽的F7;iii)对应于DRB1的Q10的氨基酸将是成熟DRB3多肽的L10;iv)对应于DRB1的N19的氨基酸将是成熟DRB3多肽的N19;v)对应于DRB1的G20的氨基酸将是成熟DRB3多肽的G20;vi)对应于DRB1的H33的氨基酸将是成熟DRB3多肽的N33;vii)对应于DRB1的G151的氨基酸将是成熟DRB3多肽的G151;viii)对应于DRB1的D152的氨基酸将是成熟DRB3多肽的D152;并且ix)对应于DRB1的W153的氨基酸将是成熟DRB3多肽的W153。作为另一个实例,如图7C所描绘的,i)对应于DRB1的P5的氨基酸将是成熟DRB4多肽的P15(缺少N末端信号肽MVCLKLPGGSCMAALTVTL(SEQ ID NO:204));ii)对应于DRB1的F7的氨基酸将是成熟DRB4多肽的F17;iii)对应于DRB1的Q10的氨基酸将是成熟

DRB4多肽的Q20;iv)对应于DRB1的N19的氨基酸将是成熟DRB4多肽的N29;v)对应于DRB1的G20的氨基酸将是成熟DRB4多肽的G30;vi)对应于DRB1的H33的氨基酸将是成熟DRB4多肽的N43;vii)对应于DRB1的G151的氨基酸将是成熟DRB4多肽的G161;viii)对应于DRB1的D152的氨基酸将是成熟DRB4多肽的D162;并且ix)对应于DRB1的W153的氨基酸将是成熟DRB4多肽的W153。作为另一个实例,如图7D所描绘的,i)对应于DRB1的P5的氨基酸将是成熟DRB5多肽的P15(缺少N末端信号肽MVCLKLPGGSYMAKLTVTL(SEQ ID NO:205));ii)对应于DRB1的F7的氨基酸将是成熟DRB5多肽的F17;iii)对应于DRB1的Q10的氨基酸将是成熟DRB5多肽的Q20;iv)对应于DRB1的N19的氨基酸将是成熟DRB5多肽的N29;v)对应于DRB1的G20的氨基酸将是成熟DRB5多肽的G30;vi)对应于DRB1的H33的氨基酸将是成熟DRB5多肽的N43;vii)对应于DRB1的G151的氨基酸将是成熟DRB5多肽的G161;viii)对应于DRB1的D152的氨基酸将是成熟DRB5多肽的D162;并且ix)对应于DRB1的W153的氨基酸将是成熟DRB5多肽的W163。

[0272] DRB1多肽

[0273] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DRB1多肽。在一个实施方案中,DRB1多肽(包括其天然存在的等位基因变体)可以与图5中描绘的任何DRB1氨基酸序列的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或至少190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。图5显示了DRB1前体蛋白,其中氨基酸1-29为信号序列(下划线),30-124形成β1区域(粗体),125-227为β2区域(粗体和下划线),并且228-250为跨膜区域。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB1多肽相对于野生型DRB1多肽包含氨基酸取代,其中所述氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。

[0274] 在一个实施方案中,TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-1(DRB1*01:01)β链氨基酸序列Swiss-Prot/UniProt参考(“sp”)P04229.2的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-3(DRB1*03:01)β链氨基酸序列sp P01912.2的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-4(DRB1*4:01)β链氨基酸序列sp P13760.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-7(DRB1*7:01)β链氨基酸序列sp P13761.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-8(DRB1*8:01)β链氨基酸序列sp Q30134.2的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-9(DRB1*09:01)β链氨基酸序列sp Q9TQE0.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至

少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-10(DRB1*10:01)β链氨基酸序列sp Q30167.2的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-11(DRB1*11:01)β链氨基酸序列sp P20039.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-12(DRB1*12:01)β链氨基酸序列sp Q95IE3.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-13(DRB1*13:01)β链氨基酸序列sp Q5Y7A7.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-14(DRB1*14:01)β链氨基酸序列sp Q9GIY3.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-15(DRB1*15:01)β链氨基酸序列sp P01911的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中，TMP的DRB1β链多肽可以与图5中的DRB1-16(DRB1*16:01)β链氨基酸序列sp Q29974.1的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个、或190个连续氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一些情况下，DRB1β链多肽具有约198个氨基酸(例如，195、196、197、198、199、200、201或202个氨基酸)的长度。

[0275] 适合包括在TMP中的“DRB1多肽”可以包括等位基因变体，例如天然存在的等位基因变体。因此，在一些情况下，合适的DRB1多肽包含图5中提供的DRB1*04:01(DRB1-4)的氨基酸31-227或其等位基因变体。

[0276] 另一种合适的DRB1多肽可包含与以下DRB1*04:01氨基酸序列的至少170个、至少180个或至少190个连续氨基酸具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的序列：

[0277] GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM(SEQ ID NO:103)，其可携带一个或多个半胱氨酸取代。在一个实施方案中，半胱氨酸取代是P5C取代。在一个实施方案中，半胱氨酸取代是G151C取代。在一个实施方案中，半胱氨酸取代是W153C取代。

[0278] 合适的DRB1β1结构域，包括其天然存在的等位基因变体，可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列：DTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRP

DAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRV(SEQ ID NO:206);并且可以具有约95个氨基酸(例如,92、93、94、95、96、97或98个氨基酸)的长度。

[0279] 合适的DRB1β1结构域可以包含以下氨基酸序列:

GDTR**C**RFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDV GEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGE SFTVQRRV (SEQ ID NO:207),其中P5被Cys取代(以粗体和斜体文本示出)。

[0280] 合适的DRB1β2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:YPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQN GDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSK(SEQ ID NO:208);并且可以具有约103个氨基酸(例如,100、101、102、103、104、105或106个氨基酸)的长度。

[0281] 合适的DRB1β2结构域可以包含以下氨基酸序列:

[0282] YPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQ EEKTGVVSTGLIQNGD**C**TFQTLV MLETVPRSGEVYTCQVEHPSL TSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:209),其中W153被Cys取代(以粗体和斜体文本示出)。

[0283] DRB3多肽

[0284] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DRB3多肽。在一个实施方案中,DRB3多肽可以与图6中描绘的任何DRB3氨基酸序列的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性,图6显示了DRB3前体蛋白,其中氨基酸1-29为信号肽(下划线),30-124形成β1区域(以粗体显示),125-227形成β2区域,并且228-250为跨膜区域。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图6中的DRB1-3(DRB3*01:01)β链氨基酸序列GenBank NP_072049.1的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图6中的GenBank登录号EAX03632.1中的DRB1-3β链氨基酸序列的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图6中的DRB1-3(DRB3*02:01)β链氨基酸序列GenBank CAA23781.1的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图6中的DRB1-3(DRB3*03:01)β链氨基酸序列GenBank AAN15205.1的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB3多肽相对于野生型DRB3多肽包含氨基酸取代,其中所述氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。

[0285] 适合掺入到TMP中的“DRB3多肽”可以包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DRB3多肽包含图6中提供的DRB3*01:01的氨基酸30至227,或其等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DRB3多肽包含与以下序列的至少170

个、至少180个、或至少190个连续氨基酸具有至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％序列同一性的序列:DTRPRFLELR KSECHFFNGT ERVRYLDRYF HNQEEFLRFD SDVGEYRAVT ELGRPVAESW NSQKDLLEQK RGRVDNYCRH NYGVGESFTV QRRVHPQVTV YPAKTQPLQH HNLLVCSVSG FYPGSIEVRW FRNGQEEKAG VVSTGLIQNG DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSVT SALTVEWRAR SESAQSK(SEQ ID NO:210),或其等位基因变体。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB3多肽相对于野生型DRB3多肽包含氨基酸取代,其中所述氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。因此,例如,在一些情况下,MHC II类β链多肽是变体DRB3 MHC II类多肽,其包含选自由以下组成的组的氨基酸处的非天然存在的Cys:图6中描绘的成熟DRB3多肽(缺乏N末端信号肽MVCLKLPGGSSLAALTVTLMVLSSRLAFA(SEQ ID NO:203))的P5C、F7C、L10C、N19C、G20C、N33C、G151C、D152C和W153C。

[0286] 合适的DRB3β1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列:DTRPRFLELR KSECHFFNGT ERVRYLDRYF HNQEEFLRFD SDVGEYRAVT ELGRPVAESW NSQKDLLEQK RGRVDNYCRH NYGVGESFTV QRRV(SEQ ID NO:211);并且可以具有约95个氨基酸(例如,93、94、95、96、97或98个氨基酸)的长度。合适的DRB3β1结构域可以包含以下氨基酸序列:DTRPRFLELR KSECHFFNGT ERVRYLDRYF HNQEEFLRFD SDVGEYRAVT ELGRPVAESW NSQKDLLEQK RGRVDNYCRH NYGVGESFTV QRRV(SEQ ID NO:211),或天然存在的等位基因变体。合适的DRB3β2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列:HPQVTV YPAKTQPLQH HNLLVCSVSG FYPGSIEVRW FRNGQEEKAG VVSTGLIQNG DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSVT SALTVEWRAR SESAQSK(SEQ ID NO:212);并且可以具有约103个氨基酸(例如,100、101、102、103、104或105个氨基酸)的长度。合适的DRB3β2结构域可以包含以下氨基酸序列:HPQVTV YPAKTQPLQH HNLLVCSVSG FYPGSIEVRW FRNGQEEKAG VVSTGLIQNG DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSVT SALTVEWRAR SESAQSK(SEQ ID NO:212),或其天然存在的等位基因变体。

[0287] DRB4多肽

[0288] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DRB4多肽。DRB4多肽可以与图7中描绘的DRB4氨基酸序列的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DRB4多肽具有约198个氨基酸(例如,195、196、197、198、199、200、201或202个氨基酸)的长度。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB4多肽相对于野生型DRB4多肽包含氨基酸取代,其中氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。

[0289] 适合包括在TMP中的“DRB4多肽”可以包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DRB4多肽包含图7中提供的DRB4*01:01(SEQ ID NO:41)或DRB4*01:03(SEQ ID NO:42)的氨基酸30至227,或其等位基因变体。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB4多肽相对于野生型DRB4多肽包含氨基酸取代,其中氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。因此,例如,在一些情况下,MHC II类β链多肽是包含非天然存在的Cys残基的变体DRB4 MHC II类多肽;例如,其中变体DRB4 MHC II类多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:成熟DRB4多肽(缺乏图7中描绘的N末端信号肽MVCLKLPGGSCMAALTVTL

(SEQ IDNO:204))的P15C、F17C、Q20C、N29C、G30C、N43C、G161C、D162C和W163C。

[0290] 合适的DRB4β1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:T VLSSPLALAG DTQPRFLEQA KCECHFLNGT ERVWNLIRYI YNQEEYARYN SDLGEYQAVT ELGRPDAEYW NSQKDLLERR RAEVDTYCRY NYGVVESFTV QRRV(SEQ ID NO:213);并且可以具有约95个氨基酸(例如,93、94、95、96、97或98个氨基酸)的长度。

[0291] 合适的DRB4β2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:QPKVTV YPSKTQPLQH HNLLVCSVNG FYPGSIEVRW FRNGQEEKAG VVSTGLIQNG DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSMM SPLTVQWSAR SESAQSK(SEQ ID NO:214);并且可以具有约103个氨基酸(例如,100、101、102、103、104或105个氨基酸)的长度。

[0292] DRB5多肽

[0293] TMP可以包含DRB5等位基因的MHC II类β链多肽。在一些情况下,DRB5多肽具有约198个氨基酸(例如,195、196、197、198、199、200、201或202个氨基酸)的长度。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB5多肽相对于野生型DRB5多肽包含氨基酸取代,其中所述氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。

[0294] DRB5*01:01

[0295] TMP可以包含DRB5*01:01多肽,所述多肽包含与图8中提供的DRB5*01:01氨基酸序列的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个或至少190个连续氨基酸具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,适合包括在TMP中的DRB5多肽相对于野生型DRB5多肽包含氨基酸取代,其中所述氨基酸取代用Cys替换氨基酸(除Cys外)。因此,例如,在一些情况下,MHC II类β链多肽是包含非天然存在的Cys残基的变体DRB5 MHC II类多肽;例如,其中变体DRB5 MHC II类多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:成熟DRB5多肽(缺乏图8中描绘的N末端信号肽MVCLKLPGGSYMAKLTVTL(SEQ ID NO:205))的P15C、F17C、Q20C、N29C、G30C、N43C、G161C、D162C和W163C,或其天然存在的等位基因变体。

[0296] TMP可以包含DRB5*01:01β1结构域多肽,所述多肽包含与图8中提供的DRB5*01:01氨基酸序列的氨基酸30-124具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。TMP可以包含DRB5*01:01多肽,所述多肽包含与图8中提供的DRB5*01:01β2结构域氨基酸序列的氨基酸30至氨基酸227的序列的至少170个、至少180个或至少190个连续氨基酸具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列或其天然存在的等位基因变体。

[0297] DMB多肽

[0298] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DMB多肽。DMB多肽可以与图10中描绘的DMB氨基酸序列的氨基酸19-207具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DMB多肽具有约189个氨基酸(例如,187、188、189、190或191个氨基酸)的长度。

[0299] “DMB多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况

下,合适的DMB多肽包含图10中提供的DMB*01:03(SEQ ID NO:45)的氨基酸19至207或其等位基因变体。

[0300] 合适的DMBβ1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:GG FVAHVESTCL LDDAGTPKDF TYCISFNKDL LTCWDPEENK MAPCEFGVLN SLANVLSQHL NQKDTLMQRL RNGLQNCATH TQPFWGSLTN RT(SEQ ID NO:215);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0301] 合适的DMBβ2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:rppsvqva kttpfntrep vmlacyvwgf ypaevtitwr kngklvmphs sahktaqpng dwtyqtlshl altpsygdty tcvvehtgap epilrdw(SEQ ID NO:216);并且可以具有约95个氨基酸(例如,93、94、95、96、97或98个氨基酸)的长度。.

[0302] DOB多肽

[0303] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DOB多肽。DOB多肽可以与图12中描绘的DOB氨基酸序列的氨基酸27-214具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DOB多肽具有约188个氨基酸(例如,186、187、188、189或190个氨基酸)的长度。

[0304] “DOB多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DOB多肽包含图12中提供的DOB*01:01(SEQ ID NO:47)的氨基酸27-214或其等位基因变体。

[0305] 合适的DOBβ1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:TDSP EDFVIQAKAD CYFTNGTEKV QFVVRFIFNL EEYVRFDSDV GMFVALTKLG QPDAEQWNSR LDLLERSRQA VDGVCRHNYR LGAPFTVGRK(SEQ ID NO:217);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0306] 合适的DOBβ2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:VQPEVTVYPE RTPLLHQHNL LHCSVTGFYP GDIKIKWFLN GQEERAGVMS TGPIRNGDWT FQTVVMLEMT PELGHVYTCL VDHSSLLSPV SVEW(SEQ ID NO:218);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0307] DPB1多肽

[0308] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DPB1多肽。DPB1多肽可以与图14中描绘的任何DPB1氨基酸序列的氨基酸30-215具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DPB1多肽具有约186个氨基酸(例如,184、185、186、187或188个氨基酸)的长度。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*01:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00514)的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*2:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00517)的氨基酸30-227具有至少60%、至少70%、至少80%、

至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*3:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00520)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*04:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00521,GenBank NP_002112.3)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*6:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00524)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*11:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00528)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*71:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA00590)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*104:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA02046)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一个实施方案中,DRB3β链多肽可以与图14中的DPB1*141:01β链氨基酸序列(IMGT/HLA登录号:HLA10364)的氨基酸30-227具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0309] “DPB1多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DPB1多肽包含以下氨基酸序列:R ATPENYLFQG RQECYAFNGT QRFLERYIYN REEFARFDSDVGEFRAVTEL GRPAAEYWNS QKDILEEKRA VPDRMCRHNY ELGGPMTLQR RVQPRVNVSP SKKGPLQHHN LLVCHVTDFY PGSIQVRWFL NGQEETAGVV STNLIRNGDW TFQILVMLEM TPQQGDVYTC QVEHTSLDSP VTVEW(SEQ ID NO:219),或其等位基因变体。

[0310] 合适的DPB1β1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列:R ATPENYLFQG RQECYAFNGT QRFLERYIYN REEFARFDSD VGEFRAVTEL GRPAAEYWNS QKDILEEKRA VPDRMCRHNY ELGGPMTLQR R(SEQ ID NO:220);并且可以具有约92个氨基酸(例如,90、91、92、93或94个氨基酸)的长度。

[0311] 合适的DPB1β2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列:VQPRVNVSP SKKGPLQHHN LLVCHVTDFY PGSIQVRWFL NGQEETAGVV STNLIRNGDW TFQILVMLEM TPQQGDVYTC QVEHTSLDSP VTVEW(SEQ ID NO:221);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0312] DQB1多肽

[0313] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DQB1多肽。DQB1多肽可以与图17中描绘的DQB1氨基酸序列的氨基酸33-220具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DQB1多肽具有约

188个氨基酸(例如,186、187、188、190、191或192个氨基酸)的长度。

[0314] “DQB1多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DQB1多肽包含图17中提供的DQB1*06:02(SEQ ID NO:85)的氨基酸33-220或其等位基因变体。

[0315] 合适的DQB1β1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:RDSPEDFV FQFKGMCYFT NGTERVRLVT RYIYNREEYA RFDSDVGVYR AVTPQGRPDA EYWNSQKEVL EGTRAELDTV CRHNYEVAFR GILQRR(SEQ ID NO:222);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95或96个氨基酸)的长度。

[0316] 合适的DQB1β2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:VEPT VTISPSRTEA LNHHNLLVCS VTDFYPGQIK VRWFRNDQEE TAGVVSTPLI RNGDWTFQIL VMLEMTPQRG DVYTCHVEHP SLQSPITVEW(SEQ ID NO:223);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95或96个氨基酸)的长度。

[0317] DQB2多肽

[0318] 在一些情况下,合适的MHC II类β链多肽是DQB2多肽。DQB2多肽可以与图18A或图18B中描绘的DQB2氨基酸序列的氨基酸33-215具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些情况下,DQB2多肽具有约182个氨基酸(例如,175、176、177、178、179、180、181或182个氨基酸)的长度。

[0319] “DQB2多肽”包括等位基因变体,例如天然存在的等位基因变体。因此,在一些情况下,合适的DQB2多肽包含以下氨基酸序列:DFLVQFK GMCYFTNGTE RVRGVARYIY NREEYGRFDS DVGEFQAVTE LGRSIEDWNN YKDFLEQERA AVDKVCRHNYEAELRTTLQR QVEPTVTISP SRTEALNHHN LLVCSVTDFY PAQIKVRWFR NDQEETAGVV STSLIRNGDW TFQILVMLEI TPQRGDIYTC QVEHPSLQSPITVEW(SEQ ID NO:224),或其等位基因变体。

[0320] 合适的DQB2β1结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:DFLVQFK GMCYFTNGTE RVRGVARYIY NREEYGRFDS DVGEFQAVTE LGRSIEDWNN YKDFLEQERA AVDKVCRHNY EAELRTTLQR QVEPTV(SEQ ID NO:225);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0321] 合适的DQB2β2结构域,包括其天然存在的等位基因变体,可以包含与以下氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:TISP SRTEALNHHN LLVCSVTDFY PAQIKVRWFR NDQEETAGVV STSLIRNGDW TFQILVMLEI TPQRGDIYTC QVEHPSLQSPITVEW(SEQ ID NO:226);并且可以具有约94个氨基酸(例如,92、93、94、95、96或97个氨基酸)的长度。

[0322] MHC II类疾病风险相关等位基因和单倍型

[0323] MHC II类的某些等位基因和单倍型与疾病相关,例如,与发展特定疾病的风险增加相关。参见,例如Erlich等人(2008)Diabetes 57:1084;Gough和Simmonds(2007)Curr.Genomics 8:453;Mitchell等人(2007)Robbins Basic Pathology Philadelphia:Saunders,第8版;Margaritte-Jeannin等人(2004)Tissue Antigens 63:562;以及Kurko等

人(2013)Clin.Rev.Allergy Immunol.45:170。

[0324] 在图26中提供的表中提供了与表达此类HLA单倍型和/或等位基因的个体发展给定自身免疫性疾病的风险增加相关的HLA单倍型和等位基因。本公开的TMP可以包括在图26中提供的表中列出的任何HLA单倍型和/或等位基因。图26中提供的表还提供了与特定自身免疫性疾病相关的自身抗原的实例。TMP可以包括表中列出的任何自身抗原的表位肽(例如,长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位肽)。

[0325] 以下是对图33中提供的表的注释:1)AH8.1(HLA A1-B8-DR3-DQ2单倍型);2)DQ3等位基因包括DQB1*03等位基因,诸如DQB1*03:01至DQB1*03:05蛋白;3)DQ5等位基因包括DQB1*05等位基因,诸如DQB1*05:01至DQB1*05:04,并且可能与DQA1*01:01相关;4)DR2等位基因包括DRB1*15:01-15:04和DRB1*16:01-16:06;5)DR3单倍型包括:DRB1*03:01、DRB1*03:02、DRB1*03:03和DRB1*03:04;6)DR4单倍型包括:DRB1*04:01至DRB1*04:13;AH=祖源单倍型;7)Simmonds等人,Am.J.Hum.Genet.76:157-163,(2005),参见表1,比值比大于1.5的HLA包括以下DRB1、DAB1和DQA1等位基因:DRB1*-03:01至05、-10:01、-08:01至11、-16:01至6、-11:01至21、-01:01至04、-04:01至22、-15:01至05;DQB1*-02、-04、-03:01、-03:04、-05、-06:01至09和-03:02;以及HLA-DQA1*-05:01至02、-06:01、-04:01、-01:01、-01:04、-01:02、-01:03、-03:11和-03:12;8)Li等人,Mol Med Rep.;17(5):6533-6541(2018)注意到来自自身抗原的表位,包括:SMD1(NCBI登录:CAE11897.1);SMD2(NCBI登录:AAC13776.1);SMD3(NCBI登录:AAA57034.1);增殖细胞核抗原(PCNA)(NCBI登录:NP_872590.1);酸性核糖体磷蛋白(P1)(NCBI登录:AAA36471.1);酸性核糖体磷蛋白(P2)(NCBI登录:AAA36472.1);snRNP-B/B'(NCBI登录:P14678.2);U1-snRNP-C(NCBI登录:NP_003084.1);U1-snRNP-A(NCBI登录:NP_004587.1);核仁素(NCBI登录:AAA59954.1);酸性核糖体磷蛋白(P0)(NCBI登录:AAA36470.1);DNA拓扑异构酶1(截短)(NCBI登录:NP_003277.1);DNA拓扑异构酶1(全长)(NCBI登录:NP_003277.1);和U1-SnRNP 68/70KDa(NCBI登录:P08621.2)。

[0326] 支架多肽

[0327] 本公开的TMP,无论是异源二聚体TMP还是单链TMP,可以包含免疫球蛋白或非免疫球蛋白支架。本公开的TMP多肽,无论是异源二聚体TMP还是单链TMP,可以包含Fc多肽,或者可以包含另一种合适的支架多肽。

[0328] 合适的支架多肽包括基于抗体的支架多肽和非基于抗体的支架。非基于抗体的支架包括例如白蛋白、XTEN(延伸重组)多肽、转铁蛋白、Fc受体多肽、弹性蛋白样多肽(参见,例如,Hassouneh等人(2012)Methods Enzymol.502:215;例如,包含五肽重复单元(Val-Pro-Gly-X-Gly;SEQ ID NO:227)的多肽,其中X是除脯氨酸外的任何氨基酸)、白蛋白结合多肽、丝绸样多肽(参见,例如,Valluzzi等人(2002)Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.357:165)、丝绸-弹性蛋白样多肽(SELP;参见,例如,Megeed等人(2002)Adv Drug Deliv Rev.54:1075)等。合适的XTEN多肽包括例如WO 2009/023270、WO 2010/091122、WO 2007/103515、US 2010/0189682和US 2009/0092582中公开的那些;另见Schellenberger等人(2009)Nat Biotechnol.27:1186)。合适的白蛋白多肽包括例如人血清白蛋白。

[0329] 在一些情况下,合适的支架多肽是半衰期延长多肽。因此,在一些情况下,与缺乏支架多肽的对照多肽相比,合适的支架多肽增加了多肽(例如,TMP)的体内半衰期(例如,血清半衰期)。例如,在一些情况下,与缺乏支架多肽的对照多肽相比,支架多肽将多肽的体内

半衰期(例如,血清半衰期)增加了至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约50％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约25倍、至少约50倍、至少约100倍或大于100倍。例如,在一些情况下,与缺乏Fc多肽的对照多肽相比,Fc多肽将多肽的体内半衰期(例如,血清半衰期)增加了至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约50％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约25倍、至少约50倍、至少约100倍或大于100倍。

[0330] Fc多肽

[0331] 在一些情况下,TMP包含Ig Fc多肽。Ig Fc多肽在本文中也称为“Fc多肽”。TMP的Ig Fc多肽可以是人IgG1 Fc、人IgG2 Fc、人IgG3 Fc、人IgG4 Fc等、或野生型Ig Fc多肽的变体。变体包括天然存在的变体、非天然存在的变体及其组合。示例性Ig Fc多肽在下文讨论,如果期望的话,其中任一种都还可以包括种间结合序列。

[0332] 在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含与图21A至图21M中任一个描绘的Fc氨基酸序列具有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0333] 在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽是IgG1 Fc多肽或IgG1 Fc多肽的变体。例如,在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含与图21A中描绘的人IgG1 Fc多肽具有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列。作为另一个实例,在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含与图21B中描绘的Fc多肽具有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽包含位置14处的Ala和位置15处的Ala。在任何上述实施方案中,Ig Fc多肽可以具有N77取代;即,Ig Fc多肽可以在位置77处具有除Asn外的氨基酸,其中在一些情况下,Ig Fc多肽具有位置77处的Ala。在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21A中描绘的氨基酸序列。在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21B中描绘的氨基酸序列。

[0334] 在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽是IgG1 Fc多肽或IgG1 Fc多肽的变体,其中变体包括天然存在的变体、非天然存在的变体及其组合。例如,在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含与图21C中描绘的人IgG1 Fc多肽具有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽包含位置136处的Glu和位置138处的Met。作为另一个实例,在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含与图21D中描绘的人IgG1 Fc多肽具有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列;其中Ig Fc多肽具有位置14和15处的Ala;并且其中Fc多肽包含位置136处的Glu和位置138处的Met。在任何上述实施方案中,Ig Fc多肽可以具有N77取代;即,Ig Fc多肽可以在位置77处具有除Asn外的氨基酸,其中在一些情况下,Ig Fc多肽具有位置77处的Ala。在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21C中描绘的氨基酸序列。在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21D中描绘的氨基酸序列。

[0335] 在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21E中描绘的氨基酸序列(人IgG1 Fc,其包含L234F取代、L235E取代和P331S取代;其中L234对应于图21E中描绘的氨基酸序列的氨基酸14;L235对应于图21E中描绘的氨基酸序列的氨基酸15;并且P331对应于图21E中描

绘的氨基酸序列的氨基酸111)。在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21F中描绘的氨基酸序列,其包含N279A取代(图21F中描绘的氨基酸序列的N77A)。

[0336] 在一些情况下,Fc多肽包含与图21G中描绘的人IgG2 Fc多肽具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;例如,Fc多肽包含与图21G中描绘的人IgG2 Fc多肽的氨基酸99-325具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列(例如,其中Ig Fc多肽具有约227个氨基酸的长度)。在一些情况下,Fc多肽包含与图21H中描绘的人IgG3 Fc多肽具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;例如,Fc多肽包含与图21H中描绘的人IgG3 Fc多肽的氨基酸19-246具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列(例如,其中Ig Fc多肽具有约228个氨基酸的长度)。在一些情况下,Fc多肽包含与图21J中描绘的人IgM Fc多肽具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;例如,Fc多肽包含与图21J中描绘的人IgM Fc多肽的氨基酸1-276具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,Fc多肽包含与图21K中描绘的人IgA Fc多肽具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;例如,Fc多肽包含与图21K中描绘的人IgA Fc多肽的氨基酸1-234具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0337] 在一些情况下,Fc多肽包含与图21M中描绘的人IgG4 Fc多肽具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,Fc多肽包含与图21M中描绘的人IgG4 Fc多肽的氨基酸100至327具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列(例如,其中Ig Fc多肽具有约228个氨基酸的长度)。

[0338] 在一些情况下,IgG4 Fc多肽包含以下氨基酸序列:PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:228)。

[0339] 在一些情况下,TMP中采用的Ig Fc将包含野生型序列中的一个或多个氨基酸取代,使得Ig Fc基本上不诱导细胞裂解。例如,在一些情况下,TMP中存在的Fc多肽包含图21A中描绘的氨基酸序列(人IgG1 Fc),除了L234(图21A中描绘的氨基酸序列的L14)被除亮氨酸外的氨基酸取代,或者L235(图21A中描绘的氨基酸序列的L15)被除亮氨酸外的氨基酸取代。实例包括L234A(L14A)取代;和L235A(L15A)取代。

[0340] TGF-β多肽

[0341] 如上所述,本公开的TMP包含至少一种被结合TGF-β多肽的多肽(“掩蔽多肽”)可逆地掩蔽的TGF-β多肽,它们一起形成掩蔽的TGF-βMOD。掩蔽多肽可以是,例如,TGF-β受体多肽或具有可逆地掩蔽TMP中存在的TGF-β多肽的功能的抗体,其中TGF-β多肽能够以其他方式充当细胞TGF受体的激动剂。掩蔽的TGF-βMOD提供活性TGF-β多肽(例如,TGF-β信号传导途径激动剂)。TGF-β多肽和掩蔽多肽(例如,TGF-β受体片段)彼此相互作用以可逆地掩蔽TGF-β多肽,从而允许TGF-β多肽与其细胞受体相互作用。此外,掩蔽序列与可以清除TGF-β的细胞受体(诸如非信号传导TβRIII)竞争,从而允许TGF-βMOD(因此允许TMP)有效地将活性TGF-β激动剂递送至靶细胞。虽然本文讨论的TMP构建体允许将可逆掩蔽的TGF-β表位特异性呈递至靶T细胞,但它们还提供用于呈递一种或多种额外MOD的位点。TMP构建体包括一种或多种额外MOD的能力因此允许TGF-β和额外MOD的组合呈递以基本上表位特异性/选择性的方式指导靶T细胞的反应,以便提供靶T细胞的调节。因此,TMP允许以表位选择性(例如,依赖性/特异性)方式递送一个或多个掩蔽的TGF-βMOD,所述方式允许(i)与靶T细胞(诸如对表位具有选择性的CD4+细胞)形成活性免疫突触,以及(ii)调节(例如,控制/调控)靶T细胞对表位的反应。一旦与T细胞的TCR结合,含有掩蔽的TGF-βMOD的TMP对T细胞的影响将取决于是否有任何额外的MOD作为TMP的一部分存在,如果有,则存在所述额外的MOD。

[0342] 此外,尽管本公开的TMP可包含一个或多个掩蔽的TGF-βMOD和一个或多个额外的MOD,诸如野生型或变体IL-2、PD-L1和/或4-1BBL MOD(如上所述),但如果期望,本公开的TMP可以仅包含一个或多个掩蔽的TGF-βMOD。即,一个或多个额外的MOD,诸如野生型或变体IL-2、PD-L1和/或4-1BBL MOD,不需要包括在本公开的TMP中。本公开的含有掩蔽的TGF-βMOD的TMP可以充当产生TGF-β驱动的T细胞反应的方式。例如,TGF-β本身可以抑制T细胞的效应细胞功能的发育,激活巨噬细胞,且/或在局部免疫和炎症作用消退后促进组织修复。

[0343] 尽管掩蔽的TGF-βMOD包含掩蔽的TGF-β多肽,但是TGF-β多肽仍然可以充当TβR激动剂,因为TGF-β多肽-掩蔽复合物是可逆的并且在开放状态(其中TGF-β多肽可接触细胞受体)与闭合状态(其中掩蔽物结合GF-β多肽)之间“呼吸”。因此,掩蔽多肽用于结合TGF-β多肽并防止其与例如普遍存在的非信号传导TβR3分子形成紧密复合物,所述TβR3分子可以清除原本游离的TGF-β。此外,因为TGF-β的活性形式是对TBR3具有更高亲和力的二聚体,因此可以将限制二聚化的取代(例如,用丝氨酸取代位置77处的半胱氨酸的C77S取代)掺入TGF-β序列中,以便避免被该受体清除。

[0344] 掩蔽序列的一种作用是降低TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3多肽对TβR的有效亲和力。同时,可以改变掩蔽多肽对TGF-β多肽的亲和力,使得其更容易与TGF-β多肽解离,使得TGF-β多肽更容易接触细胞TβR蛋白。即,当掩蔽多肽对TGF-β多肽的亲和力降低时,掩蔽的TGF-βMOD将花费更多时间处于开放状态。尽管处于开放状态的TGF-β多肽可用于与细胞受体结合,但由于TβRII蛋白通常是异聚体TβR1/TβR2信号传导复合物中与TGF-β相互作用的第一个肽,因此控制TGF-β多肽对TβRII的亲和力有效地控制了TGF-β进入活性信号传导复合物。在例如TGF-β2的Lys 25、Ile 92和/或Lys 94中的一个或多个、两个或更多个或全部三个(或TGF-β1、TGF-β3的对应位置)处掺入取代降低了对TβRII多肽的亲和力。降低的亲和力允许靶细胞的TCR与TMP MHC多肽和表位之间的相互作用有效控制结合并允许靶细胞特异性相互作用。

[0345] 当TβRII多肽用作掩蔽多肽时,与细胞TβRI受体直接相互作用和脱靶信号传导的

可能性可以通过适当修饰掩蔽序列来解决。当期望阻断/限制掩蔽的TGF-β多肽通过TβRI的信号传导和/或修饰(例如,降低)掩蔽TβRII多肽对TGF-β的亲和力时,可以在掩蔽TβRII多肽中掺入N末端缺失和/或氨基酸取代。可以进行的修饰包括N末端氨基酸的缺失(例如,N末端Δ14或Δ25缺失)和/或L27、F30、D32、S49、I50、T51、S52、I53、E55、V77、D118和/或E119的一个或多个处的取代。导致TβRI与TβRII相关性降低以及对TGF-β的亲和力降低的一些特异性TβRII修饰包括L27A、F30A、D32A、D32N、S49A、I50A、T51A、S52A、S52L、I53A、E55A、V77A、D118A、D118R、E119A和/或E119Q中的任何一种或多种。

[0346] 在一些情况下,TMP中存在的TGF-β多肽是变体TGF-β多肽,包括与野生型TGF-β多肽相比,对至少一类TGF-β受体的亲和力较低或者对至少一类TGF-β受体具有选择性的变体TGF-β多肽。

[0347] 虽然TGF-β1多肽、TGF-β2多肽或TGF-β3多肽可以作为掩蔽的TGF-β多肽的一部分掺入TMP中,但多种因素可能影响特定TGF-β多肽的选择、以及将采用的特定序列和氨基酸取代。例如,当在某些哺乳动物细胞系(例如,CHO细胞)中表达时,TGF-β1和TGF-β3多肽的氨基酸序列会受到"剪切"。此外,二聚化TGF-β(例如,TGF-β2)对TβR3(β聚糖受体)的亲和力高于对TβR2受体的亲和力,这可能导致生物活性掩蔽的蛋白与大量体内非信号传导TβR3分子的脱靶结合和损失。为了最大程度地减少与TβR3的高亲和力脱靶结合,可能期望取代导致二聚体TGF-β分子的残基,所述分子通过二硫键连接。因此,半胱氨酸77(C77)可以被半胱氨酸以外的氨基酸(例如,形成C77S取代的丝氨酸)取代。

[0348] TGF-β多肽的氨基酸序列是本领域已知的。在一些情况下,掩蔽的TGF-β多肽中存在的TGF-β多肽是TGF-β1多肽。在一些情况下,掩蔽的TGF-β多肽中存在的TGF-β多肽是TGF-β2多肽。在一些情况下,掩蔽的TGF-β多肽中存在的TGF-β多肽是TGF-β3多肽。

[0349] 合适的TGF-β多肽可以具有约70个氨基酸至约125个氨基酸的长度;例如,合适的TGF-β多肽可具有约70个氨基酸至约80个氨基酸、约80个氨基酸至约90个氨基酸;约90个氨基酸至约100个氨基酸;约100个氨基酸至约105个氨基酸、约105个氨基酸至约110个氨基酸、约110个氨基酸至约112个氨基酸、约113个氨基酸至约120个氨基酸或约120个氨基酸至约125个氨基酸的长度。合适的TGF-β多肽可以包含与人TGF-β1多肽、人TGF-β2多肽、或人TGF-β3多肽的成熟形式的至少80个、至少90个、至少100个或至少110个连续氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0350] 图23A至图23G提供了TGF-β多肽的氨基酸序列,包括:TGF-β1前蛋白原(图23A)、TGF-β2前蛋白(图23C)和TGF-β3前蛋白(图23E);TGF-β1成熟形式(图23B)、TGFβ2成熟形式(图23D)和TGFβ3成熟形式(图23F)。图23G中提供了具有C77S取代的TGF-β3的成熟形式。图24提供了智人TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3多肽的氨基酸序列的比对。

[0351] (i)TGF-β1多肽

[0352] 合适的TGF-β1多肽可以包含与以下TGF-β1氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:AL

DTNYCFSSTE KNCCVRQLYI DF***R***KDLGWKW IHEPKGYHAN FCLGPCPYIW SLDTQYSKVL ALYNQHNPGA SAAP***C***CVPQA LEPLPIVYY***V*** G***R***KPKVEQLS NMIVRSCKCS (SEQ ID NO:133;长度为112个氨基酸);其中TGF-β1多肽的长度为约112个氨基酸。图23A中提供了TGF-β1前蛋白原。氨基酸R25、C77、V92和R94在图23A中为粗体和斜体。

[0353] 在一些情况下,合适的TGF-β1多肽包含C77S取代。因此,在一些情况下,合适的TGF-β1多肽包含与以下TGF-β1氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:AL DTNYCFSSTE KNCCVRQLYI DF***R***KDLGWKW IHEPKGYHAN FCLGPCPYIW SLDTQYSKVL ALYNQHNPGA SAAP***S***CVPQA LEPLPIVYY***V*** G***R***KPKVEQLS NMIVRSCKCS (SEQ ID NO:229),其中氨基酸77是Ser。位置25、77、92和94为粗体和斜体。

[0354] (ii)TGF-β2多肽

[0355] 合适的TGF-β2多肽可以包含与以下TGF-β2氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:ALDAAYCFR NVQDNCCLRP LYIDF***K***RDLG WKWIHEPKGY NANFCAGACP YLWSSDTQHS RVLSLYNTIN PEASASP***C***CV SQDLEPLTIL YY***I***G***K***TPKIE QLSNMIVKSC KCS (SEQ ID NO:135),其中TGF-β2多肽的长度为约112个氨基酸。图23C中提供了TGF-β2前蛋白原。残基Lys 25、Cys 77、Ile 92和Lys 94在图23C中为粗体和斜体。

[0356] 在一些情况下,合适的TGF-β2多肽包含C77S取代。因此,在一些情况下,合适的TGF-β2多肽包含与以下TGF-β2氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:ALDAAYCFR NVQDNCCLRP LYIDFKRDLG WKWIHEPKGY NANFCAGACP YLWSSDTQHS RVLSLYNTIN PEASASP***S***CV SQDLEPLTIL YYIGKTPKIE QLSNMIVKSC KCS (SEQ ID NO:230),其中氨基酸77被Ser取代。Ser77为粗体和斜体。

[0357] (iii)TGF-β3多肽

[0358] 合适的TGF-β3多肽可以包含与以下TGF-β3氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:

ALDTNYCFRN LEENCCVRPL YIDF*R*QDLGW KWVHEPKGYY ANFCSGPCPY LRSADTTHST VLGLYNTLNP EASASPCCVP QDLEPLTILY Y*V*G*R*TPKVEQ LSNMVVKSCK CS (SEQ ID NO:137),其中TGF-β3多肽的长度为约112个氨基酸。图23E中提供了TGF-β3同种型1前蛋白原。位置25、92和94在图23E中为粗体和斜体。

[0359] 在一些情况下,合适的TGF-β3多肽包含C77S取代。在一些情况下,合适的TGF-β3多肽包含与以下TGF-β3氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:

ALDTNYCFRN LEENCCVRPL YIDF*R*QDLGW KWVHEPKGYY ANFCSGPCPY LRSADTTHST VLGLYNTLNP EASASPSCVP QDLEPLTILY Y*V*G*R*TPKVEQ LSNMVVKSCK CS (SEQ ID NO:138),其中氨基酸77为Ser。位置25、92和94为粗体和斜体。

[0360] (iv)其他TGF-β多肽序列变异

[0361] 除了改变TGF-β二聚化的序列变异(例如,半胱氨酸77取代,诸如C77S)之外,还可以将具有影响亲和力和其他性质的序列变异的TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3多肽掺入到TGF-β多肽中。当TGF-β多肽中存在对掩蔽多肽(例如,TβR多肽,诸如TβRII多肽)的亲和力降低的变体TGF-β时,那些组分更容易解离,使得TGF-β多肽更容易接触细胞TβR蛋白。因为TβRII蛋白通常是异聚TβR信号传导复合物中与TGF-β相互作用的第一个肽,因此与TβRII的相互作用有效控制TGF-β进入活性信号传导复合物。因此,控制TGF-β对TβRII的亲和力的变体可以有效控制掩蔽的TGF-βMOD进入活性信号传导复合物。

[0362] 本公开提供了一种TMP,其包含掩蔽TβR(例如,TβRII)多肽序列和/或变体TGF-β多肽的变体,所述TGF-β多肽对彼此的亲和力发生改变(例如,降低)(相对于不含序列变异的其他方面相同的TGF-β多肽)。TGF-β多肽与TβR(例如,TβRII)多肽之间的亲和力可以使用如上所述的用于MOD及其co-MOD的(BLI)来确定。

[0363] (a)其他TGF-β2序列变体

[0364] 本公开提供了一种包含野生型(wt)或变体TGF-β2多肽的TMP;其中变体多肽对TMP中存在的掩蔽TβR具有降低的亲和力(相对于没有序列变异的其他方面相同的野生型TGF-β多肽)。

[0365] 在一些情况下,TMP包含变体TGF-β2多肽,其与图23D中描绘的氨基酸序列的至少100个连续氨基酸具有大于85%(例如,大于90%、95%、98%或99%)的序列同一性,并且包含降低变体TGF-β2多肽对TβRII受体序列的亲和力的取代。

[0366] 在一些情况下,TMP包含变体TGF-β(例如,TGF-β2)多肽,其包含Lys 25、Ile 92和/或Lys 94中的一个或多个、两个或更多个、或全部三个的取代(参见图23D的残基的位置,以及图24的TGF-β1和TGF-β3中的对应残基)。这些氨基酸残基已显示影响TGF-β2对TβRII多肽的亲和力(参见Crescenzo等人,J.Mol.Biol.355:47-62(2006))。在一种情况下,TMP包含在位置25处具有除Lys或Arg外的氨基酸的TGF-β2多肽(图23D)。TMP可以包含在图23D中描绘

的氨基酸序列的位置92处具有除Ile或Val外的氨基酸(或位置92处除Ile、Val或Leu外的氨基酸)的TGF-β2多肽。TMP可以包含在图23D中描绘的氨基酸序列的位置94处具有除Lys或Arg外的氨基酸的TGF-β2多肽。TMP可包含在图23D中描绘的氨基酸序列的Lys 25、Ile 92和/或Lys 94的一个或多个、两个或更多个或全部三个处包含取代的TGF-β2多肽。

[0367] (b)其他TGF-β1和TGF-β3序列变体

[0368] 在一些情况下,TMP包含变体TGF-β1或TGF-β3多肽,其包含对应于TGF-β2中的Lys 25、Ile 92和/或Lys 94的一个或多个、两个或更多个或全部三个氨基酸位置处的取代。在TGF-β1或TGF-β3中,对应于Lys 25的氨基酸是Arg 25,对应于Ile 92的氨基酸是Val 92,对应于Lys 94的氨基酸是Arg 94,其中每一个都是保守取代。参见,例如,图23B的TGF-β1(成熟形式)和图23F的TGF-β3(成熟形式)。

[0369] 例如,在一些情况下,TMP包含在位置25处具有除Arg或Lys外的氨基酸的TGF-β1或β3多肽。作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含在位置92处具有除Val或Ile外的氨基酸(或者在位置92处具有除Ile、Val或Leu外的氨基酸)的TGF-β1或β3多肽。作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含具有除Arg或Lys外的氨基酸的TGF-β2多肽。作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含TGF-β1或β3多肽,其包含在Arg 25、Val 92和/或Arg 94中的一个或多个、两个或更多个或全部三个处的取代。作为另一个实例,在一些情况下,TMP包含TGF-β1或β3多肽,其包含在Arg 25、Val 92和/或Arg 94中的一个或多个、两个或更多个或全部三个处的取代。

[0370] 掩蔽多肽

[0371] 如上所述,本公开的TMP包含TGF-β多肽和掩蔽多肽。结合并掩蔽TGF-β多肽的多肽或多肽复合物(“掩蔽多肽”)可以采取多种形式,包括例如TGF-βRI(“TβRI”)、TGF-βII(“TβRII”)、TGF-βRIII(“TβRIII”)和抗TGF-β抗体。

[0372] TGF-β受体多肽

[0373] 在掩蔽的TGF-β多肽中掩蔽TGF-β可以通过利用TGF-β受体片段(例如,TβRI、TβRII或TβRIII的胞外域序列)来实现,所述TGF-β受体片段包含足以结合TGF-β多肽(例如,TGF-β1、TGF-β2或TGF-β3)的多肽序列。在一个实施方案中,掩蔽序列包含全部或部分的TβRI、TβRII或TβRIII胞外域。图25A至图25N提供了TGF-β受体多肽的氨基酸序列的实例。图25B提供了TβRI胞外域多肽的氨基酸序列。图25D和图25F至图25J提供了TβRII胞外域多肽的氨基酸序列。

[0374] (1)TGF-β受体I(TβRI)

[0375] 掩蔽多肽可以衍生自TβRI(例如,同种型1;SEQ ID NO:141)并且可以包含全部或部分的TβRI胞外域(氨基酸34-126)。适用于掩蔽TGF-β的TβRI多肽可以包含与以下TβRI胞外域氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、或103个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:LQCFCHL CTKDNFTCVT DGLCFVSVTE TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE LPTTVKSSPG LGPVEL(SEQ ID NO:142)。

[0376] (2)TGF-β受体II(TβRII)

[0377] 掩蔽多肽可以衍生自TβRII(例如,同种型A),并且可以包含全部或部分的TβRII胞外域序列(氨基酸24至177)。适用于掩蔽TGF-β的TβRII同种型A多肽可以包含与以下TβRII

同种型A胞外域氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个、至少120个、至少130个、至少140个、至少150个或至少154个氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

IPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND MIVTDNNGAV KFPQLCKFCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS ICEKPQEVCV AVWRKNDENI TLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE KKKPGETFFM CSCSS***D***ECND NIIFSEE (SEQ ID NO:144)。对应于B同种型中的D118的天冬氨酸残基的位置为粗体和斜体。

[0378] 掩蔽多肽可衍生自TβRII同种型B(SEQ ID NO:145)并且可以包含全部或部分的TβRII胞外域序列(氨基酸24至166)。适用于掩蔽TGF-β的TβRII同种型B多肽可以包含与以下TβRII同种型B胞外域氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个、至少120个、至少130个、至少140个、或143个氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

[0379] IPPHVQKSVN NDMIVTDNNG AVKFPQLCK***F*** C***D***VRFSTCDN QKSCMSNCSI T***S***IC***E***KPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSS***D***EC NDNIIFSEEY NTSNPDLLLV IFQ (SEQ ID NO:146)。如下文所讨论的，F30、D32、S52、E55或D118(斜体和粗体)中的任何一个或多个可以被除那些位置处天然存在的氨基酸外的氨基酸(例如,丙氨酸)取代。掩蔽多肽可包括D118A或D118R取代。掩蔽多肽可包括D118A或D118R取代以及F30A、D32N、S52L和/或E55A取代中的一者或多者。

[0380] 尽管TβRII的胞外域可用作掩蔽多肽,但所述蛋白质的该区域具有带电荷且疏水的斑块,其可能导致不利的pI,并且可能对表达所述多肽的细胞有毒。此外,将TβRII胞外域与活性TGF-β多肽组合可以产生复合物,所述复合物可以与细胞表面TβRI组合并引起信号传导受体的激活(例如,通过Smad途径的信号传导)。通过去除或改变参与TβRI缔合的序列来修饰用于掩蔽TGF-β的TβRII胞外域序列,可以避免被掩蔽的TGF-β对细胞的不预期的刺激,除非通过其自身的细胞表面异源二聚体TβRI/TβRII复合物。TβRII的修饰还可以改变(例如,降低)TβRII对TGF-β(例如,TGF-β3)的亲和力,从而允许控制TGF-β暴露以及其作为信号传导分子的可及性。包含对TGF-β(例如,TGF-β3)具有最高亲和力的TβR(例如,TβRII)肽的多肽最紧密地掩蔽TGF-β多肽并且需要更高的剂量来实现相同的效果。相比之下,TβRII中的降低亲和力的氨基酸取代暴露了TGF-β多肽,并且在较低剂量下具有生物学效果。

[0381] 因此,当期望阻断/限制TGF-β多肽通过TβRI的信号传导和/或修饰(例如,降低)掩蔽TβRII多肽对TGF-β的亲和力时,可以将对TβRII的许多改变掺入TβRII多肽序列中。可以进行的修饰包括上述N末端氨基酸的缺失,诸如14或25个N末端氨基酸(1至14个氨基酸或1至25个氨基酸;Δ14、Δ25修饰),和/或L27、F30、D32、S49、I50、T51、S52、I53、E55、V77、D118和/或E119中的一个或多个处的取代。导致TβRI与TβRII相关性降低以及对TGF-β的亲和力降低的一些特异性TβRII修饰包括基于图25F中描绘的氨基酸序列的氨基酸编号的L27A、F30A、D32A、D32N、S49A、I50A、T51A、S52A、S52L、I53A、E55A、V77A、D118A、D118R、E119A和/或

E119Q中的任何一种或多种。参见,例如,J.Groppe等人Mol Cell 29,157-168,(2008)和De Crescenzo等人JMB 355,47-62(2006)的这些取代对TGF-β3-TβRII和TβRI-TβRII复合物的影响。TβRII的修饰,包括N末端Δ25缺失和/或F24处的取代(例如,F24A取代),基本上或完全阻断了通过经典SMAD信号传导途径的信号。在一个方面,成熟TβRII B同种型(例如,图25F中描绘的氨基酸序列)的位置118处的天冬氨酸(D118)被除Asp或Glu外的氨基酸替换,诸如被Ala替换以产生"D118A"取代或被Arg替换以产生D118R取代。对应于D118的Asp残基在图25F中用粗体和下划线表示。长度为1至25个氨基酸的N末端缺失(例如,Δ25缺失)和/或F24处的取代(例如,F24A取代)可以与D118取代(例如,D118A或D118R)组合。长度为1至25个氨基酸的N末端缺失(例如,Δ25缺失)和/或F24处的取代(例如,F24A取代)也可以与L27、F30、D32、S49、I50、T51、S52、I53、E55、V77、D118和/或E119(例如,D118A)取代中任一处的取代组合,并且特别是针对上述图25F中描绘的氨基酸序列中的那些位置列举的任何特定取代,以改变亲和力。

[0382] TβRII多肽的N末端的缺失还可导致TβRI相互作用的丧失并阻止包含TβRII多肽的掩蔽的TGF-β多肽充当参与并激活TβRI信号传导的组成型活性复合物。TβRII多肽的14个氨基酸的缺失(Δ14)显著降低了蛋白质与TβRI的相互作用,而TβRII的Δ25氨基酸缺失似乎完全消除了与TβRI的相互作用。N末端缺失也显著改变了蛋白质的pI,Δ14TβRII胞外域突变体显示出约4.5-5.0(例如,约4.74)的pI。因此,掩蔽多肽可包含具有N末端缺失的TβRII胞外域多肽,所述N末端缺失诸如14至25个氨基酸(例如,14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸)。可用于掩蔽TGF-β多肽的修饰的胞外域序列,包括限制与TβRI相互作用的那些序列,在以下段落中描述。

[0383] 在一个实施方案中,掩蔽多肽包含与以下TβRII同种型B胞外域序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个、至少120个、至少130个、至少140个或142个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的序列:IPPHVQKSVN NDMIVTDNNG AVKFPQLCK***F*** C***D***VRFSTCDN QKSCMSNCSI T***S***IC***E***KPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSS***D***EC NDNIIFSEE (SEQ ID NO:147)。F30、D32、S52、E55或D118(斜体和粗体)中的任何一个或多个可以被除那些位置处天然存在的氨基酸外的氨基酸(例如,丙氨酸)取代。在一个实施方案中,掩蔽多肽包含携带D118A取代的TβRII同种型B胞外域。在一个实施方案中,掩蔽TGF-β的序列包含携带D118A取代和F30A、D32N、S52L和/或E55A取代中的一个或多个的TβRII同种型B胞外域序列。

[0384] 由于掩蔽的TGF-β/TβRII复合物与TβRI相互作用而阻断无意(inadvertent)细胞信号传导的TβRII N末端缺失组合(诸如14个至25个氨基酸(例如,14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸))可以与其他TβRII胞外域取代组合,包括F30、D32、S52、E55和/或D118中的任何一个或多个处的那些。缺失和取代的组合确保了掩蔽的TGF-βMOD不会引起细胞信号传导,除非通过细胞膜结合的TβRI和TβRII受体。

[0385] 在一个实施方案中,掩蔽多肽包含与以下TβRII同种型B胞外域序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或114个氨基酸具有至少60%、至少70%、至少

80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的序列：TDNNG AVKFPQLCK***F*** C***D***VRFSTCDN QKSCMSNCSI T***S***IC***E***KPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSS***D***EC NDNIIFSEE (SEQ ID NO:231)，其氨基酸1-14(Δ14)是缺失的。F30、D32、S52、E55或D118(斜体和粗体)中的任何一个或多个可以被除那些位置处天然存在的氨基酸外的氨基酸(例如，丙氨酸)取代。在一个实施方案中，掩蔽多肽包含具有D118A取代的TβRII同种型B胞外域。在一个实施方案中，掩蔽TGF-β的序列包含氨基酸序列TDNNG AVKFPQLCK***F*** C***D***VRFSTCDN QKSCMSNCSI T***S***IC***E***KPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSS***D***EC NDNIIFSEE (SEQ ID NO:231)，并且携带D118A取代和F30A、D32N、S52L和/或E55A取代中的一个或多个。

[0386] 在一个实施方案中，掩蔽多肽包含与以下序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个或104个氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列：QLCK***F*** C***D***VRFSTCDN QKSCMSNCSI T***S***IC***E***KPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSS***D***EC NDNIIFSEE (SEQ ID NO:232)，其氨基酸1-25(Δ25)是缺失的。F30、D32、S52、E55或D118(斜体和粗体)中的任何一个或多个可以被除那些位置处天然存在的氨基酸外的氨基酸(例如，丙氨酸)取代。在一个实施方案中，掩蔽多肽具有D118A取代。在一个实施方案中，掩蔽多肽具有D118A取代和F30A、D32N、S52L和/或E55A取代中的一个或多个。在一个实施方案中，掩蔽多肽具有D118A和F30A取代。在一个实施方案中，掩蔽多肽具有D118A和D32N取代。在一个实施方案中，掩蔽多肽具有D118A和S52L取代。在一个实施方案中，掩蔽多肽具有D118A和E55A取代。

[0387] (3)TGF-β受体III(TβRIII)

[0388] 在一个实施方案中，掩蔽多肽可以衍生自TβRIII并且可以包含全部或部分TβRIII胞外域(A同种型的氨基酸27-787或B同种型的氨基酸27-786)。在一些情况下，合适的掩蔽多肽包含与TβRIII A同种型或B同种型胞外域序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个或120个氨基酸具有至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0389] (c)抗体

[0390] 虽然TGF-β受体多肽(例如，胞外域序列)可以用于结合和掩蔽TMP中的TGF-β多肽，但结合TGF-β多肽的其他多肽也可以用作掩蔽多肽。在可用于掩蔽TGF-β的合适多肽中，存在对TGF-β具有亲和力的抗体(例如，对TGF-β1、TGF-β2或TGF-β3中的一种或多种具有特异性的抗体)，其中抗体包括抗体片段，诸如对TGF-β多肽具有亲和力的纳米抗体和单链抗TGF-β抗体(例如，其中任一种都可以是人源化的)。已经描述了一些结合并中和TGF-β的抗

体,包括scFv抗体。参见,例如,US 9,090,685。在本公开中描述的整个实施方案和/或方面中,用于掩蔽TGF-β多肽的TβR(例如,TβRII)多肽可以用对TGF-β多肽具有亲和力的掩蔽抗体(例如,scFv或纳米抗体)替换。

[0391] 在一些情况下,抗体(例如,单链抗体)可以用作掩蔽多肽并且可以限于待掩蔽的TGF-β多肽的同种型。例如,当存在于掩蔽的TGF-βMOD中时,可以使用基于美替木单抗(Metelimumab)(CAT192)的针对TGF-β1的单链抗体(例如,Lord等人,mAbs 10(3):444-452(2018))来掩蔽该TGF-β同种型。在另一个实施方案中,使用对TGF-β2具有特异性的单链抗体来掩蔽该TGF-β同种型。在另一个实施方案中,使用对TGF-β3具有特异性的单链抗体来掩蔽该TGF-β同种型。单链抗体还可以对TGF-β同种型的组合具有特异性(例如,选自由以下组成的组的胞外域:TGFGF-β1和TGF-β2;TGF-β1和TGF-β3;以及TGF-β2和TGF-β3)。单链抗体还可以对出现在掩蔽的TGF-βMOD中的TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3胞外域序列具有泛特异性。参见,例如,WO 2014/164709。可以通过多种方法制备对TGF-β同种型具有期望特异性和亲和力的抗体和单链抗体,所述方法包括筛选杂交瘤和/或修饰(例如,组合修饰)对靶TGF-β多肽序列具有亲和力的抗体的可变区序列。

[0392] 在一个实施方案中,掩蔽多肽包含掩蔽TGF-β(例如,TGF-β3)的单链抗体。在一个这种实施方案中,单链氨基酸序列对于包含C77S取代的TGF-β3具有特异性。

[0393] 接头

[0394] 如上所述,本公开的TMP可以包括TMP的第一和第二多肽的组分之间的一个或多个接头肽,例如AI肽与MHC多肽之间;MHC多肽与Ig Fc多肽之间;第一MHC多肽与第二MHC多肽之间;MOD与MHC多肽之间等。如本文所用,短语“TMP的任意两个组分之间的任选的肽接头”是指TMP内的任意两个相邻多肽之间的肽接头。例如,如本文所用,短语“TMP的任意两个组分之间的任选的肽接头”是指以下中的一项或多项之间的肽接头:i)AI肽与MHC II类多肽;ii)第一MHC II类多肽与第二MHC II类多肽;iii)MHC II类多肽与Ig Fc多肽;iv)MHC II类多肽与掩蔽多肽;v)MHC II类多肽与TGF-β多肽;vi)Ig Fc多肽与MOD;vii)Ig Fc多肽与TGF-β多肽;viii)第一MOD与第二MOD;ix)掩蔽多肽与TGF-β多肽;以及x)TGF-β多肽与MOD。

[0395] 还如上所述,在一些情况下,TMP可以包括AI肽与MHC II类多肽之间、例如AI肽与MHC II类β链多肽之间的含有Cys的肽接头。一般来讲,含有Cys的肽接头将用于TMP的第一或第二多肽中,以便有意促进接头与另一个多肽上的期望位点之间形成二硫键。在含有Cys的接头插入TMP的一个多肽中的情况下,TMP中的剩余接头将不包括Cys,以防止在TMP中不需要的位点处形成二硫键,但当期望通过接头之间形成的二硫键连接第一和第二多肽时,可以在第一多肽和第二多肽中的每一个中使用含有Cys的接头。因此,TMP可以包括:a)AI肽与MHC II类多肽之间,例如AI肽与MHC II类β链多肽之间的含有Cys的肽接头;和b)至少一个额外的肽接头,其中所述至少一个额外的肽接头不包括Cys。

[0396] 合适的接头(也称为“间隔子”)可以容易地选择并且可以具有任何多种合适长度,诸如1个氨基酸至25个氨基酸、3个氨基酸至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸、或7个氨基酸至8个氨基酸。合适的接头的长度可以为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。合适接头的长度可以是25至35个氨基酸。合适接头的长度可以是25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个氨基酸。合适接

头的长度可以是35至45个氨基酸。合适接头的长度可以是35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45个氨基酸。合适接头的长度可以是45至50个氨基酸。合适接头的长度可以是45、46、47、48、49或50个氨基酸。

[0397] 含有Cys的接头

[0398] 包含Cys的肽接头可以包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。在一些情况下,本公开的TMP包含有包含第一和第二多肽的异源二聚体,其中第一多肽包含AI肽和MHC II类多肽(例如,MHC II类β链多肽),并且包含AI肽与MHC II类多肽(例如,MHC II类β链多肽)之间的接头,其中该接头包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数(例如,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)。

[0399] 不含有Cys的接头

[0400] 示例性的接头包括甘氨酸聚合物(G)n、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括,例如,$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$(SEQ ID NO:233)和$(GGGS)_n$(SEQ ID NO:234),其中n是至少1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域已知的其他柔性接头。可以使用甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物;Gly和Ser都是相对非结构化的,因此可以充当组分之间的中性系链。可以使用甘氨酸聚合物;甘氨酸甚至比丙氨酸进入显著更多的phi-psi空间,并且比具有较长侧链的残基限制性小得多(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性接头可以包含氨基酸序列,其包括但不限于GGSG(SEQ ID NO:235)、GGSGG(SEQ ID NO:236)、GSGSG(SEQ ID NO:237)、GSGGG(SEQ ID NO:238)、GGGSG(SEQ ID NO:239)、GSSSG(SEQ ID NO:240)等。示例性接头可以包括例如$Gly(Ser_4)n$,(SEQ ID NO:241),其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GSSSS)n(SEQ ID NO:242),其中n是4。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GSSSS)n(SEQ ID NO:243),其中n是5。示例性接头可包括例如(GlyGlyGlyGlySer)n(SEQ ID NO:244)(也称为"G4S"接头),其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:245),其中n是1。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:246),其中n是2。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:160),其中n是3。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:171),其中n是4。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:161),其中n是5。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:247),其中n是6。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:248),其中n是7。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:249),其中n是8。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:250),其中n是9。在一些情况下,接头包含氨基酸序列(GGGGS)n(SEQ ID NO:259),其中n是10。在一些情况下,接头包含氨基酸序列AAAGG(SEQ ID NO:184)。在一些情况下,接头包含氨基酸序列GGSAAAGG(SEQ ID NO:175)。已经发现AAAGG(SEQ ID NO:184)和GGSAAAGG(SEQ ID NO:175)接头可用于例如将MHC II类α链多肽(例如,DRA II类多肽)连接至Ig Fc多肽。

[0401] AI肽

[0402] 如本文所用,“AI肽”是当存在于本公开的TMP中时呈递能够被T细胞表面上的TCR结合的自身免疫性疾病相关表位的肽。AI肽可以具有约4个氨基酸至约25个氨基酸的长度,例如,AI肽可以具有4个氨基酸(aa)至10个氨基酸、8个氨基酸至12个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、12个氨基酸至20个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、15个氨基酸至25个氨基酸、或20个氨基酸至25个氨基酸的长度。例如,本公开的TMP中存在的AI肽可以具有4个氨基酸(aa)、5个氨基酸、6个氨基酸、7,个氨基酸、8个氨基酸、9个氨基酸、10个氨基酸、11个氨基酸、12个氨基酸、13个氨基酸、14个氨基酸、15个氨基酸、16个氨基酸、17个氨基酸、18个氨基酸、19个氨基酸、20个氨基酸、21个氨基酸、22个氨基酸、23个氨基酸、24个氨基酸或25个氨基酸的长度。在一些情况下,TMP中存在的AI肽具有8个氨基酸至20个氨基酸,例如8个氨基酸、9个氨基酸、10个氨基酸、11个氨基酸、12个氨基酸、13个氨基酸、14个氨基酸、15个氨基酸、16个氨基酸、17个氨基酸、18个氨基酸、19个氨基酸或20个氨基酸的长度。

[0403] TMP中存在的AI肽被T细胞特异性结合,即表位被表位特异性T细胞特异性结合。表位特异性T细胞结合具有参考氨基酸序列的表位呈递肽,但基本上不结合与参考氨基酸序列不同的表位。例如,表位特异性T细胞结合具有参考氨基酸序列的AI肽,并且以小于10^{-6}M、小于10^{-5}M或小于10^{-4}M的亲和力结合与参考氨基酸序列不同的表位(如果有的话)。表位特异性T细胞可以以至少10^{-7}M、至少10^{-8}M、至少10^{-9}M或至少10^{-10}M的亲和力结合其具有特异性的表位呈递肽。

[0404] AI肽可以呈递与“自体”抗原(自身抗原)相关或存在于所述“自体”抗原中的表位。与自身免疫性疾病相关的抗原可以是与自身免疫性疾病相关的自身抗原,所述自身免疫性疾病诸如艾迪生病(自身免疫性肾上腺炎、Morbus Addison)、斑秃、艾迪生贫血症(Morbus Biermer)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、冷型自身免疫性溶血性贫血(AIHA)(冷血凝素病、冷自身免疫性溶血性贫血(AIHA)(冷凝集素病)、(CHAD))、热型自身免疫性溶血性贫血(AIHA)(热AIHA、热自身免疫性溶血性贫血(AIHA))、自身免疫性溶血性多-兰贫血(autoimmune hemolytic Donath-Landsteiner anemia)(阵发性冷血红蛋白尿)、抗磷脂综合征(APS)、动脉粥样硬化、自身免疫性关节炎、颞动脉炎、大动脉炎(Takayasu arteriitis)(高安氏病(Takayasu's disease)、主动脉弓病)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、自身免疫性慢性胃炎、自身免疫性不孕症、自身免疫性内耳疾病(AIED)、巴塞多氏病(Basedow's disease)(Morbus Basedow)、Bechterew病(Morbus Bechterew、僵直性脊椎炎、强直性脊柱炎)、白塞综合征(Behcet's syndrome)(Morbus Behcet)、肠道疾病(包括自身免疫性炎性肠病(包括溃疡性结肠炎(Morbus Crohn、克罗恩病(Crohn's disease))、自身免疫性心肌病、特发性扩张型心肌病(DCM)、慢性疲劳免疫功能障碍综合征(CFIDS)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性多发性关节炎、查格-施特劳斯综合征(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮、科干综合征(Cogan syndrome)、肢端硬皮综合征(CREST syndrome)(皮肤钙化综合征(syndrom with Calcinosis cutis)、雷诺现象(Raynaud phenomenon)、食道运动障碍、sklerodaktylia和teleangiectasia)、克罗恩病(Morbus Crohn、溃疡性结肠炎)、疱疹样皮炎、皮肤自身免疫性疾病、皮肌炎、原发性混合型冷球蛋白血症(essential mixed cryoglobulinemia)、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛、纤维肌炎、古德帕斯丘综合征(Goodpasture syndrome)(抗GBM介导的肾小球肾炎)、移植物抗宿主病、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)(GBM、

Polyradikuloneuritis)、血液自身免疫性疾病、桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)、血友病、获得性血友病、自身免疫性肝炎、特发性肺纤维化(IPF)、特发性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少性紫癜(Morbus Werlhof、ITP)、IgA肾病、自身免疫性不孕症、青少年类风湿性关节炎(Morbus Still、斯蒂尔综合征(Still syndrome))、兰伯特-伊顿综合征(Lambert-Eaton syndrome)、系统性红斑狼疮(SLE)、红斑狼疮(盘状)、莱姆关节炎(Lyme arthritis)(莱姆病、疏螺旋体关节炎(borrelia arthritis))、梅尼埃病(Meniere's disease)(Morbus Meniere);混合性结缔组织病(MCTD)、多发性硬化症(MS、弥散性脑脊髓炎、夏科氏病(Charcot's disease))、重症肌无力(肌无力、MG)、肌炎、多发性肌炎、神经自身免疫性疾病、寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮、多腺体(自身免疫性)综合征(PGA综合征、施密特氏综合征(Schmidt's syndrome))、风湿性多肌痛、原发性无丙种球蛋白血症、原发性自身免疫性胆管炎、进行性系统性硬化症(PSS)、类风湿性关节炎(RA、慢性多关节炎、关节风湿病、风湿热)、肉状瘤病(Morbus Boeck、贝-伯-肖三氏病(Besnier-Boeck-Schaumann disease))、僵人综合征(stiff-man syndrome)、硬皮病(Sclerodermia)、硬皮症(Scleroderma)、干燥综合征、自身免疫性葡萄膜炎和韦格纳病(Wegner's disease)(Morbus Wegner、韦格纳肉芽肿)。

[0405] 在一些情况下,TMP中存在的AI肽是与以下疾病相关的肽:艾迪生病、斑秃、强直性脊柱炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性相关不孕症、自身免疫性血小板减少性紫癜、大疱性类天疱疮、克罗恩病、古德帕斯丘综合征、肾小球肾炎(例如,新月体肾小球肾炎、增殖性肾小球肾炎)、格雷夫氏病(Grave's disease)、桥本甲状腺炎、混合性结缔组织病、多发性硬化症、重症肌无力(MG)、天疱疮(例如寻常型天疱疮)、恶性贫血、多发性肌炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、硬皮症、干燥综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、血管炎或白癜风。

[0406] 自身抗原包括例如,聚集蛋白聚糖、丙氨酰-tRNA合成酶(PL-12)、αβ晶体蛋白、α胞衬蛋白(Sptan 1)、α-辅肌动蛋白、α1抗胰凝乳蛋白酶、α1抗胰蛋白酶、α1微球蛋白、醛醇缩酶、氨基酰-tRNA合成酶、淀粉样蛋白、膜联蛋白、载脂蛋白、水通道蛋白、杀细菌/渗透性增强蛋白(BPI)、β-球蛋白前体BP1、β-肌动蛋白、β-乳球蛋白A、β-2-糖蛋白I、β2-微球蛋白、血型抗原、C反应蛋白(CRP)、钙调蛋白、钙网蛋白、心磷脂、催化酶、组织蛋白酶B、着丝点蛋白、硫酸软骨素、染色质、胶原蛋白、补体组分、细胞色素C、细胞色素P450 2D6、细胞角蛋白、核心蛋白聚糖、硫酸皮肤素、DNA拓扑异构酶I、弹性蛋白、爱泼斯坦-巴尔核抗原1(Epstein-Barr nuclear antigen 1)(EBNA1)、弹性蛋白、巢蛋白、可提取核抗原、因子I、因子P、因子B、因子D、因子H、因子X、纤维蛋白原、纤连蛋白、亚胺甲基转移酶环化脱氨酶(LC-1)、gp210核包膜蛋白、GP2(主要酶原粒膜糖蛋白)、麦谷蛋白、糖蛋白gpIIb/IIIa、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、糖化白蛋白、甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、触珠蛋白A2、热休克蛋白、血蓝蛋白、肝素、组蛋白、组氨酰-tRNA合成酶(Jo-1)、大麦醇溶蛋白、透明质酸酶、免疫球蛋白、整合素、间质视黄醇结合蛋白3、内因子、Ku(p70/p80)、乳酸脱氢酶、层粘连蛋白、1型肝胞质液抗原(LC1)、肝/肾微粒体抗原1(LKM1)、溶菌酶、黑色素瘤分化相关蛋白5(MDAS)、Mi-2(染色质结构域解旋酶DNA结合蛋白4)、线粒体蛋白、毒蕈碱受体、髓磷脂相关糖蛋白、肌球蛋白、髓磷脂碱性蛋白、髓磷脂蛋白脂蛋白、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白、髓过氧化物酶(MPO)、类风湿因子(IgM抗IgG)、神经元特异性烯醇化酶、烟碱酸乙酰胆碱受体A链、核仁素、核孔蛋白、

核小体抗原、PM/Scl100、PM/Scl 75、胰腺β细胞抗原、胃蛋白酶原、过氧化物还原蛋白1、磷酸葡萄糖异构酶、磷脂、磷脂酰肌醇、血小板衍生生长因子、聚合酶β(POLB)、钾通道KIR4.1、增殖细胞核抗原(PCNA)、蛋白酶3、蛋白脂质蛋白、蛋白聚糖、凝血酶原、恢复素、视紫红质、核糖核酸酶、核糖核蛋白、核糖体、核糖体磷蛋白、RNA、Sm蛋白、Sp100核蛋白、SRP54(信号识别颗粒54kDa)、选择素、平滑肌蛋白、鞘磷脂、链球菌抗原、超氧化物歧化酶、滑膜关节蛋白、T1F1γ胶原、苏氨酰-tRNA合成酶(PL-7)、组织转谷氨酰胺酶、甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白、促甲状腺激素受体、转铁蛋白、磷酸丙糖异构酶、微管蛋白、肿瘤坏死因子-α、拓扑异构酶、U1-dnRNP 68/70kDa、U1-snRNP A、U1-snRNP C、U-snRNP B/B'、泛素、血管内皮生长因子、波形蛋白和玻连蛋白。

[0407] TMP中包含的AI肽是可用于治疗除1型糖尿病(T1D)和乳糜泻之外的自身免疫性疾病的肽。因此,本公开内容仅涵盖蛋白质构建体(例如,TMP)和制备蛋白质构建体(例如,TMP)(以及包含此类蛋白质构建体的组合物)的方法,所述蛋白质构建体包含可用于治疗除乳糜泻或T1D之外(或加上乳糜泻或T1D)的自身免疫性疾病的抗原/表位。同样地,本公开内容仅涵盖除T1D或乳糜泻之外(或加上T1D或乳糜泻)的自身免疫性疾病的治疗方法和治疗。为了清楚起见,如果包含可用于治疗除T1D和/或乳糜泻之外的自身免疫性疾病的AI肽的TMP还可以为治疗T1D和/或乳糜泻提供一些治疗益处,则所述TMP不排除在本公开的范围之外。同样地,如果除T1D和/或乳糜泻之外的自身免疫性疾病的治疗方法或治疗还可具有作为T1D或乳糜泻的治疗方法或治疗的用途,则所述治疗方法或治疗也不排除在本公开的范围之外。

[0408] 与斑秃(自身免疫性秃发)相关的自身抗原包括例如毛囊角质细胞多肽、黑色素生成相关的自身抗原和黑色素细胞多肽。黑色素细胞自身抗原的实例是酪氨酸酶。与自身免疫性秃发相关的自身抗原还包括毛透明蛋白(Leung等人(2010)J.Proteome Res.9:5153)和角蛋白16。适合包括在本公开的TMP中的AI肽可以是毛囊角质细胞多肽、黑色素细胞多肽、黑色素生成相关的多肽、酪氨酸酶、毛透明蛋白或角蛋白16的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0409] 与艾迪生病相关的自身抗原包括例如21-羟化酶。适合包括在TMP中的AI肽可以是21-羟化酶的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0410] 与自身免疫性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)相关的自身抗原包括例如甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、甲状腺刺激激素受体(TSH-受体)、甲状腺碘化物转运蛋白Na^+/I-同向转运蛋白(NIS)、pendrin蛋白等。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述桥本甲状腺炎相关的多肽中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0411] 与克罗恩病相关的自身抗原包括例如胰腺分泌颗粒膜糖蛋白-2(GP2)。适合包括在TMP中的AI肽可以是GP2的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0412] 与古德帕斯丘病相关的自身抗原包括例如IV型胶原蛋白的α3链,例如IV型胶原蛋白的α3链的氨基酸135-145。Penades等人(1995)Eur.J.Biochem.229:754;Kalluri等人(1994)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:6201。适合包括在TMP中的AI肽可以是IV型胶原蛋白的α3链的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0413] 与格雷夫氏病相关的自身抗原包括例如甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶和促甲状腺素受体(TSH-R)。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述格雷夫氏病相关的抗原中任一种

的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0414] 与混合性结缔组织病相关的自身抗原包括例如U1核糖核蛋白(U1-RNP)多肽(也称为snRNP70)。Sato等人(2010)Mol.Cell.Biochem.106:55。适合包括在TMP中的AI肽可以是U1-RNP多肽的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的AI肽。

[0415] 与多发性硬化症相关的自身抗原包括例如,髓磷脂碱性蛋白、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白和髓磷脂蛋白脂蛋白。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述多发性硬化症相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。作为一个非限制性实例,AI肽可包含氨基酸序列ENPVVHFFKNIVTPR(SEQ ID NO:156)。在一些情况下,TMP包含DRB1*15:01MHC II类β链;和氨基酸序列ENPVVHFFKNIVTPR(SEQ ID NO:156)的肽表位。

[0416] 与重症肌无力相关的自身抗原包括例如,乙酰胆碱受体(AchR;参见,例如,Lindstrom(2000)Muscle&Nerve 23:453)、肌肉特异性酪氨酸激酶和低密度脂蛋白受体相关蛋白4。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述重症肌无力相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。在一些情况下,适合包括在TMP中的表位呈递肽是AchR的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0417] 与帕金森病(Parkinson's disease)相关的自身抗原包括例如α-突触核蛋白。适合包括在TMP中的AI肽可以是α-突触核蛋白的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。例如,适合包括在TMP中的AI肽包括以下中任一项的5个氨基酸至全长的肽:GKTKEGVLYVGSKTK (SEQ ID NO:157); KTKEGVLYVGSKTKE (SEQ ID NO:158); MPVDPDNEAYEMPSE (SEQ ID NO:159); DNEAYEMPSEEGYQD (SEQ ID NO:162); EMPSEEGYQDYEPE (SEQ ID NO:163);和SEEGYQDYEPEA (SEQ ID NO:164),其中"S"表示磷酸丝氨酸。

[0418] 与天疱疮(例如,寻常型天疱疮、落叶型天疱疮、大疱性类天疱疮)相关的自身抗原包括寻常型天疱疮免疫原,诸如桥粒钙粘蛋白桥粒芯糖蛋白3(Dsg3);落叶型天疱疮免疫原,诸如Dsg1;大疱性类天疱疮免疫原,诸如半桥粒肽,包括BP230抗原、GPAG1a和BPAG1b。参见,例如,Cirillo等人(2007)Immunology 121:377。与大疱性类天疱疮相关的自身抗原包括大疱性类天疱疮抗原1(BPAG1;也称为BP230或肌张力障碍)、大疱性类天疱疮抗原2(BPAG2;也称为BP180或XVII型胶原)以及人整合素α-5和β-4亚基。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述天疱疮相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0419] 与肌炎(例如,多发性肌炎;皮肌炎)相关的自身抗原包括例如组氨酰tRNA合成酶。适合包括在TMP中的AI肽可以是组氨酰tRNA合成酶的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0420] 与类风湿性关节炎相关的自身抗原包括例如胶原蛋白、波形蛋白、聚集蛋白、纤维蛋白原、环瓜氨酸肽、α-烯醇化酶、组蛋白多肽、乳铁蛋白、过氧化氢酶、辅肌动蛋白和肌动蛋白(细胞质1和2(β/γ))。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述类风湿性关节炎相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0421] 与硬皮症相关的自身抗原包括核抗原。适合包括在TMP中的AI肽可以是与硬皮症

相关的核抗原的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0422] 与干燥综合征相关的自身抗原包括例如,Ro/La核糖核蛋白(RNP)复合物、α-胞衬蛋白、β-胞衬蛋白、胰岛细胞自身抗原、聚(ADP)核糖聚合酶(PARP)、核有丝分裂器(NuMA)、NOR-90、Ro60 kD自身抗原、Ro52抗原、La抗原(参见例如,GenBank登录号NP_001281074.1)和p27抗原。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述干燥综合征相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0423] 与系统性红斑狼疮(SLE)相关的自身抗原包括例如Ro60自身抗原、低密度脂蛋白、U-1小核核糖核蛋白复合物的Sm抗原(B/B'、D1、D2、D3、E、F、G)、α-肌动蛋白1、α-肌动蛋白4、膜联蛋白AI、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白、过氧化氢酶、防御素、染色质、组蛋白、转酮酶、hCAP18/LL37和核糖核蛋白(RNP)。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述SLE相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0424] 与血小板减少性紫癜相关的自身抗原包括ADAMTS13(一种具有1型血小板反应蛋白基序的解整合素和金属蛋白酶,成员13)和冯维勒布兰德因子裂解蛋白酶(von Willebrand factor-cleaving protease)(VWFCP)。适合包括在TMP中的AI肽可以是ADAMTS13多肽或VWFCP多肽的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0425] 与血管炎相关的自身抗原包括蛋白酶-3、溶菌酶C、乳铁蛋白、白细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶G和天青杀素。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述血管炎相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0426] 与白癜风相关的自身抗原包括SOX9、SOX10、PMEL(前黑色素体蛋白)、酪氨酸酶、TYRP1(酪氨酸相关蛋白1)、DDT(D-多巴色素互变异构酶)、Rab38和MCHR1(黑色素浓缩受体。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述白癜风相关的多肽中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0427] 与自身免疫性葡萄膜炎相关的自身抗原包括例如光感受器间类视黄醇结合蛋白(IRBP)。适合包括在TMP中的AI肽可以是IRBP的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0428] 与自身免疫性多内分泌综合征相关的自身抗原包括例如,17-α羟化酶、组氨酸脱羧酶、色氨酸羟化酶和酪氨酸羟化酶。适合包括在TMP中的AI肽可以是前述自身免疫性多内分泌综合征相关的抗原中任一种的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0429] 与银屑病相关的自身抗原包括ADAMTS15。参见,例如,Prinz(2017)Autoimmunity Reviews 16:970。适合包括在TMP中的AI肽可以是ADAMTS15多肽的长度为4个氨基酸至约25个氨基酸的表位呈递肽。

[0430] 任何上述AI肽都可以由图28A至图28B、图29A至图29B、图30A至图30B、图31A至图31B和图32A至图32B中的"Xn"表示,其中n是4至25的整数(例如,4个氨基酸(aa)、5个氨基酸、6个氨基酸、7个氨基酸、8个氨基酸、9个氨基酸、10个氨基酸、11个氨基酸、12个氨基酸、13个氨基酸、14个氨基酸、15个氨基酸、16个氨基酸、17个氨基酸、18个氨基酸、19个氨基酸、20个氨基酸、21个氨基酸、22个氨基酸、23个氨基酸、24个氨基酸或25个氨基酸)。

[0431] 核酸

[0432] 本公开提供了一种核酸,其包含编码本公开的TMP的核苷酸序列。在一些情况下,

在TMP包含两条不同的多肽链的情况下,本公开提供了单一核酸,其包含编码TMP的第一多肽和第二多肽两者的核苷酸序列。在其他情况下,在TMP包含两条不同的多肽链的情况下,本公开提供:a)第一核酸,其包含编码TMP的第一多肽的核苷酸序列;和b)第二核酸,其包含编码TMP的第二多肽的核苷酸序列。在其他情况下,在TMP是单链TMP的情况下,本公开提供了包含编码单链TMP的核苷酸序列的核酸。在一些情况下,核酸是重组表达载体;因此,本发明提供了包含编码TMP的核苷酸序列的重组表达载体。

[0433] 编码TMP的单个多肽链的单独核酸

[0434] 本公开提供了核酸,其包含编码本公开的TMP的核苷酸序列。如上所述,在一些情况下,在TMP包含两条不同多肽链的情况下,TMP的单个多肽链在单独的核酸中编码。在一些情况下,编码TMP的单独多肽链的核苷酸序列可操作地连接至转录控制元件,例如启动子,诸如在真核细胞中发挥作用的启动子,其中启动子可以是组成型启动子或诱导型启动子。

[0435] 例如,本公开提供了第一核酸和第二核酸,其中第一核酸包含编码TMP的第一多肽的核苷酸序列,并且其中第二核酸包含编码TMP的第二多肽的核苷酸序列。在一些情况下,编码第一和第二多肽的核苷酸序列可操作地连接至转录控制元件。在一些情况下,转录控制元件是在真核细胞中发挥作用的启动子。在一些情况下,核酸存在于单独的表达载体中。

[0436] 编码TMP中存在的两个或更多个多肽的单一核酸

[0437] 本公开提供了一种核酸,其包含编码TMP的第一多肽和第二多肽的核苷酸序列。在一些情况下,编码TMP的第一多肽和第二多肽的核苷酸序列包括插入在编码第一多肽的核苷酸序列与编码第二多肽的核苷酸序列之间的可蛋白水解切割的接头。在一些情况下,编码TMP的第一多肽和第二多肽的核苷酸序列包括插入在编码第一多肽的核苷酸序列与编码第二多肽的核苷酸序列之间的内部核糖体进入位点(IRES)。在一些情况下,编码TMP的第一多肽和第二多肽的核苷酸序列包括插入在编码第一多肽的核苷酸序列与编码第二多肽的核苷酸序列之间的核糖体跳跃信号(或顺式作用水解酶元件,CHYSEL)。下文描述了核酸的实例,其中在编码TMP的第一多肽和第二多肽的核苷酸序列之间设置有可蛋白水解切割的接头;在任何这些实施方案中,可以使用IRES或核糖体跳跃信号来代替编码可蛋白水解切割的接头的核苷酸序列。

[0438] 在一些情况下,第一核酸(例如,重组表达载体、mRNA、病毒RNA等)包含编码TMP的第一多肽链的核苷酸序列;并且第二核酸(例如,重组表达载体、mRNA、病毒RNA等)包含编码TMP的第二多肽链的核苷酸序列。在一些情况下,编码第一多肽的核苷酸序列和编码第二多肽的第二核苷酸序列各自可操作地连接至转录控制元件,例如启动子,诸如在真核细胞中发挥作用的启动子,其中启动子可以是组成型启动子或诱导型启动子。

[0439] 编码单链TMP的核酸

[0440] 本公开提供了一种核酸,其包含编码本文所述的单链TMP的核苷酸序列。在一些情况下,编码单链TMP的核苷酸序列可操作地连接至一种或多种转录控制元件。在一些情况下,转录控制元件是在真核细胞中发挥作用的启动子。

[0441] 重组表达载体

[0442] 本公开提供了包含本公开的核酸的重组表达载体。在一些情况下,重组表达载体是非病毒载体。在一些情况下,重组表达载体是病毒构建体,例如重组腺相关病毒构建体(参见,例如美国专利号7,078,387)、重组腺病毒构建体、重组慢病毒构建体、重组逆转录病

毒构建体、非整合病毒载体等。

[0443] 合适的表达载体包括但不限于病毒载体(例如,基于以下的病毒载体:牛痘病毒;脊髓灰质炎病毒;腺病毒(参见,例如,Li等人,Invest Opthalmol Vis Sci 35:2543 2549,1994;Borras等人,Gene Ther 6:515524,1999;Li和Davidson,PNAS 92:7700 7704,1995;Sakamoto等人,H Gene Ther 5:1088 1097,1999;WO 94/12649、WO 93/03769;WO 93/19191;WO 94/28938;WO 95/11984和WO 95/00655);腺相关病毒(参见,例如,Ali等人,Hum Gene Ther 9:81 86,1998、Flannery等人,PNAS 94:6916 6921,1997;Bennett等人,Invest Opthalmol Vis Sci 38:2857 2863,1997;Jomary等人,Gene Ther 4:683 690,1997、Rolling等人,Hum Gene Ther 10:641 648,1999;Ali等人,Hum Mol Genet 5:591 594,1996;Srivastava的WO 93/09239、Samulski等人,J.Vir.(1989)63:3822-3828;Mendelson等人,Virol.(1988)166:154-165;和Flotte等人,PNAS(1993)90:10613-10617);SV40;单纯疱疹病毒;人类免疫缺陷病毒(参见,例如,Miyoshi等人,PNAS 94:10319 23,1997;Takahashi等人,J Virol 73:7812 7816,1999);逆转录病毒载体(例如,鼠白血病病毒、脾坏死病毒以及衍生自逆转录病毒的载体,所述逆转录病毒诸如劳斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus)、哈维肉瘤病毒(Harvey Sarcoma Virus)、禽白血病病毒、慢病毒、人类免疫缺陷病毒、骨髓增生性肉瘤病毒和乳腺肿瘤病毒);等。众多合适的表达载体为本领域技术人员已知并且许多为商业上可获得的。

[0444] 根据所用的宿主/载体系统,可在表达载体中使用多种合适的转录和翻译控制元件中的任一种,包括组成型启动子和诱导型启动子、转录增强子元件、转录终止子等(参见,例如,Bitter e等人(1987)Methods in Enzymology,153:516-544)。

[0445] 在一些情况下,编码TMP的核苷酸序列可操作地连接到控制元件,例如转录控制元件,诸如启动子。转录控制元件可在真核细胞(例如,哺乳动物细胞)或原核细胞(例如,细菌或古细菌细胞)中起作用。在一些情况下,编码TMP的核苷酸序列可操作地连接至允许核苷酸序列在原核细胞和真核细胞中表达的多个控制元件。

[0446] 合适的真核启动子(在真核细胞中发挥作用的启动子)的非限制性实例包括来自巨细胞病毒(CMV)立即早期、单纯疱疹病毒(HSV)胸苷激酶、早期和晚期SV40、来自逆转录病毒的长末端重复序列(LTR)和小鼠金属硫蛋白-I的那些。适当的载体和启动子的选择完全在本领域普通技术人员的能力范围内。表达载体还可包含用于翻译起始的核糖体结合位点和转录终止子。表达载体还可以包括用于扩增表达的适当序列。

[0447] 遗传修饰的宿主细胞

[0448] 本公开提供了一种遗传修饰的宿主细胞,其中所述宿主细胞用本公开的核酸进行遗传修饰。本公开提供了一种遗传修饰的宿主细胞,其中所述宿主细胞用本公开的重组表达载体进行遗传修饰。

[0449] 合适的宿主细胞包括真核细胞,诸如酵母细胞、昆虫细胞和哺乳动物细胞。在一些情况下,宿主细胞是哺乳动物细胞系的细胞。合适的哺乳动物细胞系包括人细胞系、非人灵长类动物细胞系、啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)细胞系等。合适的哺乳动物细胞系包括但不限于HeLa细胞(例如,美国典型培养物保藏所(ATCC)号CCL-2)、CHO细胞(例如,ATCC号CRL9618、CCL61、CRL9096)、293细胞(例如,ATCC号CRL-1573)、Vero细胞、NIH 3T3细胞(例如,ATCC号CRL-1658)、Huh-7细胞、BHK细胞(例如,ATCC号CCL10)、PC12细胞(ATCC号

CRL1721)、COS细胞、COS-7细胞(ATCC号CRL1651)、RAT1细胞、小鼠L细胞(ATCC号CCLI.3)、人胚肾(HEK)细胞(ATCC号CRL1573)、HLHepG2细胞等。

[0450] 可以使用遗传修饰的宿主细胞来产生TMP。将包含编码多肽的核苷酸序列的表达载体引入宿主细胞,从而产生遗传修饰的宿主细胞,所述遗传修饰的宿主细胞产生多肽。例如,在一定条件下,在合适的培养基中培养遗传修饰的宿主细胞,所述条件使得遗传修饰的宿主细胞合成TMP。然后可以从遗传修饰的宿主细胞的培养基和/或裂解物中获得TMP。可以从细胞培养基和/或细胞裂解物中纯化TMP。

[0451] 产生TMP的方法

[0452] 本公开提供了产生本公开的TMP的方法。所述方法通常涉及在培养基中培养宿主细胞(例如,本公开的遗传修饰的宿主细胞),所述宿主细胞是用包含编码TMP的核苷酸序列的重组表达载体进行遗传修饰的;以及从遗传修饰的宿主细胞和/或培养基中分离TMP。如上所述,在一些情况下,TMP的单个多肽链在单独的重组表达载体中编码。在一些情况下,TMP的所有多肽链均在单个重组表达载体中编码。当TMP是单链TMP时,单个重组表达载体编码单链TMP。

[0453] 可以使用标准蛋白质纯化方法从表达宿主细胞(例如,从遗传修饰的宿主细胞的裂解物)和/或培养宿主细胞的培养基中分离TMP。

[0454] 例如,可由表达宿主制备裂解物,并且使用高效液相色谱法(HPLC)、排阻色谱法(例如,尺寸排阻色谱法)、凝胶电泳、亲和色谱法或其他纯化技术来纯化裂解物。或者,在TMP从表达宿主细胞分泌到培养基中的情况下,可以使用HPLC、排阻色谱法、凝胶电泳、亲和色谱法或其他纯化技术从培养基中纯化TMP。在一些情况下,将TMP纯化,例如,产生的组合物包含按重量计至少80%、按重量计至少约85%、按重量计至少约95%或按重量计至少约99.5%的TMP,污染物与产品的制备和纯化方法有关。百分比可以基于总蛋白质。

[0455] 在一些情况下,例如,在TMP包含亲和标签的情况下,可以使用亲和标签的固定结合配偶体来纯化TMP。例如,在TMP包含Ig Fc多肽的情况下,可以从遗传修饰的哺乳动物宿主细胞和/或从培养哺乳动物细胞的培养基中分离TMP,其中可以通过亲和色谱法分离TMP或APP,例如在蛋白A柱、蛋白G柱等上。合适的哺乳动物细胞的实例是CHO细胞;例如,Expi-CHO-S™细胞(例如,ThermoFisher Scientific,目录号A29127)。

[0456] 在一些情况下,TMP的第一和第二多肽将通过在第一和第二多肽中的上述Cys残基之间自发形成二硫键而自组装成异源二聚体。还如上所述,当两个异源二聚体都包括Ig Fc多肽时,二硫键将在各自的Ig Fc多肽之间自发形成,以将两个异源二聚体彼此共价连接。

[0457] 组合物

[0458] 本公开提供了包含本公开的TMP的组合物,包括药物组合物。本公开提供了包含本公开的核酸或重组表达载体的组合物,包括药物组合物。

[0459] 包含TMP的组合物

[0460] 除TMP之外,本公开的组合物还可以包含一种或多种药学上可接受的组分/赋形剂,诸如:盐,例如NaCl、$MgCl_2$、KCl、$MgSO_4$等;缓冲剂,例如Tris缓冲液、N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸钠盐(MES)、3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)、N-三[羟甲基]甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)等;增溶剂;洗涤剂,例如非离子洗涤剂诸如吐温-20等;蛋白酶抑制剂;甘油;等。药学上可接受的赋形剂已在多种

出版物中进行了充分描述,包括例如“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,第19版(1995)或最新版,Mack Publishing Co;A.Gennaro(2000)"Remington:The Science and Practice of Pharmacy",第20版,Lippincott,Williams,&Wilkins;Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(1999)H.C.Ansel等人编辑,第7版,Lippincott,Williams,&Wilkins;and Handbook of Pharmaceutical Excipients(2000)A.H.Kibbe等人编辑,第3版Amer.Pharmaceutical Assoc。

[0461] 药物组合物可以包含:i)本公开的TMP;和ii)药学上可接受的赋形剂。在一些情况下,主题药物组合物将适合施用于受试者,例如将为无菌的。例如,在一些情况下,主题药物组合物将适合施用于人类受试者,例如,在组合物无菌并且不含可检测热原和/或其他毒素,或者可检测热原和/或其他毒素的量低于可允许限制的情况下。

[0462] 例如,组合物可包括水溶液、粉末形式、颗粒剂、片剂、丸剂、栓剂、胶囊、混悬剂、喷雾剂等。组合物可以根据下述的各种施用途径来配制。

[0463] 当TMP作为注射剂(例如皮下、腹膜内、肌内、淋巴内和/或静脉内)直接施用到组织中时,制剂可以提供为即用剂型或非水剂型形式(例如,可重构的储存稳定的粉末)或水性形式,诸如由药学上可接受的载剂和赋形剂组成的液体。还可以提供含有蛋白质的制剂以增强主题蛋白质在施用后的血清半衰期。例如,蛋白质可以以脂质体制剂的形式提供,制备为胶体,或用于延长血清半衰期的其他常规技术。多种方法可用于制备脂质体,如以下所述,例如Szoka等人1980Ann.Rev.Biophys.Bioeng.9:467、美国专利号4,235,871、4,501,728和4,837,028。制剂还可以以控释或缓释形式提供。

[0464] 在一些情况下,本公开的组合物包含:a)TMP;和b)盐水(例如,0.9% NaCl)。在一些情况下,组合物是无菌的。在一些情况下,组合物适合施用于人类受试者,例如,在组合物无菌并且不含可检测热原和/或其他毒素的情况下。因此,本公开提供了一种组合物,其包含:a)本公开的TMP;和b)盐水(例如,0.9% NaCl),其中组合物是无菌的并且不含可检测的热原和/或其他毒素,或者其中可检测的热原和/或其他毒素低于可允许限制。制剂中TMP的浓度可以广泛变化(例如,从小于约0.1%,通常按重量计为或至少为约2%至20%至50%或更多),并且通常主要根据所选择的特定施用模式和患者需要,基于流体体积、粘度和基于患者的因素来选择。

[0465] 本公开提供了一种包含本公开的组合物(例如,液体组合物)的容器。容器可以是例如注射器、安瓿等。在一些情况下,容器是无菌的。在一些情况下,容器和组合物都是无菌的。

[0466] 包含核酸或重组表达载体的组合物

[0467] 本公开提供了包含本公开的核酸或重组表达载体的组合物,例如药物组合物。广泛多种药学上可接受的赋形剂是本领域已知的并且无需在本文中详细论述。药学上可接受的赋形剂已经在多种出版物中充分描述,所述出版物包括例如A.Gennaro(2000)"Remington:The Science and Practice of Pharmacy",第20版,Lippincott,Williams,&Wilkins;Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(1999)H.C.Ansel等人编辑,第7版,Lippincott,Williams,&Wilkins;以及Handbook of Pharmaceutical Excipients(2000)A.H.Kibbe等人编辑,第3版Amer.Pharmaceutical Assoc。

[0468] 本公开的药物制剂可以包括约0.001%至约90%(重量/重量)的量的核酸或重组

表达载体。在下文的制剂描述中,“主题核酸或重组表达载体”将被理解为包括核酸或重组表达载体。例如,在一些情况下,主题制剂包含核酸或重组表达载体。

[0469] 主题核酸或重组表达载体可以与其他化合物或化合物的混合物混合、封装、缀合或以其他方式缔合;此类化合物可包括例如脂质体或受体靶向分子。主题核酸或重组表达载体可以与一种或多种有助于摄取、分布和/或吸收的组分组合在制剂中。

[0470] 方法

[0471] 本公开的TMP可用于调节T细胞的活性。因此,本公开提供了调节T细胞活性的方法,所述方法通常涉及使靶T细胞与本公开的TMP接触。

[0472] 本公开提供了一种选择性调节表位特异性T细胞的活性的方法,所述方法包括使T细胞与TMP接触,其中使T细胞与TMP接触选择性地调节表位特异性T细胞的活性。在一些情况下,接触在体内发生。在一些情况下,接触在体外发生。

[0473] 因此,本公开还提供了一种将TGF-β多肽选择性递送至表位特异性靶T细胞的方法,所述方法包括使T细胞与包含掩蔽的TGF-βMOD的TMP接触,其中使表位特异性T细胞与包含掩蔽的TGF-βMOD的TMP接触选择性地提供了对表位特异性T细胞的TGF-β调节。在一些情况下,接触在体内发生。在一些情况下,接触在体外发生。如本文所用,短语“选择性地递送”和“选择性地提供”意指TMP为其提供TGF-β调节的大多数T细胞包含特异性或优先结合TMP的表位的TCR。

[0474] 在一些情况下,TMP降低自身反应性T细胞和/或自身反应性B细胞的活性。在一些情况下,TMP增加调节性T细胞(Treg)的数量和/或活性,从而导致自身反应性T细胞和/或自身反应性B细胞的活性降低。

[0475] 在一些情况下,与TMP接触的T细胞是调节性T细胞(Treg)。Treg是$CD4^+$、$FOXP3^+$和$CD25^+$。Treg可以抑制自身反应性T细胞。在一些情况下,本公开的方法激活Treg,从而降低自身反应性T细胞活性。

[0476] 本公开提供了一种增加Treg增殖的方法,所述方法包括使Treg与TMP接触,其中所述接触增加Treg增殖。本公开提供了一种增加个体中Treg数量的方法,所述方法包括向个体施用TMP,其中所述施用导致个体中Treg数量增加。例如,Treg的数量可以增加至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少2倍、至少2.5倍、至少5倍、至少10倍或大于10倍。

[0477] 治疗方法

[0478] 本公开提供了治疗方法,所述方法包括向个体施用一定量的本公开的TMP、或编码所述TMP的一种或多种核酸或表达载体,其有效选择性地调节个体的表位特异性(例如,AI肽特异性)T细胞的活性并治疗所述个体。在一些情况下,本公开的治疗方法包括向有需要的个体施用一种或多种包含编码TMP的核苷酸序列的重组表达载体。在一些情况下,治疗方法包括向有需要的个体施用一种或多种包含编码TMP的核苷酸序列的mRNA分子。在一些情况下,本公开的治疗方法包括向有需要的个体施用TMP。TMP可用于治疗自身免疫性疾病。TMP还可用于治疗代谢疾病和代谢紊乱。

[0479] 调节表位特异性T细胞的活性的方法

[0480] 本公开提供了一种选择性调节个体中表位特异性T细胞的活性的方法,所述方法包括向个体施用有效量的TMP、或一种或多种包含编码TMP的核苷酸序列的核酸(例如,表达

载体;mRNA;等),其中TMP选择性调节个体中表位特异性T细胞的活性。选择性调节表位特异性T细胞的活性可以治疗个体的疾病或病症。因此,本公开提供了一种治疗方法,其包括向有需要的个体施用有效量的TMP。本公开的治疗方法(包括施用有效量的TMP)适合于治疗自身免疫性疾病。

[0481] 治疗自身免疫性疾病的方法

[0482] 本公开提供了一种治疗个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向个体施用有效量的TMP、或一种或多种包含编码TMP的核苷酸序列的核酸,其中TMP包含AI肽(如上所述)。在一些情况下,TMP的"有效量"是当以一个或多个剂量施用于有需要的个体时,与施用TMP前或未施用TMP的情况下的个体的自身反应性(即,与自身免疫性疾病相关抗原具有反应性)T细胞数量相比,将自身反应性$CD4^+$和/或$CD8^+$ T细胞的数量减少至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%的量。在一些情况下,TMP的"有效量"是当以一个或多个剂量施用于有需要的个体时减少所述个体中的Th2细胞因子的产生的量。在一些情况下,TMP的"有效量"是当以一个或多个剂量施用于有需要的个体时改善个体的与自身免疫性疾病相关的一种或多种症状的量。在一些情况下,TMP减少$CD4^+$自身反应性T细胞的数量(即,与自身免疫性疾病相关抗原具有反应性的$CD4^+$ T细胞的数量),这进而导致$CD8^+$自身反应性T细胞的减少。在一些情况下,TMP增加$CD4^+$ Treg的数量,这进而减少$CD4^+$自身反应性T细胞和/或$CD8^+$自身反应性T细胞的数量。

[0483] 如上所述,在一些情况下,在进行主题治疗方法时,将TMP施用于有需要的个体,如多肽本身。在其他情况下,在进行主题治疗方法时,将包含编码TMP的核苷酸序列的一种或多种核酸施用于有需要的个体。因此,在其他情况下,将本公开的一种或多种核酸,例如本公开的一种或多种重组表达载体,施用于有需要的个体。

[0484] 治疗代谢疾病和代谢紊乱的方法

[0485] 包含本文所述的掩蔽的TGF-βMOD的TMP和/或编码包含一个或多个掩蔽的TGF-βMOD的TMP的一种或多种核酸(例如,重组表达载体)可用于治疗代谢疾病和代谢紊乱。

[0486] 新陈代谢是身体将食物转化为维持身体活力的燃料的化学过程。营养(食物)由蛋白质、碳水化合物和脂肪组成。这些物质被消化系统中的酶分解,然后被运送到细胞,在那里它们可以用作燃料。身体要么立即使用这些物质,要么将它们储存在肝脏、身体脂肪和肌肉组织中以供以后使用。代谢紊乱可以是遗传性的,也可以是获得性的,是干扰身体新陈代谢的紊乱,并且会对身体对诸如蛋白质、脂肪和碳水化合物的大量营养素的加工和分配产生负面影响。当体内异常化学反应改变正常代谢过程时,就会发生代谢紊乱。

[0487] 有数百种遗传性代谢紊乱是由遗传缺陷引起的。实例包括家族性高胆固醇血症、戈谢病(Gaucher disease)、亨特综合征(Hunter syndrome)、克拉伯病(Krabbe disease)、枫糖浆尿病、异染性脑白质营养不良、囊性纤维化、线粒体脑病、乳酸性酸中毒、中风样发作(MELAS)、尼曼-匹克病(Niemann-Pick)、苯丙酮尿症(PKU)、卟啉症、镰状细胞性贫血、泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease)和威尔逊病(Wilson's disease)。

[0488] 获得性代谢紊乱是人一生中获得的代谢紊乱,可能由多种因素引起。此类紊乱包括例如:可由胰岛素抵抗和/或胰岛素分泌不足引起的2型糖尿病(T2D);非酒精性脂肪肝病(NAFLD),包括非酒精性脂肪肝炎(NASH),这是NAFLD的一种严重形式,与肥胖、T2D前期和

T2D密切相关。

[0489] 因为包含掩蔽的TGF-βMOD和任选地另外的MOD(诸如上文讨论的变体IL-2MOD)的TMP可以刺激Treg和其他免疫调节蛋白的产生,所以此类TMP可以用于治疗此类遗传性和获得性代谢紊乱,特别包括T2D和NAFLD,诸如NASH。

[0490] 剂量

[0491] 合适的剂量可以由主治医师或其他合格的医务人员基于各种临床因素来确定。如在医学领域中众所周知,用于任何一个患者的剂量取决于许多因素,包括患者的身材、体表面积、年龄、待施用的特定多肽或核酸、患者性别、施用时间和途径、一般健康状况以及目前正在施用的其他药物。TMP(作为单一异源二聚体;作为包含两个连接在一起的异源二聚体的同源二聚体;作为包含两个连接在一起的异源二聚体的异源二聚体;作为单链TMP;作为包含两个连接在一起的单链TMP的同源二聚体;或作为包含两个连接在一起的单链TMP的异源二聚体)可以每剂1ng/kg体重与20mg/kg体重之间的量施用,例如,0.1mg/kg体重至10mg/kg体重之间,例如0.1mg/kg体重至0.5mg/kg体重、0.5mg/kg体重至1mg/kg体重、1.0mg/kg体重至5mg/kg体重、5mg/kg体重至10mg/kg体重、10mg/kg体重至15mg/kg体重和15mg/kg体重至20mg/kg体重;然而,预计剂量低于0.1mg/kg体重或高于20mg/kg,特别是考虑到上述因素。因此,量包括约0.1mg/kg体重至约0.5mg/kg体重、约0.5mg/kg体重至约1mg/kg体重、约1.0mg/kg体重至约5mg/kg体重、约5mg/kg体重至约10mg/kg体重、约10mg/kg体重至约15mg/kg体重、约15mg/kg体重至约20mg/kg体重、约20mg/kg体重至约25mg/kg体重、约25mg/kg体重至约30mg/kg体重、约30mg/kg体重至约35mg/kg体重、约35mg/kg体重至约40mg/kg体重或约40mg/kg体重至约50mg/kg体重。如果方案是连续输注,那么其也可以在每分钟每千克体重1μg至10mg的范围内。

[0492] 本领域的普通技术人员可以根据所测得的施用的剂在体液或组织中的滞留时间和浓度容易地估算出给药的重复率。成功治疗后,可能期望使患者接受维持治疗以防止自身免疫性疾病状态的复发,其中以维持剂量施用TMP,维持剂量范围为上文所述的那些,即0.1mg/kg体重至约0.5mg/kg体重、约0.5mg/kg体重至约1mg/kg体重、约1.0mg/kg体重至约5mg/kg体重、约5mg/kg体重至约10mg/kg体重、约10mg/kg体重至约15mg/kg体重、约15mg/kg体重至约20mg/kg体重、约20mg/kg体重至约25mg/kg体重、约25mg/kg体重至约30mg/kg体重、约30mg/kg体重至约35mg/kg体重、约35mg/kg体重至约40mg/kg体重或约40mg/kg体重至约50mg/kg体重。

[0493] 技术人员将易于了解剂量水平可随着特定TMP、症状的严重程度和受试者对副作用的敏感性而变。给定化合物的优选剂量可由本领域的技术人员通过多种方式容易地确定。

[0494] 在一些情况下,施用多剂量的TMP、核酸或重组表达载体。TMP、核酸或重组表达载体的施用频率可以根据多种因素中的任一种而变化,例如症状的严重程度、患者反应等。例如,在一些情况下,TMP、核酸或重组表达载体的施用频率低于每月一次,例如每二、三、四、六或十二个月一次、每月一次、每月两次、每月三次、每隔一周一次(qow)、每三周一次、每四周一次、每周一次(qw)、每周两次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、每隔一天一次(qod)、每天一次(qd)、每天两次(qid)或每天三次(tid)。

[0495] TMP、核酸或重组表达载体的施用的持续时间,例如施用TMP、核酸或重组表达载体

的时间段,可以根据多种因素(例如,患者的反应等)中的任一种变化。例如,可以在一段时间内施用TMP、核酸或重组表达载体,所述一段时间的范围为约1天至约1周、约2周至约4周、约1个月至约2个月、约2个月至约4个月、约4个月至约6个月、约6个月至约8个月、约8个月至约1年、约1年至约2年、约2年至约4年或更久,包括在患者的一生持续施用。

[0496] 在治疗持续时间有限的情况下,在成功治疗后,可能期望让患者接受维持治疗以防止自身免疫性疾病状态的复发,其中以维持剂量施用TMP,维持剂量范围为上文所述的那些,即0.1mg/kg体重至约0.5mg/kg体重、约0.5mg/kg体重至约1mg/kg体重、约1.0mg/kg体重至约5mg/kg体重、约5mg/kg体重至约10mg/kg体重、约10mg/kg体重至约15mg/kg体重、约15mg/kg体重至约20mg/kg体重、约20mg/kg体重至约25mg/kg体重、约25mg/kg体重至约30mg/kg体重、约30mg/kg体重至约35mg/kg体重、约35mg/kg体重至约40mg/kg体重或约40mg/kg体重至约50mg/kg体重。

[0497] 施用途径

[0498] 使用任何适合药物递送的可用方法和途径(包括体内和体外方法,以及全身和局部施用途径)将活性剂(TMP、核酸或重组表达载体)施用于个体。可以使用适合递送常规药物的任何可用的常规方法和途径(包括全身或局部途径)将TMP、核酸或重组表达载体施用于宿主。一般来讲,考虑在本公开的方法中使用的施用途径包括但不一定限于肠道、肠胃外和吸入途径。

[0499] 常规的和药学上可接受的施用途径包括肌内、气管内、淋巴内、皮下、真皮内、局部施用、静脉内、动脉内、经直肠、经鼻、口服和其他肠道和肠胃外施用途径。其中,静脉注射、肌内注射和皮下注射可能更为常用。施用途径可以根据TMP和/或期望的效果而组合(如果期望)或调整。TMP、或核酸或重组表达载体可以以单剂量或多剂量施用。

[0500] 在一些情况下,静脉内施用TMP、核酸或重组表达载体。在一些情况下,肌内施用TMP、核酸或重组表达载体。在一些情况下,淋巴内施用TMP、本公开的核酸或重组表达载体。在一些情况下,皮下施用TMP、本公开的核酸或重组表达载体。

[0501] 适合治疗的受试者

[0502] 适合用本公开的方法治疗的受试者包括患有自身免疫性疾病的个体,包括已诊断为患有自身免疫性疾病的个体,以及已接受自身免疫性疾病治疗但对治疗没有反应的个体。合适的受试者还可以包括已被诊断为可能发展自身免疫性疾病或具有表明自身免疫性疾病即将发作的症状的个体。

[0503] 适合用本公开的方法治疗的受试者包括患有遗传性和获得性代谢紊乱的个体,所述代谢紊乱特别包括T2D和NAFLD,诸如NASH。

[0504] 本公开的非限制性方面的实例

[0505] 方面组A

[0506] 上文所述的本发明主题的各方面(包括实施方案)可单独有益或与一个或多个其他方面或实施方案组合地有益。在不限制前述描述的情况下,下文提供了本公开的某些非限制性方面。对于本领域技术人员在阅读本公开时将显而易见的是,每个单独编号的方面可与前面或后面的任何单独编号的方面一起使用或组合。这旨在为所有此类方面的组合提供支持,并且不限于以下明确提供的方面的组合:

[0507] 方面1.一种T细胞调节多肽(TMP),其包含:

[0508] a)显示出能够被T细胞受体结合的自身免疫性疾病相关表位的肽(“AI肽”);

[0509] b)TGF-β多肽;

[0510] c)掩蔽多肽,任选地其中所述掩蔽多肽包含TGF-β受体多肽或抗TGF-β多肽;

[0511] d)MHC II类α链多肽;

[0512] e)MHC II类β链多肽;以及

[0513] f)一个或多个免疫调节多肽(MOD),

[0514] 其中任选地所述TMP包含支架多肽,并且

[0515] 其中任选地所述TMP包含一个或多个独立选择的接头多肽。

[0516] 方面2.如方面1所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个选自由IL-2多肽、PD-L1多肽、4-1BBL多肽及其组合组成的组。

[0517] 方面3.如方面1或2所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个是PD-L1多肽,任选地其中所述PD-L1多肽包含PD-L1多肽细胞外结构域。

[0518] 方面4.如方面3所述的TMP,其中所述PD-L1多肽包含与图22D中描绘的PD-L1氨基酸序列具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且具有约215个氨基酸至约220个氨基酸的长度。

[0519] 方面5.如方面1或方面2所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个是4-1BBL多肽。

[0520] 方面6.如方面5所述的TMP,其中所述4-1BBL多肽包含与图22E中描绘的4-1BBL氨基酸序列具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且具有约160个氨基酸至约170个氨基酸的长度。

[0521] 方面7.如方面1-5中任一项所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个是变体IL-2多肽,任选地其中所述一个或多个变体IL-2多肽表现出对IL-2受体的结合亲和力,并且其中当在生物层干涉测量(BLI)测定中在相同条件下测定时,此类一个或多个变体IL-2多肽的结合亲和力小于野生型人IL-2多肽对所述相同IL-2受体的结合亲和力。

[0522] 方面8.如方面7所述的TMP,其中所述至少一个变体IL-2多肽表现出与所述IL-2受体的α链和/或所述IL-2受体的β链的结合降低,并且任选地其中所述至少一个变体IL-2多肽表现出与所述IL-2受体的α链和所述IL-2受体的β链的结合降低。

[0523] 方面9.如方面8所述的TMP,其包含两个变体IL-2多肽,所述变体IL-2多肽表现出与所述IL-2受体的α链和所述IL-2受体的β链的结合降低。

[0524] 方面10.如方面8或9所述的TMP,其中所述变体IL-2多肽包含:i)H16A取代和F42A取代;或ii)H16T取代和F42A取代。

[0525] 方面11.如方面1所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个是4-1BBL多肽。

[0526] 方面12.如方面1-11中任一项所述的TMP,其中所述AI肽具有约4个氨基酸至约25个氨基酸的长度。

[0527] 方面13.如方面1-11中任一项所述的TMP,其中所述AI肽具有约8个氨基酸至约20个氨基酸的长度。

[0528] 方面14.如方面1-13中任一项所述的TMP,其中所述AI肽是:

[0529] a)多发性硬化症相关肽;或

[0530] b)类风湿性关节炎相关肽;或

[0531] c)系统性红斑狼疮相关肽;或

[0532] d)艾迪生病相关肽;或

[0533] e)重症肌无力相关肽;或

[0534] f)干燥综合征相关肽;或

[0535] g)银屑病相关肽。

[0536] 方面15.如方面1-14中任一项所述的TMP,其中所述掩蔽多肽包含TGF-β受体("TβR")多肽。

[0537] 方面16.如方面15所述的TMP,其中所述掩蔽多肽包含I型TβR(TβRI)多肽、II型TβR(TβRII)多肽或III型TβR(TβRIII)多肽的至少一部分。

[0538] 方面17.如方面16所述的TMP,其中所述掩蔽多肽包含TβRI多肽、TβRII多肽或TβRIII多肽的胞外域的至少一部分。

[0539] 方面18.如方面17所述的TMP,任选地其中所述掩蔽多肽包含TβRII同种型A多肽的胞外域或TβRII同种型B多肽的胞外域的至少一部分。

[0540] 方面19.如方面15-18中任一项所述的TMP,其中所述TβR多肽相对于对应的野生型TβR多肽包含一个或多个序列变异,并且其中相对于对应的野生型TβR多肽,所述TβR多肽表现出对所述TGF-β多肽的亲和力降低。

[0541] 方面20.如方面19所述的TMP,其中所述一个或多个序列变异选自由缺失、插入、取代及其组合组成的组。

[0542] 方面21.如方面15-20中任一项所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含TGF-β1多肽、TGF-β2多肽或TGF-β3多肽的至少一部分。

[0543] 方面22.如方面21所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含TGF-β3多肽的至少一部分。

[0544] 方面23.如方面18或方面19所述的TMP,其中所述TβR多肽包含与图25B、图25D和图25F至图25J中任一项中描绘的氨基酸序列具有至少85%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0545] 方面24.如方面22所述的TMP,其中所述TGF-β3多肽包含与图23F中描绘的氨基酸序列具有至少85%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0546] 方面25.如方面1-24中任一项所述的TMP,其中所述支架多肽包含免疫球蛋白(Ig)Fc多肽。

[0547] 方面26.如方面25所述的TMP,其中所述Ig Fc多肽是相对于野生型多肽包含一个或多个序列变异的变体Ig Fc多肽,其中所述Ig Fc多肽通过补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)诱导细胞裂解的能力降低或基本消除。

[0548] 方面27.如方面26所述的TMP,其中所述Ig Fc多肽是变体人IgG1 Fc多肽,其包含L234A和/或L235A取代(图21A中描绘的氨基酸序列中的L14和L15)。

[0549] 方面28.如方面25-27中任一项所述的TMP,其中所述Ig Fc多肽是变体Ig Fc多肽,其与包含图21A中描绘的氨基酸序列的野生型IgG1 Fc的至少125个连续氨基酸(至少150、至少175、至少200或至少220个连续氨基酸)包含至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0550] 方面29.如方面25所述的TMP,其中所述Ig Fc多肽是包含与图21A至图21M中任一项描绘的氨基酸序列的至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%氨基酸

序列同一性的Ig Fc多肽。

[0551] 方面30.如方面1-29中任一项所述的TMP,其中所述MHC II类α多肽包含与DRA1*01:01多肽具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且所述MHC II类β多肽包含与DRB1*04:01多肽具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0552] 方面31.如方面1-30中任一项所述的TMP,其中所述TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:

[0553] a)第一多肽,其包含:

[0554] i)所述AI肽;

[0555] ii)MHC II类β多肽;

[0556] iii)MHC II类α多肽;和

[0557] iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;以及

[0558] b)第二多肽,其包含:

[0559] i)所述AI肽;

[0560] ii)MHC II类β多肽;

[0561] iii)MHC II类α多肽;和

[0562] iv)第二支架多肽,其包含所述第一多肽的所述种间结合序列的对应物种间结合序列,其中所述种间结合序列和所述对应物种间结合序列在所述异源二聚体中彼此相互作用,并且其中所述第一多肽和/或所述第二多肽包含所述一个或多个MOD,所述第一多肽或所述第二多肽包含所述TGF-β多肽,并且所述第一多肽或所述第二多肽包含所述掩蔽多肽,并且所述第一多肽的所述组分和/或所述第二多肽的所述组分任选地可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0563] 方面32.如方面31所述的TMP,其中:

[0564] a)所述TGF-β多肽位于所述第一多肽上并且所述掩蔽多肽位于所述第二多肽上;或者

[0565] b)所述掩蔽多肽位于所述第一多肽上并且所述TGF-β多肽位于所述第二多肽上。

[0566] 方面33.如方面32所述的TMP,其中:

[0567] 所述一个或多个MOD和所述TGF-β多肽均位于同一多肽上,或者

[0568] 所述一个或多个MOD和所述掩蔽多肽均位于同一多肽上。

[0569] 方面34.如方面31所述的TMP,其中所述TGF-β多肽和所述掩蔽多肽均位于同一多肽上。

[0570] 方面35.如方面34所述的TMP,其中所述一个或多个MOD与所述TGF-β多肽和掩蔽多肽位于同一多肽上。

[0571] 方面36.如方面34所述的TMP,其中:

[0572] a)所述一个或多个MOD位于所述第一多肽上,并且所述TGF-β多肽和所述掩蔽多肽位于所述第二多肽上;或者

[0573] b)所述TGF-β多肽和所述掩蔽多肽位于所述第一多肽上并且所述一个或多个MOD位于所述第二多肽上。

[0574] 方面37.如方面31-36中任一项所述的TMP,其中所述种间结合序列和所述对应物种间结合序列包含杵臼序列。

[0575] 方面38.如方面1-30中任一项所述的TMP,其中所述TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:

[0576] a)第一多肽,其包含:

[0577] i)所述AI肽;和

[0578] ii)MHC II类α链多肽或MHC II类β链多肽;和

[0579] iii)任选地接头,其将所述AI肽连接至所述第一MHC II类多肽;以及

[0580] b)第二多肽,其包含i)如果所述第一多肽包含MHC II类β链多肽,则MHC II类α链多肽,或ii)如果所述第一多肽包含MHC II类α链多肽,则MHC II类β链多肽,其中所述第一多肽和/或所述第二多肽包含所述一个或多个MOD,所述第一多肽或所述第二多肽包含所述TGF-β多肽,并且所述第一多肽或所述第二多肽包含所述掩蔽多肽,并且任选地其中所述异源二聚体的所述第一多肽和所述第二多肽经由至少一个二硫键彼此共价连接。

[0581] 方面39.如方面38所述的TMP,其中所述第一多肽包含MHC II类β链多肽。

[0582] 方面40.如方面38所述的TMP,其中

[0583] a1)所述第一多肽包含:

[0584] i)所述AI肽;

[0585] ii)MHC II类β多肽;并且

[0586] b1)所述第二多肽包含:

[0587] i)MHC II类α多肽;

[0588] ii)所述TGF-β多肽;

[0589] iii)所述掩蔽多肽;

[0590] iv)所述一个或多个MOD;和

[0591] v)Ig Fc多肽,或者

[0592] a2)所述第一多肽包含:

[0593] i)所述AI肽;

[0594] ii)MHC II类β多肽;并且

[0595] iii)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽,并且

[0596] b2)所述第二多肽包含:

[0597] i)MHC II类α多肽;

[0598] ii)如果所述第一多肽包含所述TGF-β多肽,则所述掩蔽多肽,或者如果所述第一多肽包含所述掩蔽多肽,则所述TGF-β多肽;

[0599] iii)所述一个或多个MOD;和

[0600] iv)Ig Fc多肽,或者

[0601] a3)所述第一多肽包含:

[0602] i)所述AI肽;

[0603] ii)MHC II类β多肽;

[0604] iii)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;和

[0605] iv)Ig Fc多肽,并且

[0606] b3)所述第二多肽包含:

[0607] i)MHC II类α多肽;

[0608] ii)如果所述第一多肽包含所述TGF-β多肽,则所述掩蔽多肽,或者如果所述第一多肽包含所述掩蔽多肽,则所述TGF-β多肽;

[0609] iii)所述一个或多个MOD;或者

[0610] a4)所述第一多肽包含:

[0611] i)所述AI肽;

[0612] ii)MHC II类β多肽;

[0613] iii)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;和

[0614] iv)所述一个或多个MOD,并且

[0615] b4)所述第二多肽包含:

[0616] i)MHC II类α多肽;

[0617] ii)如果所述第一多肽包含所述TGF-β多肽,则所述掩蔽多肽,或者如果所述第一多肽包含所述掩蔽多肽,则所述TGF-β多肽;

[0618] iii)Ig Fc多肽,或者

[0619] a5)所述第一多肽包含:

[0620] i)所述AI肽;

[0621] ii)MHC II类β多肽;

[0622] iii)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;和

[0623] iv)所述一个或多个MOD;和

[0624] v)Ig Fc多肽

[0625] b5)所述第二多肽包含:

[0626] i)MHC II类α多肽;和

[0627] ii)如果所述第一多肽包含所述TGF-β多肽,则所述掩蔽多肽,或者如果所述第一多肽包含所述掩蔽多肽,则所述TGF-β多肽,或者

[0628] a6)所述第一多肽包含:

[0629] i)所述AI肽;

[0630] ii)MHC II类β多肽;

[0631] iii)所述TGF-β多肽;

[0632] iv)所述掩蔽多肽;

[0633] v)所述一个或多个MOD;和

[0634] vi)Ig Fc多肽

[0635] b6)所述第二多肽包含:

[0636] i)MHC II类α多肽,

[0637] 其中,在任何上述TMP中,所述第一多肽的组分任选地可以通过一个或多个独立选择的接头连接,并且在所述第二多肽包含多于一种组分的情况下,所述第二多肽的组分任选地可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0638] 方面41.如方面39或40所述的TMP,其中所述TMP包含所述AI肽与所述MHC II类β链多肽之间的含有Cys的接头,并且

[0639] 在所述接头中的Cys与所述MHC II类α链多肽中的Cys之间形成二硫键。

[0640] 方面42.如方面41所述的TMP,其中所述接头包含选自(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID

NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182)的氨基酸序列,其中n是1至10的整数。

[0641] 方面43.如方面38-42中任一项所述的TMP,其中所述MHC II类α链多肽是包含非天然存在的Cys残基的变体MHC II类α链多肽。

[0642] 方面44.如方面43所述的TMP,其中所述变体MHC II类α链多肽是DRA MHC II类多肽的变体。

[0643] 方面45.如方面43或44所述的TMP,其中所述非天然存在的Cys残基位于所述MHC II类α链多肽的氨基酸55至110的氨基酸残基处。

[0644] 方面46.如方面43或44所述的TMP,其中所述MHC II类α链多肽是变体DRA MHC II类多肽,其包含基于图19A中描绘的氨基酸编号的位置72或75处的Cys。

[0645] 方面47.如方面46所述的TMP,其中所述变体DRA MHC II类多肽包含K75C取代。

[0646] 方面48.如方面46所述的TMP,其中所述变体DRA MHC II类多肽包含I72C取代。

[0647] 方面49.如方面38-40中任一项所述的TMP,其中在所述MHC II类α链多肽中的Cys与所述MHC II类β链多肽中的Cys之间形成二硫键。

[0648] 方面50.如方面49所述的TMP,其中所述MHC II类α链多肽是包含非天然存在的Cys残基的变体MHC II类多肽,并且所述MHC II类β链多肽是包含非天然存在的Cys残基的变体MHC II类多肽。

[0649] 方面51.如方面49或50所述的TMP,其中所述MHC II类β链多肽是变体DRB MHC II类多肽,其包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C和W153C。

[0650] 方面52.如方面49-51中任一项所述的TMP,其中所述MHC II类α链多肽是变体DRA MHC II类多肽,其包含选自E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、I82C、T93C、N94C和S95C的氨基酸取代。

[0651] 方面53.如方面52所述的TMP,其中:

[0652] a)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0653] b)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

[0654] c)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是H33C;

[0655] d)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E4C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N19C;

[0656] e)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E4C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G20C;

[0657] f)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T93C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

[0658] g)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T93C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

[0659] h)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F12C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0660] i)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F12C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q10C;

[0661] j)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0662] k)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

[0663] l)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;

[0664] m)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0665] n)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

[0666] o)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是H33C;

[0667] p)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G151C;

[0668] q)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D152C;

[0669] r)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

[0670] s)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G151C;

[0671] t)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D152C;

[0672] u)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

[0673] v)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N94C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

[0674] w)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N94C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N120C;

[0675] y)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是S95C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

[0676] z)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是S95C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N120C;

[0677] aa)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E3C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N19C;或者

[0678] bb)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E3C;并且所述DRB MHC II类多

肽中的所述氨基酸取代是G20C。

[0679] 方面54.一种TMP,其包含根据方面38-53中任一项所述的两个异源二聚体TMP的同源二聚体。

[0680] 方面55.如方面1-30中任一项所述的TMP,其中所述TMP包含单一多肽链。

[0681] 方面56.如方面55所述的TMP,其中所述单一多肽链包含一个或多个链内二硫键,并且其中所述组分任选地可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0682] 方面57.如方面55或56所述的TMP,其中所述单一多肽链从N末端至C末端包含:

[0683] a)

[0684] i)所述AI肽;

[0685] ii)MHC II类β多肽;

[0686] iii)MHC II类α多肽;

[0687] iv)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;

[0688] v)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;

[0689] vi)Ig Fc多肽;和

[0690] vii)所述一个或多个MOD;或者

[0691] b)

[0692] i)所述AI肽;

[0693] ii)MHC II类β多肽;

[0694] iii)MHC II类α多肽;

[0695] iv)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;

[0696] v)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;

[0697] vi)所述一个或多个MOD;和

[0698] vii)Ig Fc多肽;或者

[0699] c)

[0700] i)所述AI肽;

[0701] ii)MHC II类β多肽;

[0702] iii)MHC II类α多肽;

[0703] iv)所述一个或多个MOD;

[0704] v)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;

[0705] vi)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;和

[0706] vii)Ig Fc多肽;或者

[0707] d)

[0708] i)所述AI肽;

[0709] ii)MHC II类β多肽;

[0710] iii)MHC II类α多肽;

[0711] iv)所述一个或多个MOD;

[0712] v)Ig Fc多肽;

[0713] vi)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;和

[0714] vii)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;或者

[0715] e)

[0716] i)所述AI肽;

[0717] ii)MHC II类β多肽;

[0718] iii)MHC II类α多肽;

[0719] iv)Ig Fc多肽;

[0720] v)所述一个或多个MOD;

[0721] vi)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;和

[0722] vii)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;或者

[0723] f)

[0724] i)所述AI肽;

[0725] ii)MHC II类β多肽;

[0726] iii)MHC II类α多肽;

[0727] iv)所述一个或多个MOD;

[0728] v)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;

[0729] vi)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;和

[0730] vii)Ig Fc多肽;或者

[0731] g)

[0732] i)所述AI肽;

[0733] ii)MHC II类β多肽;

[0734] iii)MHC II类α多肽;

[0735] iv)Ig Fc多肽;

[0736] v)所述TGF-β多肽或所述掩蔽多肽;

[0737] vi)所述掩蔽多肽或所述TGF-β多肽;和

[0738] vii)所述一个或多个MOD。

[0739] 方面58.一种TMP,其包含根据方面55-57中任一项所述的两种单链TMP的同源二聚体。

[0740] 方面59.一种核酸,其包含编码如方面31-54中任一项所述的第一多肽和/或第二多肽的核苷酸序列。

[0741] 方面60.一种核酸,其包含编码根据方面55-57中任一项所述的单链TMP的核苷酸序列。

[0742] 方面61.一种表达载体,其包含如方面59所述的核酸。

[0743] 方面62.一种表达载体,其包含如方面60所述的核酸。

[0744] 方面63.一种遗传修饰的宿主细胞,其中所述宿主细胞是用如方面59所述的核酸或如方面61所述的表达载体遗传修饰的。

[0745] 方面64.一种遗传修饰的宿主细胞,其中所述宿主细胞是用如方面60所述的核酸或如方面62所述的表达载体遗传修饰的。

[0746] 方面65.一种制备TMP的方法,所述方法包括在一定条件下,在培养基中体外培养如方面63所述的遗传修饰的宿主细胞,所述条件使得所述宿主细胞合成所述TMP。

[0747] 方面66.一种制备TMP的方法,所述方法包括在一定条件下,在培养基中体外培养

如方面64所述的遗传修饰的宿主细胞,所述条件使得所述宿主细胞合成所述TMP。

[0748] 方面67.一种药物组合物,其包含如方面1-58中任一项所述的TMP。

[0749] 方面68.一种增加个体的调节性T细胞(Treg)数量的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如方面1-58中任一项所述的TMP或如方面67所述的药物组合物。

[0750] 方面69.一种治疗个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如方面1-58中任一项所述的TMP或如方面67所述的药物组合物。

[0751] 方面70.如方面31-37中任一项所述的TMP,其中所述种间结合序列和所述对应物种间结合序列是一对种间结合序列和对应物种间结合序列,选自由表1中描绘的KiH、KiHs-s、HA-TF、ZW-1、7.8.60、DD-KK、EW-RVT、EW-RVTs-s和A107序列对组成的组。

[0752] 方面71.如方面70所述的TMP,其中所述第一多肽和所述第二多肽中的一者包含有包含T366Y取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽),并且所述第一多肽和所述第二多肽中的另一者包含有包含Y407T取代或其他种间Ig Fc多肽(例如,包含种间结合序列的IgA、IgD、IgE、IgG2、IgG3或IgG4 Fc多肽)中的对应取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽)。

[0753] 方面72.如方面70所述的TMP,其中所述第一多肽和所述第二多肽中的一者包含有包含T366W取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽),并且所述第一多肽和所述第二多肽中的另一者包含有包含T366S、L368A和Y407V取代或其他种间Ig Fc多肽(例如,包含种间结合序列的IgA、IgD、IgE、IgG2、IgG3或IgG4 Fc多肽)中的对应取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽)。

[0754] 方面73.如方面70所述的TMP,其中所述第一多肽和所述第二多肽中的一者包含有包含Y349C、T366S、L368A和Y407V取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽),并且所述第一多肽和所述第二多肽中的另一者包含有包含S354C和T366W取代或其他种间Ig Fc多肽(例如,包含种间结合序列的IgA、IgD、IgE、IgG2、IgG3或IgG4 Fc多肽)中的对应取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽)。

[0755] 方面74.如方面70所述的TMP,其中所述第一多肽和所述第二多肽中的一者包含有包含T146W取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽),并且所述第一多肽和所述第二多肽中的另一者包含有包含T146S、L148A和Y187V取代或其他种间Ig Fc多肽(例如,包含种间结合序列的IgA、IgD、IgE、IgG2、IgG3或IgG4 Fc多肽)中的对应取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%氨基酸序列同一性的多肽)。

[0756] 方面75.如方面70所述的TMP,其中所述第一多肽和所述第二多肽中的一者包含有包含T146W和S134C取代的种间IgG1 Fc多肽(例如,与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少

90％、至少95％、至少98％或至少99％氨基酸序列同一性的多肽)，并且所述第一多肽和所述第二多肽中的另一者包含有包含T146S、L148A、Y187V和Y129C取代或其他种间Ig Fc多肽(例如，包含种间结合序列的IgA、IgD、IgE、IgG2、IgG3或IgG4 Fc多肽)中的对应取代的种间IgG1 Fc多肽(例如，与图21A中描绘的氨基酸序列具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％氨基酸序列同一性的多肽)。

[0757] 方面76.如方面70所述的TMP，其中：

[0758] i)所述第一多肽包含具有S144H和F185A取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有Y129T和T174F取代的Ig Fc多肽；或者

[0759] ii)所述第一多肽包含具有T130V、L131Y、F185A和Y187V取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有130V、T146L、K172L和T174W取代的Ig Fc多肽；或者

[0760] iii)所述第一多肽包含具有K140D、D179M和Y187A取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有E125R、Q127R、T146V和K189V取代的Ig Fc多肽；或者

[0761] iv)所述第一多肽包含具有K189D和K172D取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有D179K和E136K取代的Ig Fc多肽；或者

[0762] v)所述第一多肽包含具有K140E和K189W取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有Q127R、D179V和F185T取代的Ig Fc多肽；或者

[0763] vi)所述第一多肽包含具有K140E、K189W和Y129C取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有Q127R、D179V、F185T和S134C取代的Ig Fc多肽；或者

[0764] vii)所述第一多肽包含具有K150E和K189W取代的Ig Fc多肽，并且所述第二多肽包含具有E137N、D179V和F185T取代的Ig Fc多肽；

[0765] 其中所述Ig Fc多肽包含与图21A中描绘的IgG1 Fc氨基酸序列的至少170个(例如，至少180个、至少190个、至少200个、至少210个、至少220个或全部227个)连续氨基酸具有至少80％、90％、95％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0766] 方面77.如方面70-76中任一项所述的TMP，其中所述Ig Fc多肽中的零个、一个或两个包含L14和L15取代和/或N77取代(基于图21A中描绘的Ig Fc多肽的氨基酸编号)。

[0767] 方面78.如方面1-58和70-76中任一项所述的TMP，其中所述掩蔽多肽是TGF-β受体(“TβR”)多肽，其包含I型(TβRI)、II型(TβRII)或III型(TβRIII)TβR的胞外域片段。

[0768] 方面79.如方面78所述的TMP，其中所述掩蔽多肽是TβRII胞外域多肽，其包含与图25D中描绘的TβRII同种型A胞外域氨基酸序列的至少90个(例如，至少100个、至少110个、至少120个、至少130个、至少140个、至少150个或154个)连续氨基酸具有至少60％(例如，至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0769] 方面80.如方面78所述的TMP，其中所述掩蔽多肽是TβRII胞外域多肽，其包含与图25F中描绘的TβRII同种型B胞外域氨基酸序列的至少90个(例如，至少100个、至少110个、至少120个、至少130个、至少140个、至少150个或154个)连续氨基酸具有至少60％(例如，至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0770] 方面81.如方面78所述的TMP，其中所述掩蔽多肽是TβRII胞外域多肽，其包含与图25G中描绘的TβRII同种型B胞外域氨基酸序列的至少90个(例如，至少100个、至少110个、至

少120个、至少130个、至少140个或143个)连续氨基酸具有至少60％(例如,至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0771] 方面82.如方面78所述的TMP,其中所述掩蔽多肽是TβRII胞外域多肽,其包含与以下氨基酸序列的至少70个、至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或118个连续氨基酸序列具有至少60％(例如,至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列:i)图25H中描绘的TβRII同种型B胞外域多肽Δ14(德尔塔14)氨基酸序列;或ii)图25I中描绘的TβRII同种型B胞外域多肽Δ25(德尔塔25)氨基酸序列;或iii)图25J中描绘的TβRII同种型B胞外域多肽Δ25(德尔塔25)氨基酸序列。

[0772] 方面83.如方面79-82中任一项所述的TMP,其中所述TβRII胞外域多肽包含选自由F30、D32、S52、E55和D118组成的组的一个、两个、三个、四个或五个取代的取代(例如,丙氨酸取代或精氨酸取代)。

[0773] 方面84.如方面83所述的TMP,其中所述TβRII胞外域多肽包含:i)D118A或D118R取代;或ii)D118A或D118R取代以及选自由F30A、D32N、S52L和E55A组成的组的一个、两个、三个或四个取代。

[0774] 方面85.如方面83或84所述的TMP,其中所述TβRII胞外域多肽包含图25F或图25G中描绘的氨基酸序列的至多14个氨基酸的N末端缺失(Δ14氨基酸缺失)(参见,例如,图25H)和D118取代(例如,D118A或D118R);或与任何那些TβRII多肽的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或118个)氨基酸具有至少60％(例如,至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0775] 方面86.如方面85所述的TMP,其还包含选自由F30A、D32N、S52L和E55A组成的组的一个、两个、三个或四个取代。

[0776] 方面87.如方面83-86中任一项所述的TMP,其中所述TβRII胞外域多肽包含图25F或图25G中描绘的氨基酸序列的至多25个氨基酸的N末端缺失(Δ25氨基酸缺失)和D118取代(例如,D118A或D118R,参见SEQ ID NO:148);或与任何那些TβRII多肽的至少70个(例如,至少80个、至少90个或至少100个)连续氨基酸具有至少60％(例如,至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的序列。

[0777] 方面88.如方面87所述的TMP,其还包含选自由F30A、D32N、S52L和E55A组成的组的一个、两个、三个或四个取代。

[0778] 方面89.如方面78所述的TMP,其中所述掩蔽多肽是TβRI胞外域多肽。

[0779] 方面90.如方面89所述的TMP,其中所述TβRI胞外域多肽包含与图25B中描绘的氨基酸序列的至少70个(例如,至少80个、至少90个或93个)连续氨基酸具有至少60％(例如,至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0780] 方面91.如方面78所述的TMP,其中所述掩蔽多肽是TβRIII胞外域多肽。

[0781] 方面92.如方面91所述的TMP,其中所述TβRI III胞外域多肽包含与图25L中描绘的A同种型氨基酸序列或图25N中描绘的B同种型氨基酸序列的至少70个(例如,至少80个、90个、100个、150个、200个、250个、300个、400个、500个、或600个)连续氨基酸具有至少60％(例如,至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0782] 方面93.如方面1-58和70-92中任一项所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与包含人TGF-β1多肽(例如,图23B)、人TGF-β2多肽(例如,图23D)或人TGF-β3多肽(例如,图23F)的成熟形式的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个或至少110个)连续氨基酸的多肽具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0783] 方面94.如方面93所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与包含图23B中描绘的氨基酸序列(TGFβ1成熟形式)的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个)连续氨基酸的多肽具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0784] 方面95.如方面93所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与图23B中描绘的氨基酸序列的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个)连续氨基酸具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含C77S取代(即,所述TGF-β多肽包含位置77处的Ser)。

[0785] 方面96.如方面93所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与包含图23D中描绘的氨基酸序列(TGFβ2成熟形式)的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个)连续氨基酸具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0786] 方面97.如方面93所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与图23D中描绘的氨基酸序列的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个)连续氨基酸具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含C77S取代(即,所述TGF-β多肽包含位置77处的Ser)。

[0787] 方面98.如方面93所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与包含图23F中描绘的氨基酸序列(TGFβ3成熟形式)的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个)连续氨基酸具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0788] 方面99.如方面93所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含与图23F中描绘的氨基酸序列的至少70个(例如,至少80个、至少90个、至少100个、至少110个或112个)连续氨基酸具有至少60%(例如,至少70%、至少80%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列,并且包含C77S取代(即,所述TGF-β多肽包含位置77处的Ser)。

[0789] 方面100.如方面93-99中任一项所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含所述成熟TGF-β多肽(例如,图23B、图23D或图23F中描绘的氨基酸序列)的位置25、92和/或94的一个或多个处的取代。

[0790] 方面101.如方面100所述的TMP,其中所述TGF-β多肽包含:

[0791] (i)位置25处除Lys或Arg外的氨基酸

[0792] (ii)位置92处除Ile或Val外的氨基酸;和/或

[0793] (iii)位置94处除Lys或Arg外的氨基酸(例如,基于图23B、图23D或图23F中描绘的

氨基酸序列)。

[0794] 方面102.一种治疗个体的遗传性或获得性代谢疾病或代谢紊乱的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如方面1-58中任一项所述的TMP或如方面67所述的药物组合物。

[0795] 方面103.如方面102所述的方法,其中所述遗传性或获得性代谢疾病或代谢紊乱是2型糖尿病或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[0796] 方面104.如方面103所述的方法,其中所述NAFLD是非酒精性脂肪肝炎。

[0797] 方面组B

[0798] 上文所述的本发明主题的各方面(包括实施方案)可单独有益或与一个或多个其他方面或实施方案组合地有益。在不限制前述描述的情况下,下文提供了本公开的某些非限制性方面。对于本领域技术人员在阅读本公开时将显而易见的是,每个单独编号的方面可与前面或后面的任何单独编号的方面一起使用或组合。这旨在为所有此类方面的组合提供支持,并且不限于以下明确提供的方面的组合:

[0799] 方面1.一种T细胞调节多肽(TMP),其包含:

[0800] a)显示出能够被T细胞受体结合的自身免疫性疾病相关表位的肽(“AI肽”);

[0801] b)TGF-β多肽;

[0802] c)掩蔽多肽,任选地其中所述掩蔽多肽包含TGF-β受体多肽或抗TGF-β多肽;

[0803] d)MHC II类α链多肽;

[0804] e)MHC II类β链多肽;以及

[0805] f)一个或多个免疫调节多肽(MOD),

[0806] 其中任选地所述TMP包含支架多肽,并且

[0807] 其中任选地所述TMP包含一个或多个独立选择的接头多肽。

[0808] 方面2.如方面1所述的TMP,其中所述一个或多个MOD中的至少一个是变体IL-2多肽,任选地其中所述一个或多个变体IL-2多肽表现出对IL-2受体的结合亲和力,并且其中当在生物层干涉测量(BLI)测定中在相同条件下测定时,此类一个或多个变体IL-2多肽的结合亲和力小于野生型人IL-2多肽对相同的IL-2受体的结合亲和力,任选地其中所述至少一个变体IL-2多肽表现出对所述IL-2受体的α链和/或所述IL-2受体的β链的结合降低,并且任选地其中所述至少一个变体IL-2多肽表现出对所述IL-2受体的α链和所述IL-2受体的β链的结合降低。

[0809] 方面3.如方面1所述的TMP,其中所述AI肽是:a)多发性硬化症相关肽;或b)类风湿性关节炎相关肽;或c)系统性红斑狼疮相关肽;或d)艾迪生病相关肽;或e)重症肌无力相关肽;或f)干燥综合征相关肽;或g)银屑病相关肽。

[0810] 方面4.如方面1所述的TMP,其中所述掩蔽多肽包含TGF-β受体(“TβR”)多肽,任选地其中所述掩蔽多肽包含I型TβR(TβRI)多肽、II型TβR(TβRII)多肽或III型TβR(TβRIII)多肽的胞外域的至少一部分。

[0811] 方面5.如方面1所述的TMP,其中所述TβR多肽相对于对应的野生型TβR多肽包含一个或多个序列变异,并且其中相对于对应的野生型TβR多肽,所述TβR多肽表现出对所述TGF-β多肽的亲和力降低。

[0812] 方面6.如方面1所述的TMP,其中所述TMP包含作为免疫球蛋白(Ig)Fc多肽的支架

多肽,任选地其中所述Ig Fc多肽是相对于野生型多肽包含一个或多个序列变异的变体Ig Fc多肽,其中所述Ig Fc多肽通过补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)诱导细胞裂解的能力降低或基本消除。

[0813] 方面7.如方面1所述的TMP,其中所述MHC II类α多肽包含与DRA1*01:01多肽具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且所述MHC II类β多肽包含与DRB1*04:01多肽具有至少95%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0814] 方面8.如方面1所述的TMP,其中所述TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:

[0815] a)第一多肽,其包含:

[0816] i)所述AI肽;

[0817] ii)MHC II类β多肽;

[0818] iii)MHC II类α多肽;和

[0819] iv)第一支架多肽,其包含第一种间结合序列;以及

[0820] b)第二多肽,其包含:

[0821] i)所述AI肽;

[0822] ii)MHC II类β多肽;

[0823] iii)MHC II类α多肽;和

[0824] iv)第二支架多肽,其包含所述第一多肽的所述种间结合序列的对应物种间结合序列,其中所述种间结合序列和所述对应物种间结合序列在所述异源二聚体中彼此相互作用,

[0825] 并且其中,

[0826] 所述第一多肽和/或所述第二多肽包含所述一个或多个MOD,

[0827] 所述第一多肽或所述第二多肽包含所述TGF-β多肽,并且

[0828] 所述第一多肽或所述第二多肽包含所述掩蔽多肽,并且

[0829] 所述第一多肽的组分和/或所述第二多肽的组分任选地可以通过一个或多个独立选择的接头连接。

[0830] 方面9.如方面1所述的TMP,其中所述TMP包含至少一个异源二聚体,其中每个异源二聚体包含:

[0831] a)第一多肽,其包含:

[0832] i)所述AI肽;和

[0833] ii)MHC II类α链多肽或MHC II类β链多肽;和

[0834] iii)任选地接头,其将所述AI肽连接至所述第一MHC II类多肽;以及

[0835] b)第二多肽,其包含i)如果所述第一多肽包含MHC II类β链多肽,则MHC II类α链多肽,或ii)如果所述第一多肽包含MHC II类α链多肽,则MHC II类β链多肽

[0836] 其中

[0837] 所述第一多肽和/或所述第二多肽包含所述一个或多个MOD,

[0838] 所述第一多肽或所述第二多肽包含所述TGF-β多肽,并且

[0839] 所述第一多肽或所述第二多肽包含所述掩蔽多肽,并且

[0840] 任选地其中所述异源二聚体的所述第一多肽和所述第二多肽经由至少一个二硫

键彼此共价连接。

[0841] 方面10.如方面8或9所述的TMP,其中:所述TMP包含所述AI肽与所述MHC II类β链多肽之间的含有Cys的接头,并且在所述接头中的Cys与所述MHC II类α链多肽中的Cys之间形成二硫键,任选地其中所述接头包含选自以下的氨基酸序列:(CGGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:178)、(GCGGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:179)、(GGCGS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:180)、(GGGCS)(GGGGS)n(SEQ ID NO:181)和(GGGGC)(GGGGS)n(SEQ ID NO:182),其中n是1至10的整数。

[0842] 方面11.如方面1所述的TMP,其中所述MHC II类β链多肽是变体DRB MHC II类多肽,其包含选自由P5C、F7C、Q10C、N19C、G20C、H33C、G151C、D152C和W153C组成的组的氨基酸取代,且/或其中所述MHC II类α链多肽是变体DRA MHC II类多肽,其包含选自E3C、E4C、F12C、G28C、D29C、I72C、K75C、T80C、P81C、I82C、T93C、N94C和S95C的氨基酸取代。

[0843] 方面12.如方面11所述的TMP,其中:

[0844] a)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0845] b)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

[0846] c)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P81C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是H33C;

[0847] d)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E4C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N19C;

[0848] e)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E4C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G20C;

[0849] f)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T93C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

[0850] g)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T93C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

[0851] h)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F12C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0852] i)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F12C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q10C;

[0853] j)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0854] k)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

[0855] l)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是T80C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;

[0856] m)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是F7C;

[0857] n)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是P5C;

[0858] o)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是I82C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是H33C;

[0859] p)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G151C;

[0860] q)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D152C;

[0861] r)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G28C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

[0862] s)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G151C;

[0863] t)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D152C;

[0864] u)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是D29C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是W153C;

[0865] v)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N94C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

[0866] w)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N94C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N120C;

[0867] y)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是S95C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是Q156C;

[0868] z)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是S95C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N120C;

[0869] aa)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E3C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是N19C;或者

[0870] bb)所述DRA MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是E3C;并且所述DRB MHC II类多肽中的所述氨基酸取代是G20C。

[0871] 方面13.一种TMP,其包含根据方面8或方面9所述的两个TMP的同源二聚体。

[0872] 方面14.一种或多种核酸,其包含编码根据方面8或方面9所述的TMP的所述第一多肽和/或所述第二多肽的一个或多个核苷酸序列。

[0873] 方面15.一种表达载体,其包含如方面14所述的核酸。

[0874] 方面16.一种遗传修饰的宿主细胞,其中所述宿主细胞是用如方面14所述的一种或多种核酸或如方面15所述的表达载体遗传修饰的。

[0875] 方面17.一种制备TMP的方法,所述方法包括在一定条件下,在培养基中体外培养如方面16所述的遗传修饰的宿主细胞,所述条件使得所述宿主细胞合成所述TMP。

[0876] 方面18.一种药物组合物,其包含如方面1-9中任一项所述的TMP。

[0877] 方面19.一种增加个体的调节性T细胞(Treg)数量的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如方面18所述的药物组合物的所述TMP。

[0878] 方面20.一种治疗个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的如方面18所述的药物组合物。

[0879] 虽然本公开已经参考其特定实施方案进行描述,但是本领域技术人员应理解,可在不脱离本公开的真实精神和范围的情况下进行各种改变并且可进行等同物替换。另外,为了使特定情况、材料、物质组成、方法、一个或多个方法步骤适应本公开的目的、精神和范围,可进行许多修改。所有此类修改意图处于所附权利要求的范围内。

序列表

<110> 库尔生物制药有限公司(Cue Biopharma, Inc.)

罗纳德·D·赛德尔三世(Seidel, Ronald D. III)

鲁道夫·J·查帕罗(Chaparro, Rodolfo J.)

罗志鸣(Low, Chee Meng)

<120> MHC II类T细胞调节多肽及其使用方法

<130> CUEB-143WO

<150> US 63/177,660

<151> 2021-04-21

<160> 264

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 254

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

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

Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu His
180 185 190
Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro
195 200 205
Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu Asn Val Val Cys Ala Leu Gly Leu
210 215 220
Thr Val Gly Leu Val Gly Ile Ile Ile Gly Thr Ile Phe Ile Ile Lys
225 230 235 240
Gly Leu Arg Lys Ser Asn Ala Ala Glu Arg Arg Gly Pro Leu
245 250

<210> 2
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 3
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 4
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 5
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 5

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 6
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 6

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 7
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 7

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 8
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 8

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 9
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 9

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 10
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 10

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 11
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 11

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 12
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 12

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 13
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 13

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 14
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 14

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 15
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 15

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Met Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 16
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 16

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Ser Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 17
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 17

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Ser Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 18
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 18

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Ser Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 19
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 19

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Met Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 20
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 20

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

Val Pro Gln Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Met Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Pro Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 21
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 21

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 22
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 22

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 23
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 23

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 24
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 24

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 25
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 25

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 26
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 26

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 27
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 27

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 28
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 28

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 29
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 29

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 30
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 30

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Arg Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 31
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 31

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 32
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 32

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 33
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 33

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 34
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 34

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 35
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 35

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 36
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 36

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 37
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 37

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Ala Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 38
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 38

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Ala Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 39
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 39

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

Phe Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Ser Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 40
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 40

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
260 265

<210> 41
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 41

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Met Met Ser Pro Leu Thr Val Gln Trp Ser Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Thr Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Leu Leu Ser
260 265

<210> 42
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 42

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Met Met Ser Pro Leu Thr Val Gln Trp Ser Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Thr Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Leu Leu Ser
260 265

<210> 43
<211> 266
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 43

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

Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Lys Asn Gln Lys Gly His
245 250 255
Ser Gly Leu His Pro Thr Gly Leu Val Ser
260 265

<210> 44
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 44

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

Thr Pro Glu Pro Ser Asp Ile Phe Ser Cys Ile Val Thr His Glu Ile
195 200 205
Asp Arg Tyr Thr Ala Ile Ala Tyr Trp Val Pro Arg Asn Ala Leu Pro
210 215 220
Ser Asp Leu Leu Glu Asn Val Leu Cys Gly Val Ala Phe Gly Leu Gly
225 230 235 240
Val Leu Gly Ile Ile Val Gly Ile Val Leu Ile Ile Tyr Phe Arg Lys
245 250 255
Pro Cys Ser Gly Asp
260

<210> 45
<211> 263
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 45

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

Val Val Glu His Thr Gly Ala Pro Glu Pro Ile Leu Arg Asp Trp Thr
195 200 205
Pro Gly Leu Ser Pro Met Gln Thr Leu Lys Val Ser Val Ser Ala Val
210 215 220
Thr Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile Phe Ser Leu Gly Val Ile Ser Trp
225 230 235 240
Arg Arg Ala Gly His Ser Ser Tyr Thr Pro Leu Pro Gly Ser Asn Tyr
245 250 255
Ser Glu Gly Trp His Ile Ser
260

<210> 46
<211> 250
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 46

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

His Trp Gly Leu Asp Ala Pro Leu Leu Arg His Trp Glu Leu Gln Val
195 200 205
Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Met Glu Thr Leu Val Cys Ala Leu Gly
210 215 220
Leu Ala Ile Gly Leu Val Gly Phe Leu Val Gly Thr Val Leu Ile Ile
225 230 235 240
Met Gly Thr Tyr Val Ser Ser Val Pro Arg
245 250

<210> 47
<211> 273
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 47

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

Pro Val Ser Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser Glu Tyr Ser Trp Arg Lys
210 215 220
Met Leu Ser Gly Ile Ala Ala Phe Leu Leu Gly Leu Ile Phe Leu Leu
225 230 235 240
Val Gly Ile Val Ile Gln Leu Arg Ala Gln Lys Gly Tyr Val Arg Thr
245 250 255
Gln Met Ser Gly Asn Glu Val Ser Arg Ala Val Leu Leu Pro Gln Ser
260 265 270
Cys

<210> 48
<211> 260
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 48

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

195 200 205

Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu Thr Val
210 215 220

Leu Cys Ala Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Val Gly Ile Ile Val Gly
225 230 235 240

Thr Val Leu Ile Ile Lys Ser Leu Arg Ser Gly His Asp Pro Arg Ala
245 250 255

Gln Gly Thr Leu
260

<210> 49
<211> 260
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 49

Met Arg Pro Glu Asp Arg Met Phe His Ile Arg Ala Val Ile Leu Arg
1 5 10 15

Ala Leu Ser Leu Ala Phe Leu Leu Ser Leu Arg Gly Ala Gly Ala Ile
20 25 30

Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr His Arg
35 40 45

Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Gln Phe Tyr
50 55 60

Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu Phe Gly
65 70 75 80

Arg Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile Ala Ile
85 90 95

Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His Thr Gln
100 105 110

Ala Ala Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu Pro Val
115 120 125

Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Arg Phe Phe
130 135 140

Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr Ser Phe
165 170 175

His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp Val Tyr
180 185 190

Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu Lys His

195 200 205

Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu Thr Val
210 215 220

Leu Cys Ala Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Val Gly Ile Ile Val Gly
225 230 235 240

Thr Val Leu Ile Ile Lys Ser Leu Arg Ser Gly His Asp Pro Arg Ala
245 250 255

Gln Gly Pro Leu
260

<210> 50
<211> 258
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 50

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr
20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Val Tyr Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn
35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Tyr
50 55 60

Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu
85 90 95

Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Val Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu
100 105 110

Asp Glu Ala Val Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys Val Asn Val
115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys
130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu
145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg
165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro
180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Ile Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp

195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Gln Ser
210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly
245 250 255

Ser Ala

<210> 51

<211> 258

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 51

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr
20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn
35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Phe
50 55 60

Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Gly Arg Pro Asp Glu Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu
85 90 95

Glu Glu Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu
100 105 110

Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val
115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys
130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu
145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg
165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro
180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp
195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser
210 215 220
Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240
Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly
245 250 255
Ser Ala

<210> 52
<211> 258
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 52

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

210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly
245 250 255

Ser Ala

<210> 53

<211> 258

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 53

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr
20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn
35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Phe
50 55 60

Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu
85 90 95

Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu
100 105 110

Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val
115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys
130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu
145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg
165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro
180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp
195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser
210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240
Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly
245 250 255
Ser Ala

<210> 54
<211> 258
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 54

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

225 230 235 240
Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly
245 250 255
Ser Ala
<210> 55
<211> 258
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 55
Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr
1 5 10 15
Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr
20 25 30
Pro Glu Asn Tyr Val His Gln Leu Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn
35 40 45
Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Phe
50 55 60
Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu
65 70 75 80
Gly Arg Pro Asp Glu Asp Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu
85 90 95
Glu Glu Arg Ala Val Pro Asp Arg Val Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu
100 105 110
Asp Glu Ala Val Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys Val Asn Val
115 120 125
Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys
130 135 140
His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu
145 150 155 160
Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg
165 170 175
Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro
180 185 190
Gln Gln Gly Asp Val Tyr Ile Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp
195 200 205
Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser
210 215 220
Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly
245 250 255

Ser Ala

<210> 56

<211> 258

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 56

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr
20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Val Tyr Gln Leu Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn
35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Gln Glu Tyr
50 55 60

Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu
85 90 95

Glu Arg Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu
100 105 110

Asp Glu Ala Val Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Lys Val Asn Val
115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys
130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu
145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg
165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro
180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Ile Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp
195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser
210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly

245 250 255

Ser Ala

<210> 57

<211> 258

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 57

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

Ser Ala

<210> 58

<211> 258

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 58

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

<210> 59
<211> 258
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 59

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

<210> 60

<211> 258
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 60

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

<210> 61
<211> 258

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 61

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

<210> 62
<211> 255
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 62

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

<210> 63

<211> 255

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 63

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

<210> 64
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 64

Met Ile Leu Asn Lys Ala Leu Leu Leu Gly Ala Leu Ala Leu Thr Thr
1 5 10 15

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

<210> 65
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 65

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

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

<210> 66
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 66

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

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

<210> 67
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 67

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

Lys Glu Thr Val Trp Gln Leu Pro Leu Phe Arg Arg Phe Arg Arg Phe
65 70 75 80
Asp Pro Gln Phe Ala Leu Thr Asn Ile Ala Val Leu Lys His Asn Leu
85 90 95
Asn Ile Val Ile Lys Arg Ser Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val
100 105 110
Pro Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro
115 120 125
Asn Thr Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn
130 135 140
Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Thr
145 150 155 160
Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu
165 170 175
Thr Phe Leu Pro Ser Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His
180 185 190
Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro
195 200 205
Thr Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Val Val Cys Ala Leu Gly Leu
210 215 220
Ser Val Gly Leu Val Gly Ile Val Val Gly Thr Val Leu Ile Ile Arg
225 230 235 240
Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Pro Leu
245 250

<210> 68
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 68

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

Asp Pro Gln Phe Ala Leu Thr Asn Ile Ala Val Leu Lys His Asn Leu
85 90 95
Asn Ile Val Ile Lys Arg Ser Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val
100 105 110
Pro Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro
115 120 125
Asn Thr Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn
130 135 140
Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu
145 150 155 160
Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr
165 170 175
Leu Thr Phe Leu Pro Ser Asp Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu
180 185 190
His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile
195 200 205
Pro Thr Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Val Val Cys Ala Leu Gly
210 215 220
Leu Ser Val Gly Leu Val Gly Ile Val Val Gly Thr Val Leu Ile Ile
225 230 235 240
Arg Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Pro Leu
245 250 255

<210> 69
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 69

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

Ile Leu Ile Lys Arg Ser Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro
100 105 110
Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn
115 120 125
Thr Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile
130 135 140
Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr
145 150 155 160
Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu
165 170 175
Thr Phe Leu Pro Ser Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His
180 185 190
Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro
195 200 205
Ala Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Val Val Cys Ala Leu Gly Leu
210 215 220
Ser Val Gly Leu Val Gly Ile Val Val Gly Thr Val Phe Ile Ile Arg
225 230 235 240
Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Pro Leu
245 250

<210> 70
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 70

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

Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn
115 120 125
Ile Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile
130 135 140
Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr
145 150 155 160
Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu
165 170 175
Thr Leu Leu Pro Ser Ala Glu Glu Ser Tyr Asp Cys Lys Val Glu His
180 185 190
Trp Gly Leu Asp Lys Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro
195 200 205
Ala Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Val Val Cys Ala Leu Gly Leu
210 215 220
Ser Val Gly Leu Val Gly Ile Val Val Gly Thr Val Phe Ile Ile Arg
225 230 235 240
Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Pro Leu
245 250

<210> 71
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 71
Met Ile Leu Asn Lys Ala Leu Met Leu Gly Thr Leu Ala Leu Thr Thr
1 5 10 15
Val Met Ser Pro Cys Gly Gly Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala
20 25 30
Ser Tyr Gly Val Asn Leu Tyr Gln Ser Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Tyr
35 40 45
Thr His Glu Phe Asp Gly Asp Glu Gln Phe Tyr Val Asp Leu Gly Arg
50 55 60
Lys Glu Thr Val Trp Cys Leu Pro Val Leu Arg Gln Phe Arg Phe Asp
65 70 75 80
Pro Gln Phe Ala Leu Thr Asn Ile Ala Val Leu Lys His Asn Leu Asn
85 90 95
Ser Leu Ile Lys Arg Ser Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro
100 105 110
Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn
115 120 125

Ile Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile
130 135 140
Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr
145 150 155 160
Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu
165 170 175
Thr Leu Leu Pro Ser Ala Glu Glu Ser Tyr Asp Cys Lys Val Glu His
180 185 190
Trp Gly Leu Asp Lys Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro
195 200 205
Ala Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Val Val Cys Ala Leu Gly Leu
210 215 220
Ser Val Gly Leu Val Gly Ile Val Val Gly Thr Val Phe Ile Ile Arg
225 230 235 240
Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Pro Leu
245 250

<210> 72
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 72
Met Ile Leu Asn Lys Ala Leu Leu Leu Gly Ala Leu Ala Leu Thr Thr
1 5 10 15
Val Met Ser Pro Cys Gly Gly Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala
20 25 30
Ser Tyr Gly Val Asn Leu Tyr Gln Ser Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Phe
35 40 45
Thr His Glu Phe Asp Gly Asp Glu Gln Phe Tyr Val Asp Leu Gly Arg
50 55 60
Lys Glu Thr Val Trp Cys Leu Pro Val Leu Arg Gln Phe Arg Phe Asp
65 70 75 80
Pro Gln Phe Ala Leu Thr Asn Ile Ala Val Thr Lys His Asn Leu Asn
85 90 95
Ile Leu Ile Lys Arg Ser Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro
100 105 110
Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn
115 120 125
Thr Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile
130 135 140

Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr
145 150 155 160
Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu
165 170 175
Thr Phe Leu Pro Ser Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His
180 185 190
Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro
195 200 205
Ala Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Val Val Cys Ala Leu Gly Leu
210 215 220
Ser Val Gly Leu Val Gly Ile Val Val Gly Thr Val Phe Ile Ile Arg
225 230 235 240
Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Pro Leu
245 250

<210> 73
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 73

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

Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr
165 170 175
Leu Thr Phe Leu Pro Ser Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu
180 185 190
His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile
195 200 205
Pro Ala Pro Met Ser Glu Leu Thr Glu Thr Leu Val Cys Ala Leu Gly
210 215 220
Leu Ser Val Gly Leu Met Gly Ile Val Val Gly Thr Val Phe Ile Ile
225 230 235 240
Gln Gly Leu Arg Ser Val Gly Ala Ser Arg His Gln Gly Leu Leu
245 250 255

<210> 74
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 74

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 75
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 75

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 76
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 76

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln His Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Asn Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 77
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 77
Met Ser Trp Lys Lys Ala Leu Arg Ile Pro Gly Gly Leu Arg Val Ala
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Met Leu Ala Met Leu Ser Thr Pro Val Ala Glu Gly
20 25 30
Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Met Cys Tyr
35 40 45
Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Val Thr Arg Tyr Ile Tyr
50 55 60
Asn Arg Glu Glu Tyr Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg
65 70 75 80
Ala Val Thr Pro Leu Gly Pro Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
85 90 95
Lys Glu Val Leu Glu Arg Thr Arg Ala Glu Leu Asp Thr Val Cys Arg
100 105 110
His Asn Tyr Gln Leu Glu Leu Arg Thr Thr Leu Gln Arg Arg Val Glu
115 120 125
Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His
130 135 140
Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ala Gln Ile Lys
145 150 155 160
Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Thr Gly Val Val Ser
165 170 175

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Asn Pro Ile Ile Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 78
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 78

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Asn Pro Ile Ile Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 79
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 79

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln His Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Asn Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 80
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 80
Met Ser Trp Lys Lys Ala Leu Arg Ile Pro Gly Gly Leu Arg Val Ala
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Met Leu Ala Met Leu Ser Thr Pro Val Ala Glu Gly
20 25 30
Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Phe Gln Phe Lys Gly Met Cys Tyr
35 40 45
Phe Thr Asn Gly Thr Glu Leu Val Arg Gly Val Thr Arg Tyr Ile Tyr
50 55 60
Asn Arg Glu Glu Tyr Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg
65 70 75 80
Ala Val Thr Pro Leu Gly Arg Leu Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
85 90 95
Lys Asp Ile Leu Glu Glu Asp Arg Ala Ser Val Asp Thr Val Cys Arg
100 105 110
His Asn Tyr Gln Leu Glu Leu Arg Thr Thr Leu Gln Arg Arg Val Glu
115 120 125
Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His
130 135 140
Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ala Gln Ile Lys
145 150 155 160
Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Thr Gly Val Val Ser
165 170 175

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Asn Pro Ile Ile Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 81
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 81

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Asn Pro Ile Ile Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile His His Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 82
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 82

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile Arg Gln Arg Ser Arg
245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 83
<211> 269
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 83

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile Arg Gln Arg Ser Arg
245 250 255
Lys Gly Pro Gln Gly Pro Pro Pro Ala Gly Leu Leu His
260 265

<210> 84
<211> 269
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 84

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln His Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Asn Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile Arg Gln Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Pro Gln Gly Pro Pro Pro Ala Gly Leu Leu His
260 265

<210> 85
<211> 269
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 85

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
180 185 190
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile Arg Gln Arg Ser Gln
245 250 255
Lys Gly Pro Gln Gly Pro Pro Pro Ala Gly Leu Leu His
260 265

<210> 86
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 86

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

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Ile Thr Pro
180 185 190
Gln Arg Gly Asp Ile Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser Leu Gln
195 200 205
Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Pro Arg Gly Pro Pro Pro Ala Gly
210 215 220
Leu Leu His
225

<210> 87
<211> 264
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 87

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

Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser Glu Ser Ala Gln Ser
210 215 220
Lys Met Leu Ser Gly Ile Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Phe Leu
225 230 235 240
Gly Leu Gly Leu Ile Ile Arg His Arg Gly Gln Lys Gly Pro Arg Gly
245 250 255
Pro Pro Pro Ala Gly Leu Leu His
260

<210> 88
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 88
Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15
Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30
His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60
Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80
Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro
85 90 95
Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu
130 135 140
Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 89
<211> 189

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 89

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

<210> 90
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 90

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

50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80

Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro
85 90 95

Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110

Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125

Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu
130 135 140

Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160

Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175

His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 91
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 91

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Cys Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15

Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30

His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80

Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro
85 90 95

Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110

Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125

Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu

130 135 140

Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 92
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 92

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

<210> 93
<211> 189
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 93

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

<210> 94
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 94

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

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

<210> 95
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 95

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15
Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30
His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60
Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Cys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80
Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro
85 90 95
Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu
130 135 140

Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 96
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 96

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

<210> 97
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 97

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

<210> 98
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 98

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

65 70 75 80
Pro Cys Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro
85 90 95
Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu
130 135 140
Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 99
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 99
Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15
Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30
His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60
Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80
Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Cys Asn Ser Pro
85 90 95
Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu
130 135 140
Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val

145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 100
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 100
Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15
Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30
His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60
Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80
Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Cys Ser Pro
85 90 95
Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu
130 135 140
Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
180 185

<210> 101
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 101

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

<210> 102
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 102

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

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

<210> 103
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 103

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15
Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30
His Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr
85 90 95
Pro Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His
100 105 110
Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu
115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser
130 135 140
Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met
145 150 155 160
Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu
165 170 175
His Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met
195

<210> 104
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 104
Gly Asp Thr Arg Cys Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15
Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30
His Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr
85 90 95
Pro Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His
100 105 110
Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu
115 120 125
Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser
130 135 140
Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met
145 150 155 160
Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu
165 170 175
His Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met
195

<210> 105
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 105

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

<210> 106
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 106

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Cys Val Lys His Glu Cys His

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

<210> 107
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 107
Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15
Phe Phe Cys Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30
His Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg

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

<210> 108
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 108

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15
Phe Phe Asn Cys Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30
His Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr
85 90 95
Pro Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His
100 105 110
Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu
115 120 125
Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser

130 135 140
Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met
145 150 155 160
Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu
165 170 175
His Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met
195

<210> 109
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 109
Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15
Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30
Cys Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr
85 90 95
Pro Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His
100 105 110
Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu
115 120 125
Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser
130 135 140
Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met
145 150 155 160
Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu
165 170 175
His Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met

195

<210> 110
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 110

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

<210> 111
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 111

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15

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

<210> 112
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 112

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

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

<210> 113
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 113

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 114
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 114

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 115
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 115

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

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 116
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 116

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

<210> 117
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 117

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

<210> 118
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 118

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

<210> 119

<211> 325

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 119

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

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 120
<211> 246
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 120

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

<210> 121
<211> 383

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 121

Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg His
1 5 10 15
Pro Lys Asp Asn Ser Pro Val Val Leu Ala Cys Leu Ile Thr Gly Tyr
20 25 30
His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser Gln
35 40 45
Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr Met
50 55 60
Thr Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Leu Gln Gln Trp Arg Gln Gly Glu
65 70 75 80
Tyr Lys Cys Val Val Gln His Thr Ala Ser Lys Ser Lys Lys Glu Ile
85 90 95
Phe Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr
100 105 110
Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro
115 120 125
Ala Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu
130 135 140
Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys
145 150 155 160
Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val
165 170 175
Gln Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val
180 185 190
Gly Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys
195 200 205
Val Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn
210 215 220
Gly Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp
225 230 235 240
Asn Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Pro Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val
260 265 270
Lys Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala
275 280 285

Ser Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu
290 295 300
Leu Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala
305 310 315 320
Pro Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Arg Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp
325 330 335
Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr
340 345 350
Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser
355 360 365
Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His Gly Pro Met Lys
370 375 380

<210> 122
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 122

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

Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Glu Trp Met Gln Arg Gly
180 185 190
Glu Pro Leu Ser Pro Gln Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu
195 200 205
Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser
210 215 220
Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His
225 230 235 240
Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr
245 250 255
Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala
260 265 270
Gly Thr Cys Tyr
275

<210> 123
<211> 353
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 123

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

Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu
165 170 175
Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys
180 185 190
Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr
195 200 205
Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn
210 215 220
Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu
225 230 235 240
Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser
245 250 255
Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro
260 265 270
Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly
275 280 285
Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp
290 295 300
Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu
305 310 315 320
Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro
325 330 335
Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys
340 345 350
Tyr

<210> 124
<211> 222
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 124

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

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

<210> 125
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 125

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 126

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 126

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 127
<211> 272
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 127

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln

180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255

Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 128

<211> 551

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 128

Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser
20 25 30

Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp
35 40 45

Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp
50 55 60

Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser
65 70 75 80

Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln
85 90 95

Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu
100 105 110

Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu
115 120 125

Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu
130 135 140

Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr
145 150 155 160

Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His
165 170 175

Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp

180 185 190

Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val

195 200 205

Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser

210 215 220

Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr

225 230 235 240

Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly

245 250 255

Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro

260 265 270

Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe

275 280 285

Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu

290 295 300

Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro

305 310 315 320

Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu

325 330 335

Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn

340 345 350

His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His

355 360 365

Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr

370 375 380

Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro

385 390 395 400

Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp

405 410 415

Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro

420 425 430

Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser

435 440 445

Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro

450 455 460

Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro

465 470 475 480

Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala

485 490 495

Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro
500 505 510
Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg
515 520 525
Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
530 535 540
Gln Asp Pro Thr His Leu Val
545 550

<210> 129
<211> 369
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 129

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

Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg
210 215 220
Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp
225 230 235 240
Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
245 250 255
Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu
260 265 270
Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
275 280 285
Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
290 295 300
Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
305 310 315 320
Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro
325 330 335
Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
340 345 350
Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
355 360 365
Thr

<210> 130
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 130

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

100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215

<210> 131
<211> 167
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 131

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160
Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
165

<210> 132
<211> 390
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 132

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

245 250 255
Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu Gln
260 265 270
Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
275 280 285
Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
290 295 300
Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn
305 310 315 320
Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr
325 330 335
Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
340 345 350
Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
355 360 365
Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val
370 375 380
Arg Ser Cys Lys Cys Ser
385 390

<210> 133
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 133
Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys
1 5 10 15
Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp
20 25 30
Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys
35 40 45
Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
50 55 60
Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80
Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro
85 90 95
Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser
100 105 110

<210> 134

<211> 413
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 134

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

275 280 285

Arg Leu Glu Ser Gln Gln Thr Asn Arg Arg Lys Lys Arg Ala Leu Asp
290 295 300

Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys Leu Arg Pro
305 310 315 320

Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu
325 330 335

Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys Pro Tyr Leu
340 345 350

Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn Thr
355 360 365

Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu
370 375 380

Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu
385 390 395 400

Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
405 410

<210> 135
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 135

Ala Leu Asp Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys
1 5 10 15

Leu Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp
20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys
35 40 45

Pro Tyr Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu
50 55 60

Tyr Asn Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser
65 70 75 80

Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro
85 90 95

Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
100 105 110

<210> 136
<211> 412
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 136

Met Lys Met His Leu Gln Arg Ala Leu Val Val Leu Ala Leu Leu Asn
1 5 10 15
Phe Ala Thr Val Ser Leu Ser Leu Ser Thr Cys Thr Thr Leu Asp Phe
20 25 30
Gly His Ile Lys Lys Lys Arg Val Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu
35 40 45
Ser Lys Leu Arg Leu Thr Ser Pro Pro Glu Pro Thr Val Met Thr His
50 55 60
Val Pro Tyr Gln Val Leu Ala Leu Tyr Asn Ser Thr Arg Glu Leu Leu
65 70 75 80
Glu Glu Met His Gly Glu Arg Glu Glu Gly Cys Thr Gln Glu Asn Thr
85 90 95
Glu Ser Glu Tyr Tyr Ala Lys Glu Ile His Lys Phe Asp Met Ile Gln
100 105 110
Gly Leu Ala Glu His Asn Glu Leu Ala Val Cys Pro Lys Gly Ile Thr
115 120 125
Ser Lys Val Phe Arg Phe Asn Val Ser Ser Val Glu Lys Asn Arg Thr
130 135 140
Asn Leu Phe Arg Ala Glu Phe Arg Val Leu Arg Val Pro Asn Pro Ser
145 150 155 160
Ser Lys Arg Asn Glu Gln Arg Ile Glu Leu Phe Gln Ile Leu Arg Pro
165 170 175
Asp Glu His Ile Ala Lys Gln Arg Tyr Ile Gly Gly Lys Asn Leu Pro
180 185 190
Thr Arg Gly Thr Ala Glu Trp Leu Ser Phe Asp Val Thr Asp Thr Val
195 200 205
Arg Glu Trp Leu Leu Arg Arg Glu Ser Asn Leu Gly Leu Glu Ile Ser
210 215 220
Ile His Cys Pro Cys His Thr Phe Gln Pro Asn Gly Asp Ile Leu Glu
225 230 235 240
Asn Ile His Glu Val Met Glu Ile Lys Phe Lys Gly Val Asp Asn Glu
245 250 255
Asp Asp His Gly Arg Gly Asp Leu Gly Arg Leu Lys Lys Gln Lys Asp
260 265 270
His His Asn Pro His Leu Ile Leu Met Met Ile Pro Pro His Arg Leu
275 280 285
Asp Asn Pro Gly Gln Gly Gly Gln Arg Lys Lys Arg Ala Leu Asp Thr

290 295 300

Asn Tyr Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val Arg Pro Leu
305 310 315 320

Tyr Ile Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val His Glu Pro
325 330 335

Lys Gly Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro Tyr Leu Arg
340 345 350

Ser Ala Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr Asn Thr Leu
355 360 365

Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Pro Gln Asp Leu Glu
370 375 380

Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys Val Glu Gln
385 390 395 400

Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
405 410

<210> 137
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 137

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys
1 5 10 15

Val Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp
20 25 30

Val His Glu Pro Lys Gly Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys
35 40 45

Pro Tyr Leu Arg Ser Ala Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu
50 55 60

Tyr Asn Thr Leu Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro
85 90 95

Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
100 105 110

<210> 138
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 138

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

<210> 139
<211> 390
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 139

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

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

<210> 140
<211> 413
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 140

Met His Tyr Cys Val Leu Ser Ala Phe Leu Ile Leu His Leu Val Thr
1 5 10 15
Val Ala Leu Ser Leu Ser Thr Cys Ser Thr Leu Asp Met Asp Gln Phe
20 25 30

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

340 345 350

Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn Thr

355 360 365

Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu

370 375 380

Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu

385 390 395 400

Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser

405 410

<210> 141

<211> 503

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 141

Met Glu Ala Ala Val Ala Ala Pro Arg Pro Arg Leu Leu Leu Leu Val

1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr

20 25 30

Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys

35 40 45

Val Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val Ser Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys

50 55 60

Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg

65 70 75 80

Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr

85 90 95

Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro

100 105 110

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

115 120 125

Val Ile Ala Gly Pro Val Cys Phe Val Cys Ile Ser Leu Met Leu Met

130 135 140

Val Tyr Ile Cys His Asn Arg Thr Val Ile His His Arg Val Pro Asn

145 150 155 160

Glu Glu Asp Pro Ser Leu Asp Arg Pro Phe Ile Ser Glu Gly Thr Thr

165 170 175

Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Met Thr Thr Ser Gly Ser Gly Ser Gly

180 185 190

Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Arg Thr Ile Val Leu Gln

195 200 205

Glu Ser Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp Arg Gly Lys Trp

210 215 220

Arg Gly Glu Glu Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg Glu Glu Arg

225 230 235 240

Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val Met Leu Arg His

245 250 255

Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys Asp Asn Gly Thr

260 265 270

Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Asp Tyr His Glu His Gly Ser Leu

275 280 285

Phe Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Thr Val Thr Val Glu Gly Met Ile Lys

290 295 300

Leu Ala Leu Ser Thr Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His Met Glu Ile

305 310 315 320

Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser

325 330 335

Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu

340 345 350

Gly Leu Ala Val Arg His Asp Ser Ala Thr Asp Thr Ile Asp Ile Ala

355 360 365

Pro Asn His Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu

370 375 380

Asp Asp Ser Ile Asn Met Lys His Phe Glu Ser Phe Lys Arg Ala Asp

385 390 395 400

Ile Tyr Ala Met Gly Leu Val Phe Trp Glu Ile Ala Arg Arg Cys Ser

405 410 415

Ile Gly Gly Ile His Glu Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp Leu Val

420 425 430

Pro Ser Asp Pro Ser Val Glu Glu Met Arg Lys Val Val Cys Glu Gln

435 440 445

Lys Leu Arg Pro Asn Ile Pro Asn Arg Trp Gln Ser Cys Glu Ala Leu

450 455 460

Arg Val Met Ala Lys Ile Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn Gly Ala

465 470 475 480

Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser Gln Leu Ser

485 490 495

Gln Gln Glu Gly Ile Lys Met

500

<210> 142
<211> 93
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 142

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

<210> 143
<211> 592
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 143

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15
Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
20 25 30
Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
35 40 45
Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
50 55 60
Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
65 70 75 80
Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
85 90 95
Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
100 105 110
Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
115 120 125
Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro

130 135 140

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

Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val
450 455 460
Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
465 470 475 480
Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
485 490 495
Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
500 505 510
Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe
515 520 525
Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu
530 535 540
Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala
545 550 555 560
Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser
565 570 575
Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
580 585 590

<210> 144
<211> 154
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 144

Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln Lys
1 5 10 15
Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu Arg
20 25 30
His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
35 40 45
Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
50 55 60
Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
65 70 75 80
Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
85 90 95
Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
100 105 110
Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
115 120 125

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
130 135 140
Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu
145 150

<210> 145
<211> 567
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 145

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

Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
245 250 255
Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
260 265 270
Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
275 280 285
Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
290 295 300
Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
305 310 315 320
Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
325 330 335
Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
340 345 350
Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
355 360 365
Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
370 375 380
Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
385 390 395 400
Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
405 410 415
Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
420 425 430
Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
435 440 445
Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
450 455 460
Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
465 470 475 480
His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
485 490 495
Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
500 505 510
Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
515 520 525
Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
530 535 540
Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp

545 550 555 560
Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565

<210> 146
<211> 143
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 146

Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15
Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30
Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45
Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60
Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80
Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95
Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110
Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125
Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln
130 135 140

<210> 147
<211> 129
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 147

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

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80
Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95
Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110
Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125
Glu

<210> 148
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 148

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

<210> 149
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 149

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

35 40 45

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
50 55 60

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Ala Glu Cys Asn
85 90 95

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu
100

<210> 150
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 150

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
1 5 10 15

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
20 25 30

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
35 40 45

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
50 55 60

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Ala Glu Cys Asn
85 90 95

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
100 105 110

<210> 151
<211> 851
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 151

Met Thr Ser His Tyr Val Ile Ala Ile Phe Ala Leu Met Ser Ser Cys
1 5 10 15

Leu Ala Thr Ala Gly Pro Glu Pro Gly Ala Leu Cys Glu Leu Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ser His Pro Val Gln Ala Leu Met Glu Ser Phe Thr Val
35 40 45

Leu Ser Gly Cys Ala Ser Arg Gly Thr Thr Gly Leu Pro Gln Glu Val
50 55 60
His Val Leu Asn Leu Arg Thr Ala Gly Gln Gly Pro Gly Gln Leu Gln
65 70 75 80
Arg Glu Val Thr Leu His Leu Asn Pro Ile Ser Ser Val His Ile His
85 90 95
His Lys Ser Val Val Phe Leu Leu Asn Ser Pro His Pro Leu Val Trp
100 105 110
His Leu Lys Thr Glu Arg Leu Ala Thr Gly Val Ser Arg Leu Phe Leu
115 120 125
Val Ser Glu Gly Ser Val Val Gln Phe Ser Ser Ala Asn Phe Ser Leu
130 135 140
Thr Ala Glu Thr Glu Glu Arg Asn Phe Pro His Gly Asn Glu His Leu
145 150 155 160
Leu Asn Trp Ala Arg Lys Glu Tyr Gly Ala Val Thr Ser Phe Thr Glu
165 170 175
Leu Lys Ile Ala Arg Asn Ile Tyr Ile Lys Val Gly Glu Asp Gln Val
180 185 190
Phe Pro Pro Lys Cys Asn Ile Gly Lys Asn Phe Leu Ser Leu Asn Tyr
195 200 205
Leu Ala Glu Tyr Leu Gln Pro Lys Ala Ala Glu Gly Cys Val Met Ser
210 215 220
Ser Gln Pro Gln Asn Glu Glu Val His Ile Ile Glu Leu Ile Thr Pro
225 230 235 240
Asn Ser Asn Pro Tyr Ser Ala Phe Gln Val Asp Ile Thr Ile Asp Ile
245 250 255
Arg Pro Ser Gln Glu Asp Leu Glu Val Val Lys Asn Leu Ile Leu Ile
260 265 270
Leu Lys Cys Lys Lys Ser Val Asn Trp Val Ile Lys Ser Phe Asp Val
275 280 285
Lys Gly Ser Leu Lys Ile Ile Ala Pro Asn Ser Ile Gly Phe Gly Lys
290 295 300
Glu Ser Glu Arg Ser Met Thr Met Thr Lys Ser Ile Arg Asp Asp Ile
305 310 315 320
Pro Ser Thr Gln Gly Asn Leu Val Lys Trp Ala Leu Asp Asn Gly Tyr
325 330 335
Ser Pro Ile Thr Ser Tyr Thr Met Ala Pro Val Ala Asn Arg Phe His
340 345 350
Leu Arg Leu Glu Asn Asn Ala Glu Glu Met Gly Asp Glu Glu Val His

355 360 365
Thr Ile Pro Pro Glu Leu Arg Ile Leu Leu Asp Pro Gly Ala Leu Pro
370 375 380
Ala Leu Gln Asn Pro Pro Ile Arg Gly Gly Glu Gly Gln Asn Gly Gly
385 390 395 400
Leu Pro Phe Pro Phe Pro Asp Ile Ser Arg Arg Val Trp Asn Glu Glu
405 410 415
Gly Glu Asp Gly Leu Pro Arg Pro Lys Asp Pro Val Ile Pro Ser Ile
420 425 430
Gln Leu Phe Pro Gly Leu Arg Glu Pro Glu Glu Val Gln Gly Ser Val
435 440 445
Asp Ile Ala Leu Ser Val Lys Cys Asp Asn Glu Lys Met Ile Val Ala
450 455 460
Val Glu Lys Asp Ser Phe Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Gly Met Asp Val
465 470 475 480
Thr Leu Leu Asp Pro Thr Cys Lys Ala Lys Met Asn Gly Thr His Phe
485 490 495
Val Leu Glu Ser Pro Leu Asn Gly Cys Gly Thr Arg Pro Arg Trp Ser
500 505 510
Ala Leu Asp Gly Val Val Tyr Tyr Asn Ser Ile Val Ile Gln Val Pro
515 520 525
Ala Leu Gly Asp Ser Ser Gly Trp Pro Asp Gly Tyr Glu Asp Leu Glu
530 535 540
Ser Gly Asp Asn Gly Phe Pro Gly Asp Met Asp Glu Gly Asp Ala Ser
545 550 555 560
Leu Phe Thr Arg Pro Glu Ile Val Val Phe Asn Cys Ser Leu Gln Gln
565 570 575
Val Arg Asn Pro Ser Ser Phe Gln Glu Gln Pro His Gly Asn Ile Thr
580 585 590
Phe Asn Met Glu Leu Tyr Asn Thr Asp Leu Phe Leu Val Pro Ser Gln
595 600 605
Gly Val Phe Ser Val Pro Glu Asn Gly His Val Tyr Val Glu Val Ser
610 615 620
Val Thr Lys Ala Glu Gln Glu Leu Gly Phe Ala Ile Gln Thr Cys Phe
625 630 635 640
Ile Ser Pro Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Met Ser His Tyr Thr Ile Ile
645 650 655
Glu Asn Ile Cys Pro Lys Asp Glu Ser Val Lys Phe Tyr Ser Pro Lys
660 665 670

Arg Val His Phe Pro Ile Pro Gln Ala Asp Met Asp Lys Lys Arg Phe
675 680 685
Ser Phe Val Phe Lys Pro Val Phe Asn Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln
690 695 700
Cys Glu Leu Thr Leu Cys Thr Lys Met Glu Lys His Pro Gln Lys Leu
705 710 715 720
Pro Lys Cys Val Pro Pro Asp Glu Ala Cys Thr Ser Leu Asp Ala Ser
725 730 735
Ile Ile Trp Ala Met Met Gln Asn Lys Lys Thr Phe Thr Lys Pro Leu
740 745 750
Ala Val Ile His His Glu Ala Glu Ser Lys Glu Lys Gly Pro Ser Met
755 760 765
Lys Glu Pro Asn Pro Ile Ser Pro Pro Ile Phe His Gly Leu Asp Thr
770 775 780
Leu Thr Val Met Gly Ile Ala Phe Ala Ala Phe Val Ile Gly Ala Leu
785 790 795 800
Leu Thr Gly Ala Leu Trp Tyr Ile Tyr Ser His Thr Gly Glu Thr Ala
805 810 815
Gly Arg Gln Gln Val Pro Thr Ser Pro Pro Ala Ser Glu Asn Ser Ser
820 825 830
Ala Ala His Ser Ile Gly Ser Thr Gln Ser Thr Pro Cys Ser Ser Ser
835 840 845
Ser Thr Ala
850

<210> 152
<211> 750
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 152

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

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

385 390 395 400
Val Ile Pro Ser Ile Gln Leu Phe Pro Gly Leu Arg Glu Pro Glu Glu
405 410 415
Val Gln Gly Ser Val Asp Ile Ala Leu Ser Val Lys Cys Asp Asn Glu
420 425 430
Lys Met Ile Val Ala Val Glu Lys Asp Ser Phe Gln Ala Ser Gly Tyr
435 440 445
Ser Gly Met Asp Val Thr Leu Leu Asp Pro Thr Cys Lys Ala Lys Met
450 455 460
Asn Gly Thr His Phe Val Leu Glu Ser Pro Leu Asn Gly Cys Gly Thr
465 470 475 480
Arg Pro Arg Trp Ser Ala Leu Asp Gly Val Val Tyr Tyr Asn Ser Ile
485 490 495
Val Ile Gln Val Pro Ala Leu Gly Asp Ser Ser Gly Trp Pro Asp Gly
500 505 510
Tyr Glu Asp Leu Glu Ser Gly Asp Asn Gly Phe Pro Gly Asp Met Asp
515 520 525
Glu Gly Asp Ala Ser Leu Phe Thr Arg Pro Glu Ile Val Val Phe Asn
530 535 540
Cys Ser Leu Gln Gln Val Arg Asn Pro Ser Ser Phe Gln Glu Gln Pro
545 550 555 560
His Gly Asn Ile Thr Phe Asn Met Glu Leu Tyr Asn Thr Asp Leu Phe
565 570 575
Leu Val Pro Ser Gln Gly Val Phe Ser Val Pro Glu Asn Gly His Val
580 585 590
Tyr Val Glu Val Ser Val Thr Lys Ala Glu Gln Glu Leu Gly Phe Ala
595 600 605
Ile Gln Thr Cys Phe Ile Ser Pro Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Met Ser
610 615 620
His Tyr Thr Ile Ile Glu Asn Ile Cys Pro Lys Asp Glu Ser Val Lys
625 630 635 640
Phe Tyr Ser Pro Lys Arg Val His Phe Pro Ile Pro Gln Ala Asp Met
645 650 655
Asp Lys Lys Arg Phe Ser Phe Val Phe Lys Pro Val Phe Asn Thr Ser
660 665 670
Leu Leu Phe Leu Gln Cys Glu Leu Thr Leu Cys Thr Lys Met Glu Lys
675 680 685
His Pro Gln Lys Leu Pro Lys Cys Val Pro Pro Asp Glu Ala Cys Thr
690 695 700

Ser Leu Asp Ala Ser Ile Ile Trp Ala Met Met Gln Asn Lys Lys Thr
705 710 715 720
Phe Thr Lys Pro Leu Ala Val Ile His His Glu Ala Glu Ser Lys Glu
725 730 735
Lys Gly Pro Ser Met Lys Glu Pro Asn Pro Ile Ser Pro Pro
740 745 750

<210> 153
<211> 850
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 153

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

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

530 535 540

Gly Asp Asn Gly Phe Pro Gly Asp Met Asp Glu Gly Asp Ala Ser Leu
545 550 555 560

Phe Thr Arg Pro Glu Ile Val Val Phe Asn Cys Ser Leu Gln Gln Val
565 570 575

Arg Asn Pro Ser Ser Phe Gln Glu Gln Pro His Gly Asn Ile Thr Phe
580 585 590

Asn Met Glu Leu Tyr Asn Thr Asp Leu Phe Leu Val Pro Ser Gln Gly
595 600 605

Val Phe Ser Val Pro Glu Asn Gly His Val Tyr Val Glu Val Ser Val
610 615 620

Thr Lys Ala Glu Gln Glu Leu Gly Phe Ala Ile Gln Thr Cys Phe Ile
625 630 635 640

Ser Pro Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Met Ser His Tyr Thr Ile Ile Glu
645 650 655

Asn Ile Cys Pro Lys Asp Glu Ser Val Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Arg
660 665 670

Val His Phe Pro Ile Pro Gln Ala Asp Met Asp Lys Lys Arg Phe Ser
675 680 685

Phe Val Phe Lys Pro Val Phe Asn Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Cys
690 695 700

Glu Leu Thr Leu Cys Thr Lys Met Glu Lys His Pro Gln Lys Leu Pro
705 710 715 720

Lys Cys Val Pro Pro Asp Glu Ala Cys Thr Ser Leu Asp Ala Ser Ile
725 730 735

Ile Trp Ala Met Met Gln Asn Lys Lys Thr Phe Thr Lys Pro Leu Ala
740 745 750

Val Ile His His Glu Ala Glu Ser Lys Glu Lys Gly Pro Ser Met Lys
755 760 765

Glu Pro Asn Pro Ile Ser Pro Pro Ile Phe His Gly Leu Asp Thr Leu
770 775 780

Thr Val Met Gly Ile Ala Phe Ala Ala Phe Val Ile Gly Ala Leu Leu
785 790 795 800

Thr Gly Ala Leu Trp Tyr Ile Tyr Ser His Thr Gly Glu Thr Ala Gly
805 810 815

Arg Gln Gln Val Pro Thr Ser Pro Pro Ala Ser Glu Asn Ser Ser Ala
820 825 830

Ala His Ser Ile Gly Ser Thr Gln Ser Thr Pro Cys Ser Ser Ser Ser
835 840 845

Thr Ala
850

<210> 154
<211> 761
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 154

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

Ile Lys Ser Phe Asp Val Lys Gly Ser Leu Lys Ile Ile Ala Pro Asn
260 265 270
Ser Ile Gly Phe Gly Lys Glu Ser Glu Arg Ser Met Thr Met Thr Lys
275 280 285
Ser Ile Arg Asp Asp Ile Pro Ser Thr Gln Gly Asn Leu Val Lys Trp
290 295 300
Ala Leu Asp Asn Gly Tyr Ser Pro Ile Thr Ser Tyr Thr Met Ala Pro
305 310 315 320
Val Ala Asn Arg Phe His Leu Arg Leu Glu Asn Asn Glu Glu Met Gly
325 330 335
Asp Glu Glu Val His Thr Ile Pro Pro Glu Leu Arg Ile Leu Leu Asp
340 345 350
Pro Gly Ala Leu Pro Ala Leu Gln Asn Pro Pro Ile Arg Gly Gly Glu
355 360 365
Gly Gln Asn Gly Gly Leu Pro Phe Pro Phe Pro Asp Ile Ser Arg Arg
370 375 380
Val Trp Asn Glu Glu Gly Glu Asp Gly Leu Pro Arg Pro Lys Asp Pro
385 390 395 400
Val Ile Pro Ser Ile Gln Leu Phe Pro Gly Leu Arg Glu Pro Glu Glu
405 410 415
Val Gln Gly Ser Val Asp Ile Ala Leu Ser Val Lys Cys Asp Asn Glu
420 425 430
Lys Met Ile Val Ala Val Glu Lys Asp Ser Phe Gln Ala Ser Gly Tyr
435 440 445
Ser Gly Met Asp Val Thr Leu Leu Asp Pro Thr Cys Lys Ala Lys Met
450 455 460
Asn Gly Thr His Phe Val Leu Glu Ser Pro Leu Asn Gly Cys Gly Thr
465 470 475 480
Arg Pro Arg Trp Ser Ala Leu Asp Gly Val Val Tyr Tyr Asn Ser Ile
485 490 495
Val Ile Gln Val Pro Ala Leu Gly Asp Ser Ser Gly Trp Pro Asp Gly
500 505 510
Tyr Glu Asp Leu Glu Ser Gly Asp Asn Gly Phe Pro Gly Asp Met Asp
515 520 525
Glu Gly Asp Ala Ser Leu Phe Thr Arg Pro Glu Ile Val Val Phe Asn
530 535 540
Cys Ser Leu Gln Gln Val Arg Asn Pro Ser Ser Phe Gln Glu Gln Pro
545 550 555 560
His Gly Asn Ile Thr Phe Asn Met Glu Leu Tyr Asn Thr Asp Leu Phe

565 570 575
Leu Val Pro Ser Gln Gly Val Phe Ser Val Pro Glu Asn Gly His Val
580 585 590
Tyr Val Glu Val Ser Val Thr Lys Ala Glu Gln Glu Leu Gly Phe Ala
595 600 605
Ile Gln Thr Cys Phe Ile Ser Pro Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Met Ser
610 615 620
His Tyr Thr Ile Ile Glu Asn Ile Cys Pro Lys Asp Glu Ser Val Lys
625 630 635 640
Phe Tyr Ser Pro Lys Arg Val His Phe Pro Ile Pro Gln Ala Asp Met
645 650 655
Asp Lys Lys Arg Phe Ser Phe Val Phe Lys Pro Val Phe Asn Thr Ser
660 665 670
Leu Leu Phe Leu Gln Cys Glu Leu Thr Leu Cys Thr Lys Met Glu Lys
675 680 685
His Pro Gln Lys Leu Pro Lys Cys Val Pro Pro Asp Glu Ala Cys Thr
690 695 700
Ser Leu Asp Ala Ser Ile Ile Trp Ala Met Met Gln Asn Lys Lys Thr
705 710 715 720
Phe Thr Lys Pro Leu Ala Val Ile His His Glu Ala Glu Ser Lys Glu
725 730 735
Lys Gly Pro Ser Met Lys Glu Pro Asn Pro Ile Ser Pro Pro Ile Phe
740 745 750
His Gly Leu Asp Thr Leu Thr Val Met
755 760

<210> 155
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 155
Gln Arg Arg Ala Ala
1 5

<210> 156
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成序列
<400> 156
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15
<210> 157
<211> 15
<212> PRT
<213> 未知的(Unknown)
<220>
<223> 自身免疫性疾病相关表位
<400> 157
Gly Lys Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys
1 5 10 15
<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> 未知的(Unknown)
<220>
<223> 自身免疫性疾病相关表位
<400> 158
Lys Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu
1 5 10 15
<210> 159
<211> 15
<212> PRT
<213> 未知的(Unknown)
<220>
<223> 自身免疫性疾病相关表位
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 磷酸化
<400> 159
Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro Ser Glu
1 5 10 15
<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成序列
<400> 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 161
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 161
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25
<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> 未知的(Unknown)
<220>
<223> 自身免疫性疾病相关表位
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 磷酸化
<400> 162
Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp
1 5 10 15
<210> 163
<211> 14
<212> PRT
<213> 未知的(Unknown)
<220>
<223> 自身免疫性疾病相关表位
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 磷酸化

<400> 163
Glu Met Pro Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu
1 5 10
<210> 164
<211> 12
<212> PRT
<213> 未知的(Unknown)
<220>
<223> 自身免疫性疾病相关表位
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 磷酸化
<400> 164
Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala
1 5 10
<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 165
Gln Lys Arg Ala Ala
1 5
<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 166
Gln Gln Arg Ala Ala
1 5
<210> 167
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成序列
<400> 167
Lys Lys Arg Ala Ala
1 5
<210> 168
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 168
Arg Arg Arg Ala Ala
1 5
<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 169
Arg Lys Arg Ala Ala
1 5
<210> 170
<211> 799
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 170
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Cys Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
35 40 45

Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
50 55 60
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His
85 90 95
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr Pro
100 105 110
Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125
Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu Val
130 135 140
Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser Thr
145 150 155 160
Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu
165 170 175
Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His
180 185 190
Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu
195 200 205
Ser Ala Gln Ser Lys Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile
225 230 235 240
Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp
245 250 255
Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His
260 265 270
Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly
275 280 285
Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val
290 295 300
Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Cys
305 310 315 320
Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val
325 330 335
Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr
340 345 350
Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr

355 360 365
Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe
370 375 380
Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr
385 390 395 400
Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His
405 410 415
Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala
420 425 430
Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
435 440 445
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
450 455 460
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
485 490 495
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
500 505 510
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
515 520 525
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
530 535 540
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
545 550 555 560
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys
565 570 575
Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
580 585 590
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
595 600 605
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
610 615 620
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
625 630 635 640
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
645 650 655
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
660 665 670

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
675 680 685
Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val
690 695 700
Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val
705 710 715 720
His Glu Pro Lys Gly Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro
725 730 735
Tyr Leu Arg Ser Ala Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr
740 745 750
Asn Thr Leu Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Ser Cys Val Pro Gln
755 760 765
Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys
770 775 780
Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
785 790 795

<210> 171
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 171
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 172
Leu Leu Gly Gly Pro Ser
1 5

<210> 173
<211> 226
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 173

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

<210> 174
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成序列
<400> 174

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

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 175

Gly Gly Ser Ala Ala Ala Gly Gly
1 5

<210> 176
<211> 941
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 176

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

Ser Ala Gln Ser Lys Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile
225 230 235 240
Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp
245 250 255
Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His
260 265 270
Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly
275 280 285
Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val
290 295 300
Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Cys
305 310 315 320
Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val
325 330 335
Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr
340 345 350
Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr
355 360 365
Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe
370 375 380
Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr
385 390 395 400
Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His
405 410 415
Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala
420 425 430
Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
435 440 445
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
450 455 460
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
485 490 495
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
500 505 510
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

565 570 575

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

580 585 590

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

595 600 605

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

660 665 670

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser

675 680 685

Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser

690 695 700

Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn

705 710 715 720

Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro

725 730 735

Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met

740 745 750

Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser

755 760 765

Ser Ala Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr

770 775 780

Ser Asn Pro Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

785 790 795 800

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys

805 810 815

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile

820 825 830

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
835 840 845
Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
850 855 860
Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
865 870 875 880
Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
885 890 895
Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
900 905 910
Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
915 920 925
Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
930 935 940

<210> 177
<211> 788
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 177
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Cys Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
35 40 45
Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
50 55 60
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His
85 90 95
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr Pro
100 105 110

Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125
Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu Val
130 135 140
Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser Thr
145 150 155 160
Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu
165 170 175
Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His
180 185 190
Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu
195 200 205
Ser Ala Gln Ser Lys Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile
225 230 235 240
Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp
245 250 255
Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His
260 265 270
Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly
275 280 285
Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val
290 295 300
Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Cys
305 310 315 320
Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val
325 330 335
Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr
340 345 350
Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr
355 360 365
Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe
370 375 380
Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr
385 390 395 400
Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His
405 410 415
Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala

420 425 430

Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

565 570 575

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

580 585 590

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

595 600 605

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

660 665 670

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser

675 680 685

Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser

690 695 700

Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn

705 710 715 720

Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro

725 730 735

Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met
740 745 750
Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser
755 760 765
Ser Ala Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr
770 775 780
Ser Asn Pro Asp
785

<210> 178
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 变体
<222> (6)..(55)
<223> 位置6至55处的Gly Gly Gly Gly Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数范围为1至10

<400> 178
Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 179
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 变体
<222> (6)..(55)
<223> 位置6至55处的Gly Gly Gly Gly Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数范围为1至10

<400> 179
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55
<210> 180
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 变体
<222> (6)..(55)
<223> 位置6至55处的Gly Gly Gly Gly Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数范围为1至10
<400> 180
Gly Gly Cys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55
<210> 181
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 变体
<222> (6)..(55)
<223> 位置6至55处的Gly Gly Gly Gly Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数

范围为1至10

<400> 181

Gly Gly Gly Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 182

<211> 55

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(55)

<223> 位置6至55处的Gly Gly Gly Gly Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数范围为1至10

<400> 182

Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 183

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(40)

<223> Gly Gly Gly Gly Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数范围为1至8
<400> 183
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40
<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 184
Ala Ala Ala Gly Gly
1 5
<210> 185
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 185
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130
<210> 186
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 186
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Thr
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130
<210> 187
<211> 179
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 187
Gln Leu Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala Glu Leu Arg Glu Ser Thr
1 5 10 15
Ser Gln Met His Thr Ala Ser Ser Leu Glu Lys Gln Ile Gly His Pro
20 25 30
Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu Thr
35 40 45

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

<210> 188
<211> 178
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 188

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro
1 5 10 15
Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe
20 25 30
His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60
Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr
65 70 75 80
Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro
85 90 95
Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe
100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val
115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu

130 135 140
Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val
145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys
165 170 175
His Trp
<210> 189
<211> 79
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 189
Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp Gln Ser Gly Glu
1 5 10 15
Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His Val Asp Met Ala
20 25 30
Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly Arg Phe Ala Ser
35 40 45
Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn
50 55 60
Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Pro Ile Thr Asn
65 70 75
<210> 190
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 190
Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val Glu Leu Arg
1 5 10 15
Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr Pro Pro Val
20 25 30
Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr Thr Gly Val
35 40 45
Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe Arg Lys Phe
50 55 60
His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg
65 70 75 80
Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp
85 90
<210> 191

<211> 98
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 191
Val Pro Glu Ala Pro Thr Pro Met Trp Pro Asp Asp Leu Gln Asn His
1 5 10 15
Thr Phe Leu His Thr Val Tyr Cys Gln Asp Gly Ser Pro Ser Val Gly
20 25 30
Leu Ser Glu Ala Tyr Asp Glu Asp Gln Leu Phe Phe Phe Asp Phe Ser
35 40 45
Gln Asn Thr Arg Val Pro Arg Leu Pro Glu Phe Ala Asp Trp Ala Gln
50 55 60
Glu Gln Gly Asp Ala Pro Ala Ile Leu Phe Asp Lys Glu Phe Cys Glu
65 70 75 80
Trp Met Ile Gln Gln Ile Gly Pro Lys Leu Asp Gly Lys Ile Pro Val
85 90 95
Ser Arg
<210> 192
<211> 93
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 192
Gly Phe Pro Ile Ala Glu Val Phe Thr Leu Lys Pro Leu Glu Phe Gly
1 5 10 15
Lys Pro Asn Thr Leu Val Cys Phe Val Ser Asn Leu Phe Pro Pro Met
20 25 30
Leu Thr Val Asn Trp Gln His His Ser Val Pro Val Glu Gly Phe Gly
35 40 45
Pro Thr Phe Val Ser Ala Val Asp Gly Leu Ser Phe Gln Ala Phe Ser
50 55 60
Tyr Leu Asn Phe Thr Pro Glu Pro Ser Asp Ile Phe Ser Cys Ile Val
65 70 75 80
Thr His Glu Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Ile Ala Tyr Trp
85 90
<210> 193
<211> 85
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 193

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

<210> 194
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 194
Val Pro Pro Arg Val Thr Val Leu Pro Lys Ser Arg Val Glu Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Asn Ile Leu Ile Cys Ile Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val
20 25 30
Ile Asn Ile Thr Trp Leu Arg Asn Gly Gln Thr Val Thr Glu Gly Val
35 40 45
Ala Gln Thr Ser Phe Tyr Ser Gln Pro Asp His Leu Phe Arg Lys Phe
50 55 60
His Tyr Leu Pro Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp Val Tyr Asp Cys Gln
65 70 75 80
Val Glu His Trp Gly Leu Asp Ala Pro Leu Leu Arg His Trp
85 90

<210> 195
<211> 85
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 195
Ala Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr
1 5 10 15
His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met
20 25 30
Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu

35 40 45

Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile
50 55 60

Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His
65 70 75 80

Thr Gln Ala Thr Asn
85

<210> 196
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 196

Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu Pro Val Glu Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys Phe Phe Pro Pro Val
20 25 30

Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu Val Thr Glu Gly Val
35 40 45

Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr Ser Phe His Lys Phe
50 55 60

His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp Phe Tyr Asp Cys Arg
65 70 75 80

Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu Lys His Trp
85 90

<210> 197
<211> 181
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 197

Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Cys Gly Val Asn Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Phe Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly Asp
20 25 30

Glu Gln Phe Tyr Val Asp Leu Glu Arg Lys Glu Thr Ala Trp Arg Trp
35 40 45

Pro Glu Phe Ser Lys Phe Gly Gly Phe Asp Pro Gln Gly Ala Leu Arg
50 55 60

Asn Met Ala Val Ala Lys His Asn Leu Asn Ile Met Ile Lys Arg Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro Glu Val Thr Val Phe Ser
85 90 95
Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys Leu Val
100 105 110
Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly
115 120 125
Gln Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser
130 135 140
Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser Ala
145 150 155 160
Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro
165 170 175
Leu Leu Lys His Trp
180

<210> 198
<211> 87
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 198
Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Cys Gly Val Asn Leu Tyr
1 5 10 15
Gln Phe Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly Asp
20 25 30
Glu Gln Phe Tyr Val Asp Leu Glu Arg Lys Glu Thr Ala Trp Arg Trp
35 40 45
Pro Glu Phe Ser Lys Phe Gly Gly Phe Asp Pro Gln Gly Ala Leu Arg
50 55 60
Asn Met Ala Val Ala Lys His Asn Leu Asn Ile Met Ile Lys Arg Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn
85

<210> 199
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 199
Glu Val Pro Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val

20 25 30

Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly Gln Ser Val Thr Glu Gly Val
35 40 45

Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile
50 55 60

Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys
65 70 75 80

Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu Lys His Trp
85 90

<210> 200
<211> 181
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 200

Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Tyr Gly Val Asn Phe Tyr
1 5 10 15

Gln Ser His Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly Asp
20 25 30

Glu Glu Phe Tyr Val Asp Leu Glu Thr Lys Glu Thr Val Trp Gln Leu
35 40 45

Pro Met Phe Ser Lys Phe Ile Ser Phe Asp Pro Gln Ser Ala Leu Arg
50 55 60

Asn Met Ala Val Gly Lys His Thr Leu Glu Phe Met Met Arg Gln Ser
65 70 75 80

Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro Glu Val Thr Val Phe Ser
85 90 95

Lys Phe Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys Leu Val
100 105 110

Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly
115 120 125

His Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser
130 135 140

Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser Ala
145 150 155 160

Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro
165 170 175

Leu Leu Lys His Trp
180

<210> 201

<211> 87
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 201
Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Tyr Gly Val Asn Phe Tyr
1 5 10 15
Gln Ser His Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly Asp
20 25 30
Glu Glu Phe Tyr Val Asp Leu Glu Thr Lys Glu Thr Val Trp Gln Leu
35 40 45
Pro Met Phe Ser Lys Phe Ile Ser Phe Asp Pro Gln Ser Ala Leu Arg
50 55 60
Asn Met Ala Val Gly Lys His Thr Leu Glu Phe Met Met Arg Gln Ser
65 70 75 80
Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn
85
<210> 202
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 202
Glu Val Pro Glu Val Thr Val Phe Ser Lys Phe Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys Leu Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val
20 25 30
Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly His Ser Val Thr Glu Gly Val
35 40 45
Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile
50 55 60
Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys
65 70 75 80
Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp
85 90
<210> 203
<211> 29
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 203
Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Ser Leu Ala Ala Leu Thr

1 5 10 15
Val Thr Leu Met Val Leu Ser Ser Arg Leu Ala Phe Ala
20 25
<210> 204
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 204
Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Cys Met Ala Ala Leu Thr
1 5 10 15
Val Thr Leu
<210> 205
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 205
Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Met Ala Lys Leu Thr
1 5 10 15
Val Thr Leu
<210> 206
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 206
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
1 5 10 15
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
20 25 30
Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
35 40 45
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
50 55 60
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His
65 70 75 80
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val
85 90
<210> 207
<211> 95
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 207
Gly Asp Thr Arg Cys Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His
1 5 10 15
Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr
20 25 30
His Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val
85 90 95
<210> 208
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 208
Tyr Pro Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His
1 5 10 15
His Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile
20 25 30
Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val
35 40 45
Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val
50 55 60
Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val
65 70 75 80
Glu His Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg
85 90 95
Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys
100
<210> 209
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 209
Tyr Pro Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His

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

<210> 210
<211> 197
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 210
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Leu Arg Lys Ser Glu Cys His Phe
1 5 10 15
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Tyr Leu Asp Arg Tyr Phe His Asn
20 25 30
Gln Glu Glu Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
35 40 45
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Val Ala Glu Ser Trp Asn Ser Gln Lys
50 55 60
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Gly Arg Val Asp Asn Tyr Cys Arg His
65 70 75 80
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val His Pro
85 90 95
Gln Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn
100 105 110
Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val
115 120 125
Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Val Ser Thr
130 135 140
Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu
145 150 155 160
Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His

165 170 175
Pro Ser Val Thr Ser Ala Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu
180 185 190
Ser Ala Gln Ser Lys
195
<210> 211
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 211
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Leu Arg Lys Ser Glu Cys His Phe
1 5 10 15
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Tyr Leu Asp Arg Tyr Phe His Asn
20 25 30
Gln Glu Glu Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
35 40 45
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Val Ala Glu Ser Trp Asn Ser Gln Lys
50 55 60
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Gly Arg Val Asp Asn Tyr Cys Arg His
65 70 75 80
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val
85 90
<210> 212
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 212
His Pro Gln Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His
1 5 10 15
His Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile
20 25 30
Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Val
35 40 45
Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val
50 55 60
Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val
65 70 75 80
Glu His Pro Ser Val Thr Ser Ala Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg
85 90 95

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys
100

<210> 213
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 213

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

<210> 214
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 214

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

100

<210> 215
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 215

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

<210> 216
<211> 95
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 216

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

<210> 217
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 217

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

<210> 218

<211> 94

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 218

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

<210> 219

<211> 186

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 219

Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr
1 5 10 15
Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

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

<210> 220
<211> 92
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 220

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

<210> 221
<211> 94

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 221
Val Gln Pro Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln
1 5 10 15
His His Asn Leu Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser
20 25 30
Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val
35 40 45
Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu
50 55 60
Val Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln
65 70 75 80
Val Glu His Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp
85 90
<210> 222
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 222
Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Phe Gln Phe Lys Gly Met Cys Tyr
1 5 10 15
Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Val Thr Arg Tyr Ile Tyr
20 25 30
Asn Arg Glu Glu Tyr Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Glu Val Leu Glu Gly Thr Arg Ala Glu Leu Asp Thr Val Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Glu Val Ala Phe Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg
85 90
<210> 223
<211> 94
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 223
Val Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn
1 5 10 15

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

<210> 224
<211> 182
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 224

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

<210> 225
<211> 93
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 225

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

<210> 226
<211> 89
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 226

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

<210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成序列
<220>
<221> 变体
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是除Pro外的任何氨基酸
<400> 227
Val Pro Gly Xaa Gly
1 5
<210> 228
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 228
Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 229
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 229

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

<210> 230
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 230

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

100 105 110

<210> 231
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 231

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

<210> 232
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 232

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

100

<210> 233
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 233
Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 234
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 234
Gly Gly Gly Ser
1
<210> 235
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 235
Gly Gly Ser Gly
1
<210> 236
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 236
Gly Gly Ser Gly Gly
1 5
<210> 237
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 237
Gly Ser Gly Ser Gly
1 5
<210> 238
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 238
Gly Ser Gly Gly Gly
1 5
<210> 239
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 239
Gly Gly Gly Ser Gly
1 5
<210> 240
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 240
Gly Ser Ser Ser Gly
1 5
<210> 241
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(41)

<223> 位置2至41处的Ser Ser Ser Ser的每个拷贝存在或不存在,使得拷贝数范围为1至10

<400> 241

Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
1 5 10 15
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
35 40

<210> 242

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成序列

<400> 242

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly
1 5 10 15
Ser Ser Ser Ser
20

<210> 243

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成序列

<400> 243

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly
1 5 10 15
Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser
20 25

<210> 244

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成序列
<400> 244
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser
50
<210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 245
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 246
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 247
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 247
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 248
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 248

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser
35

<210> 249
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 249

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 250
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 250

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 251
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 251
Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys
1 5 10 15
Arg

<210> 252
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 252
Gly Ile Val Asp Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 253
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 253
Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 254
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 254
Ser Phe Tyr Leu Lys Asn Val Gln Thr Gln Glu Thr Arg Thr Leu Thr
1 5 10 15
Gln Phe His Phe

20

<210> 255
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 255

Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Ser Arg Gly
1 5 10 15
Ile Val

<210> 256
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 256

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

<210> 257
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 257

Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly
1 5 10

<210> 258
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 258
Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Ser Arg Gly
1 5 10
<210> 259
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<400> 259
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser
50
<210> 260
<211> 794
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 260
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30

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

340 345 350

Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr Thr Gly Val Ser Glu

355 360 365

Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr

370 375 380

Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu

385 390 395 400

His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala

405 410 415

Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala Ala Ala Gly Gly Asp

420 425 430

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

435 440 445

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

450 455 460

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

500 505 510

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

515 520 525

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

530 535 540

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

545 550 555 560

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

565 570 575

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

580 585 590

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

595 600 605

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

610 615 620

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

625 630 635 640

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

645 650 655

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
660 665 670
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr
675 680 685
Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val Arg Pro Leu Tyr Ile
690 695 700
Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val His Glu Pro Lys Gly
705 710 715 720
Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro Tyr Leu Arg Ser Ala
725 730 735
Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr Asn Thr Leu Asn Pro
740 745 750
Glu Ala Ser Ala Ser Pro Ser Cys Val Pro Gln Asp Leu Glu Pro Leu
755 760 765
Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser
770 775 780
Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
785 790

<210> 261
<211> 783
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 261
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
35 40 45
Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
50 55 60
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80

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

385 390 395 400
His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala
405 410 415
Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala Ala Ala Gly Gly Asp
420 425 430
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
435 440 445
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
450 455 460
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
465 470 475 480
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
485 490 495
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
500 505 510
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
515 520 525
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
530 535 540
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
545 550 555 560
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
565 570 575
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
580 585 590
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
595 600 605
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
610 615 620
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
625 630 635 640
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
645 650 655
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
660 665 670
Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
675 680 685
Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
690 695 700

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
705 710 715 720
Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
725 730 735
Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
740 745 750
Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Ala Glu Cys Asn
755 760 765
Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
770 775 780

<210> 262
<211> 936
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 262
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
35 40 45
Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
50 55 60
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His
85 90 95
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr Pro
100 105 110
Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125
Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu Val
130 135 140

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

450 455 460

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
465 470 475 480
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
485 490 495
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
500 505 510
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
515 520 525
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
530 535 540
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
545 550 555 560
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
565 570 575
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
580 585 590
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
595 600 605
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
610 615 620
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
625 630 635 640
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
645 650 655
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
660 665 670
Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
675 680 685
Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
690 695 700
Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
705 710 715 720
Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
725 730 735
Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
740 745 750
Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Ala Glu Cys Asn
755 760 765

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly
770 775 780
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
785 790 795 800
Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
805 810 815
Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
820 825 830
Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
835 840 845
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
850 855 860
Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
865 870 875 880
Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
885 890 895
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
900 905 910
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
915 920 925
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
930 935

<210> 263
<211> 794
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 263
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
35 40 45

Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
50 55 60
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His
85 90 95
Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Tyr Pro
100 105 110
Glu Val Thr Val Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125
Leu Leu Val Cys Ser Val Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Ile Glu Val
130 135 140
Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Thr Gly Val Val Ser Thr
145 150 155 160
Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Phe Val Met Leu
165 170 175
Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His
180 185 190
Pro Ser Leu Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu
195 200 205
Ser Ala Gln Ser Lys Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Lys Glu Glu His Val
225 230 235 240
Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe
245 250 255
Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe His Val Asp Met Ala Lys
260 265 270
Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe Gly Arg Phe Ala Ser Phe
275 280 285
Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu
290 295 300
Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr Pro Ile Thr Asn Val Pro
305 310 315 320
Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro Val Glu Leu Arg Glu Pro
325 330 335
Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe Thr Pro Pro Val Val Asn
340 345 350
Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val Thr Thr Gly Val Ser Glu

355 360 365
Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr
370 375 380
Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu
385 390 395 400
His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Phe Asp Ala
405 410 415
Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala Ala Ala Gly Gly Asp
420 425 430
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
435 440 445
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
450 455 460
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
465 470 475 480
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
485 490 495
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
500 505 510
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
515 520 525
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
530 535 540
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
545 550 555 560
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
565 570 575
Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
580 585 590
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
595 600 605
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
610 615 620
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
625 630 635 640
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
645 650 655
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
660 665 670

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Asp Thr Asn Tyr
675 680 685
Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val Arg Pro Leu Tyr Ile
690 695 700
Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val His Glu Pro Lys Gly
705 710 715 720
Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro Tyr Leu Arg Ser Ala
725 730 735
Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr Asn Thr Leu Asn Pro
740 745 750
Glu Ala Ser Ala Ser Pro Ser Cys Val Pro Gln Asp Leu Glu Pro Leu
755 760 765
Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser
770 775 780
Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
785 790

<210> 264
<211> 936
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成序列
<220>
<221> 位点
<222> (1)..(1)
<223> 位置1处的氨基酸附接至自身免疫性疾病相关肽
<400> 264
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Glu Gln Val Lys His Glu Cys His Phe
20 25 30
Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Phe Leu Asp Arg Tyr Phe Tyr His
35 40 45
Gln Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg Ala
50 55 60
Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80
Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His
85 90 95

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

405 410 415

Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Gly Gly Ser Ala Ala Ala Gly Gly Asp
420 425 430

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
435 440 445

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
450 455 460

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
465 470 475 480

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
485 490 495

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
500 505 510

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
515 520 525

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
530 535 540

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
545 550 555 560

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
565 570 575

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
580 585 590

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
595 600 605

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
610 615 620

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
625 630 635 640

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
645 650 655

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
660 665 670

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
675 680 685

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
690 695 700

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
705 710 715 720

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
725 730 735
Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
740 745 750
Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Ala Glu Cys Asn
755 760 765
Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Gly
770 775 780
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
785 790 795 800
Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
805 810 815
Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
820 825 830
Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
835 840 845
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
850 855 860
Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
865 870 875 880
Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
885 890 895
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
900 905 910
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
915 920 925
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
930 935

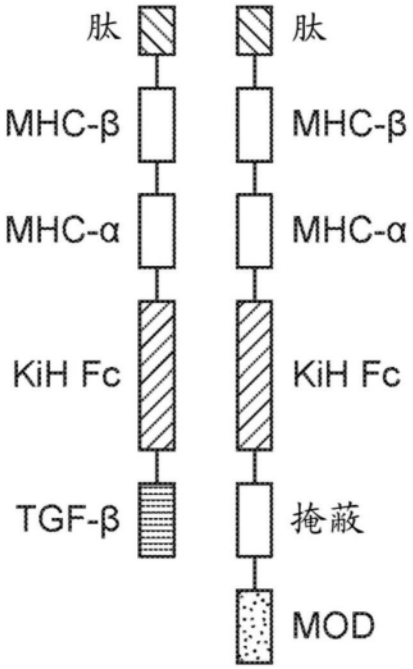

肽
MHC-β
MHC-α
KiH Fc
TGF-β
肽
MHC-β
MHC-α
KiH Fc
掩蔽
MOD

图1A

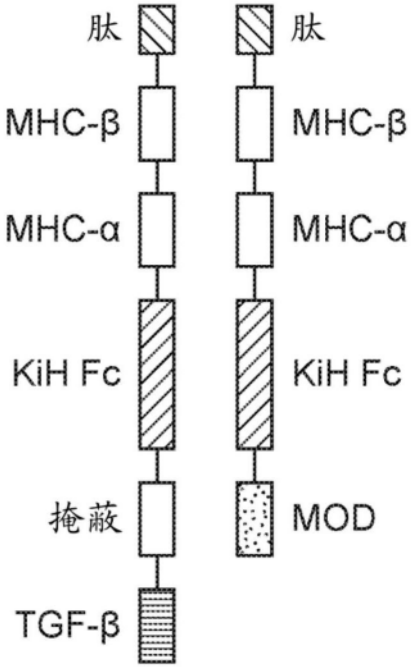

肽
MHC-β
MHC-α
KiH Fc
掩蔽
TGF-β
肽
MHC-β
MHC-α
KiH Fc
MOD

图1B

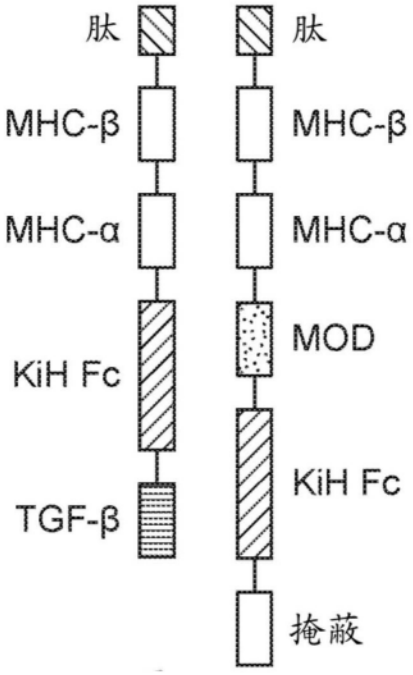

肽
MHC-β
MHC-α
KiH Fc
TGF-β
肽
MHC-β
MHC-α
MOD
KiH Fc
掩蔽

图1C

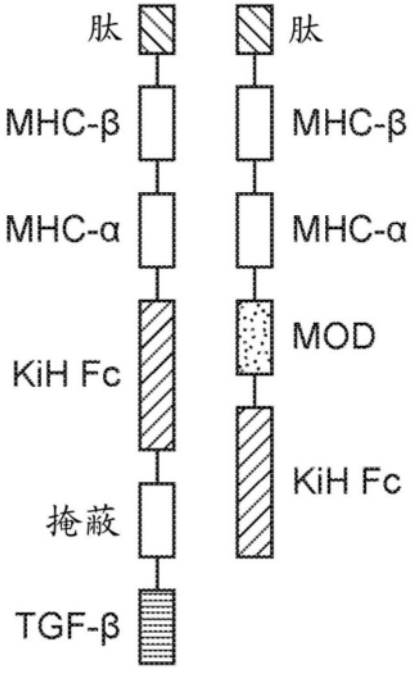

肽
MHC-β
MHC-α
KiH Fc
掩蔽
TGF-β
肽
MHC-β
MHC-α
MOD
KiH Fc

图1D

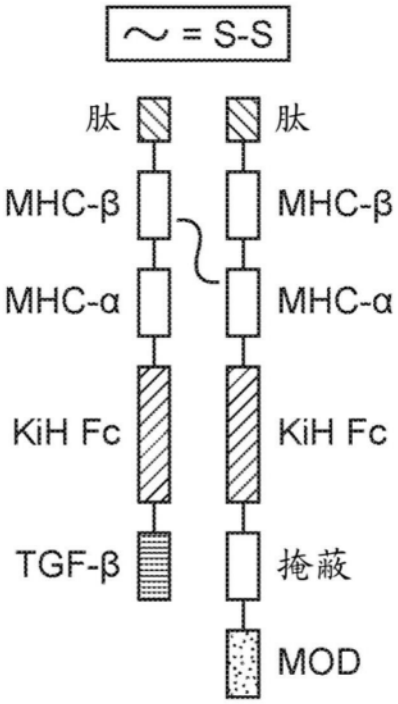

~ = S-S
肽
肽
MHC-β
MHC-β
MHC-α
MHC-α
KiH Fc
KiH Fc
TGF-β
掩蔽
MOD

图1E

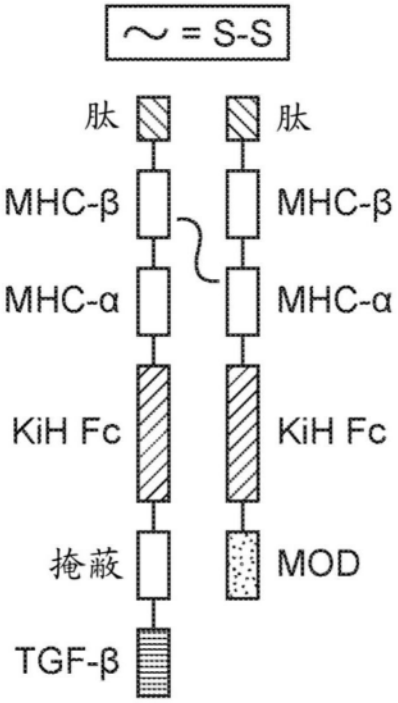

~ = S-S
肽
肽
MHC-β
MHC-β
MHC-α
MHC-α
KiH Fc
KiH Fc
掩蔽
MOD
TGF-β

图1F

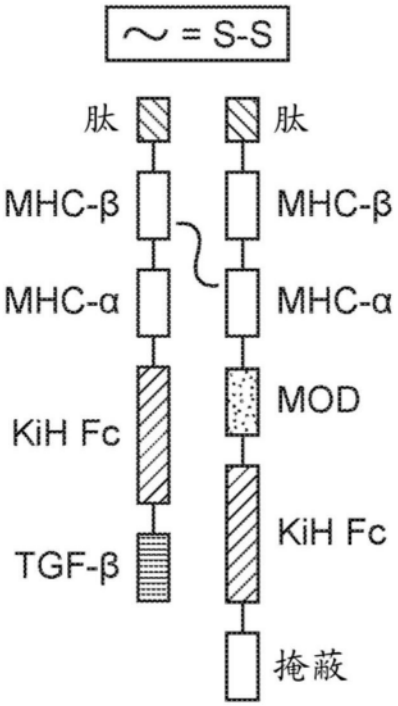

~ = S-S
肽
肽
MHC-β
MHC-β
MHC-α
MHC-α
KiH Fc
MOD
KiH Fc
TGF-β
掩蔽

图1G

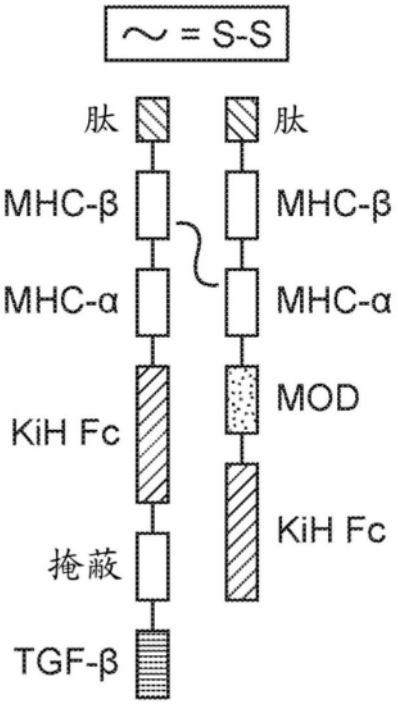

~ = S-S
肽
肽
MHC-β
MHC-β
MHC-α
MHC-α
KiH Fc
MOD
KiH Fc
掩蔽
TGF-β

图1H

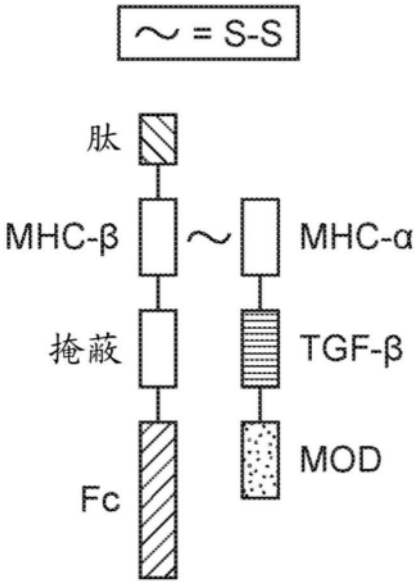


图2A

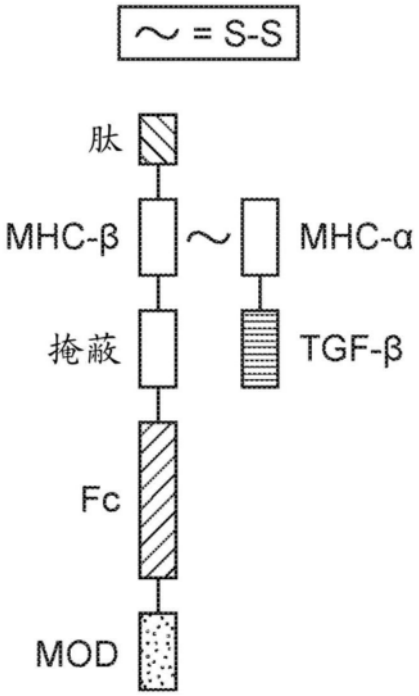


图2B

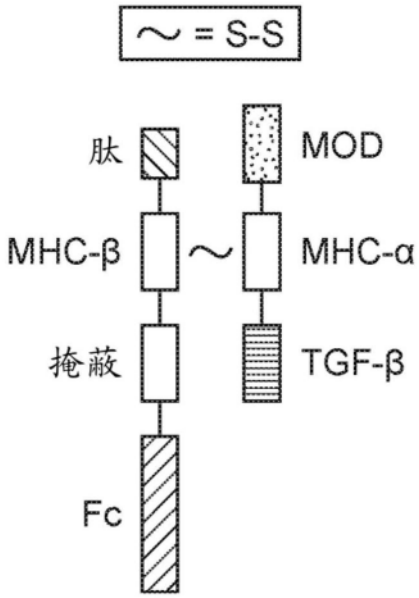

~ = S-S
肽
MOD
MHC-β
~
MHC-α
掩蔽
TGF-β
Fc

图2C

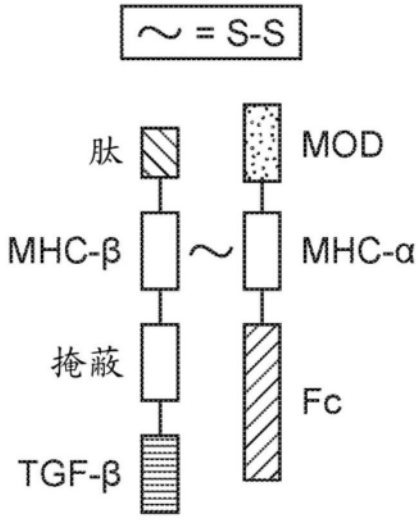

~ = S-S
肽
MOD
MHC-β
~
MHC-α
掩蔽
Fc
TGF-β

图2D

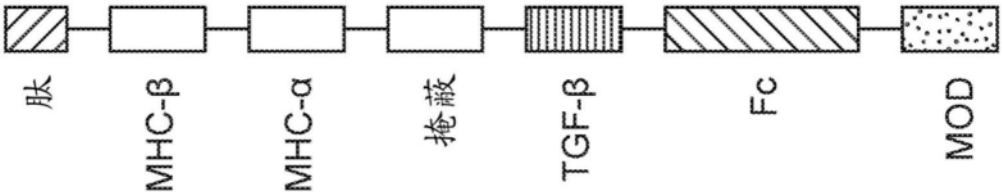

肽
MHC-β
MHC-α
掩蔽
TGF-β
Fc
MOD

图3A

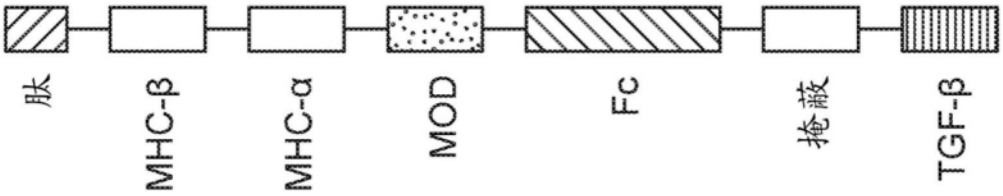


图3B

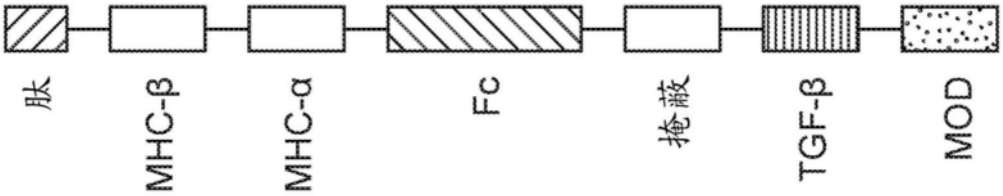


图3C

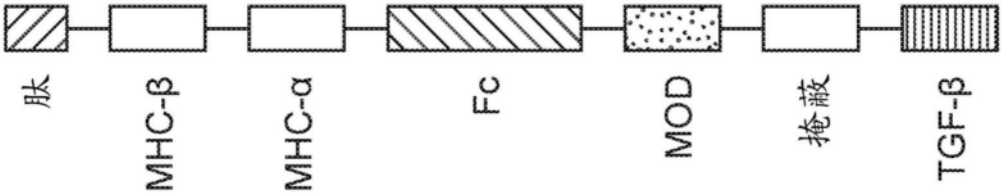


图3D

MHC II类DRA α链

智人

GenBank NP_061984 MHC II类DRA(DRA*01:02) α链

```
1   MAISGVPVLG FFIIAVLMSA QESWAIKEEH VIIQAEFYLN PDQSGEFMFD FDGDEIFHVD
61  MAKKETVWRL EEFGRFASFE AQGALANIAV DKANLEIMTK RSNYTPITNV PPEVTVLTNS
121 PVELREPNVL ICFIDKFTPP VVNVTWLRNG KPVTTGVSET VFLPREDHLF RKFHYLPFLP
181 STEDVYDCRV EHWGLDEPLL KHWEFDAPSP LPETTENVVC ALGLTVGLVG IIIGTIFIIK
241 GLRKSNAAER RGPL (SEQ ID NO:1)
```

氨基酸1-25 = 信号肽

氨基酸26-109 = α1

氨基酸110-203 = α2

氨基酸204-216 = 连接肽

氨基酸217-239 = TM

*DRA*01:01在位置242处含有Val残基，代替了DRA*01:02中的Leu

图4

MHC II类DRB1 β链(智人)

```
DRB1*01:01 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCI 60
DRB1*01:02 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCI 60
DRB1*01:03 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCI 60
DRB1*03:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRYLDRYF 60
DRB1*03:02 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLERYF 60
DRB1*03:04 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRYLDRYF 60
DRB1*04:01 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*04:02 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*04:03 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*04:04 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*04:05 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*04:06 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*04:08 MVCLKFPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*07:01 MVCLKLPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTQPRFLWQGKYKCHFFNGTERVQFLERLF 60
DRB1*08:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTGECYFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*08:02 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTGECYFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*08:03 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTGECYFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*09:01 MVCLKLPGGSCMAALTVTLMVLSSPLALAGDTQPRFLKQDKFECHFFNGTERVRYLHRGI 60
DRB1*10:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEEVKFECHFFNGTERVRLLERRV 60
DRB1*11:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*11:03 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*11:04 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*12:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTGECYFFNGTERVRLLERHF 60
DRB1*13:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*13:03 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*14:01 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*14:02 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLERYF 60
DRB1*14:05 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECQFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*14:06 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLEYSTSECHFFNGTERVRFLERYF 60
DRB1*15:01 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*15:02 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*15:03 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRHF 60
DRB1*15:04 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*15:05 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*15:06 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*15:07 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALSGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
DRB1*16:01 MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLWQPKRECHFFNGTERVRFLDRYF 60
           ****::******:.**************:***:****   . :* ********: *.* .

DRB1*01:01 YNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*01:02 YNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGAVESFTV 120
DRB1*01:03 YNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEDERAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*03:01 HNQEENVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRGRVDNYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*03:02 HNQEENVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRGRVDNYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*03:04 HNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRGRVDNYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*04:01 YHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*04:02 YHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEDERAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*04:03 YHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAEVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*04:04 YHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*04:05 YHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPSAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*04:06 YHQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAEVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*04:08 YHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
```

图5

```
DRB1*07:01 YNQEEFVRFDSDVGEYRAVTELGRPVAESWNSQKDILEDRRGQVDTVCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*08:01 YNQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPSAEYWNSQKDFLEDRRALVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*08:02 YNQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDFLEDRRALVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*08:03 YNQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPSAEYWNSQKDILEDRRALVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*09:01 YNQEENVRFDSDVGEYRAVTELGRPVAESWNSQKDFLERRRAEVDTVCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*10:01 HNQEEYARYDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLERRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*11:01 YNQEEYVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEEYWNSQKDFLEDRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*11:03 YNQEEYVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEEYWNSQKDFLEDERAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*11:04 YNQEEYVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEEYWNSQKDFLEDRRAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*12:01 HNQEELLRFDSDVGEFRAVTELGRPVAESWNSQKDILEDRRAAVDTYCRHNYGAVESFTV 120
DRB1*13:01 HNQEENVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEDERAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*13:03 YNQEEYVRFDSDVGEYRAVTELGRPSAEYWNSQKDILEDKRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*14:01 HNQEEFVRFDSDVGEYRAVTELGRPAAEHWNSQKDLLERRRAEVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*14:02 HNQEENVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*14:05 HNQEEFVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLERRRAEVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*14:06 HNQEENVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*15:01 YNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*15:02 YNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
DRB1*15:03 YNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*15:04 YNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDFLEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*15:05 YNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*15:06 YNQEESVRFDSDVGEFRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*15:07 YNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDILEQARAAVDTYCRHNYGVVESFTV 120
DRB1*16:01 YNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDFLEDRRAAVDTYCRHNYGVGESFTV 120
           ::***  *:******:*********  * ******:**  *. **. ******. *****

DRB1*01:01 QRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG 180
DRB1*01:02 QRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG 180
DRB1*01:03 QRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG 180
DRB1*03:01 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*03:02 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*03:04 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*04:01 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*04:02 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*04:03 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*04:04 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*04:05 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*04:06 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*04:08 QRRVYPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*07:01 QRRVHPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG 180
DRB1*08:01 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*08:02 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*08:03 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*09:01 QRRVHPEVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG 180
DRB1*10:01 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVNGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG 180
DRB1*11:01 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*11:03 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*11:04 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*12:01 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*13:01 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*13:03 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*14:01 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHYNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
```

图5(续)

```
DRB1*14:02 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*14:05 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*14:06 QRRVHPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG 180
DRB1*15:01 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*15:02 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*15:03 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*15:04 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*15:05 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*15:06 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*15:07 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
DRB1*16:01 QRRVQPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFLNGQEEKAGMVSTGLIQNG 180
           **** *:*****:*******:*******.************ ******:*:******:**

DRB1*01:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*01:02 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*01:03 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*03:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*03:02 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*03:04 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:02 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:03 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:04 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:05 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:06 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*04:08 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*07:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVMSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*08:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWSARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*08:02 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWSARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*08:03 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWSARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*09:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVMSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*10:01 DWTFQTLVMLETVPQSGEVYTCQVEHPSVMSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*11:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*11:03 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*11:04 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*12:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*13:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*13:03 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*14:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*14:02 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*14:05 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*14:06 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:02 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:03 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:04 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:05 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:06 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*15:07 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
DRB1*16:01 DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL 240
           **************:**************: ******* **********************
```

图5(续)

```
DRB1*01:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:2)
DRB1*01:02 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:3)
DRB1*01:03 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:4)
DRB1*03:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:5)
DRB1*03:02 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:6)
DRB1*03:04 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:7)
DRB1*04:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:8)
DRB1*04:02 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:9)
DRB1*04:03 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:10)
DRB1*04:04 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:11)
DRB1*04:05 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:12)
DRB1*04:06 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:13)
DRB1*04:08 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:14)
DRB1*07:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:15)
DRB1*08:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:16)
DRB1*08:02 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:17)
DRB1*08:03 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:18)
DRB1*09:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:19)
DRB1*10:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLPPTGFLS     266 (SEQ ID NO:20)
DRB1*11:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:21)
DRB1*11:03 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:22)
DRB1*11:04 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:23)
DRB1*12:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:24)
DRB1*13:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:25)
DRB1*13:03 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:26)
DRB1*14:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:27)
DRB1*14:02 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:28)
DRB1*14:05 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:29)
DRB1*14:06 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPRGFLS     266 (SEQ ID NO:30)
DRB1*15:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:31)
DRB1*15:02 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:32)
DRB1*15:03 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:33)
DRB1*15:04 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:34)
DRB1*15:05 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:31)
DRB1*15:06 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:31)
DRB1*15:07 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:35)
DRB1*16:01 FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS     266 (SEQ ID NO:36)
           ******************** * ****
```

氨基酸1-29 = 信号肽
氨基酸30-124 = β1
氨基酸125-227 = β2
氨基酸228-250 = TM (跨膜)

图5 (续)

MHC II类DRB3 β链(智人)

```
DRB3*01:01     MVCLKLPGGSSLAALTVTLMVLSSRLAFAGDTRPRFLELRKSECHFFNGTERVRYLDRYF  60
DRB3-EAX03632  MVCLKLPGGSSLAALTVTLMVLSSRLAFAGDTRPRFLELRKSECHFFNGTERVRYLDRYF  60
DRB3*02:01     MVCLKLPGGSSLAALTVTLMVLSSRLAFAGDTRPRFLELLKSECHFFNGTERVRFLERHF  60
DRB3*03:01     MVCLKLPGGSSLAALTVTLMVLSSRLAFAGDTRPRFLELLKSECHFFNGTERVRFLERYF  60
               ************************************ **************:*:*:*

DRB3*01:01     HNQEEFLRFDSDVGEYRAVTELGRPVAESWNSQKDLLEQKRGRVDNYCRHNYGVGESFTV  120
DRB3-EAX03632  HNQEEFLRFDSDVGEYRAVTELGRPVAESWNSQKDLLEQKRGQVDNYCRHNYGVVESFTV  120
DRB3*02:01     HNQEEYARFDSDVGEYRAVRELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRGQVDNYCRHNYGVVESFTV  120
DRB3*03:01     HNQEEFVRFDSDVGEYRAVTELGRPVAESWNSQKDLLEQKRGQVDNYCRHNYGVVESFTV  120
               *****: ************ ***** ** **************:************ *****

DRB3*01:01     QRRVHPQVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG  180
DRB3-EAX03632  QRRVHPQVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG  180
DRB3*02:01     QRRVHPQVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNG  180
DRB3*03:01     QRRVHPQVTVYPAKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIHNG  180
               ************************************************:********:**

DRB3*01:01     DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSALTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL  240
DRB3-EAX03632  DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSALTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL  240
DRB3*02:01     DWTFQTLVMLETFPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWSARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL  240
DRB3*03:01     DWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLL  240
               ************.****************** ***** **********************

DRB3*01:01     FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS  266 (SEQ ID NO:37)
DRB3-EAX03632  FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS  266 (SEQ ID NO:38)
DRB3*02:01     FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS  266 (SEQ ID NO:39)
DRB3*03:01     FLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS  266 (SEQ ID NO:40)
               **************************
```

氨基酸1-29 = 信号肽

氨基酸30-124 = β1

氨基酸125-227 = β2

图6

MHC II类DRB4 β链(智人)

GenBank AAA36296.1 & ImMunoGeneTics ("IMGT")/HLA登录号:HLA00905 (DRB4*01:01)

```
1    MVCLKLPGGS CMAALTVTLT VLSSPLALAG DTQPRFLEQA KCECHFLNGT ERVWNLIRYI
61   YNQEEYARYN SDLGEYQAVT ELGRPDAEYW NSQKDLLERR RAEVDTYCRY NYGVVESFTV
121  QRRVQPKVTV YPSKTQPLQH HNLLVCSVNG FYPGSIEVRW FRNSQEEKAG VVSTGLIQNG
181  DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSMM SPLTVQWSAR SESAQSKMLS GVGGFVLGLL
241  FLGTGLFIYF RNQKGHSGLQ PTGLLS (SEQ ID NO:41)
```

图7

MHC II类DRB4 β链

GenBank NP_068818.4 & ImMunoGeneTics ("IMGT")/HLA登录号:HLA00908 (DRB4*01:03)

```
  1 MVCLKLPGGS CMAALTVTLT VLSSPLALAG DTQPRFLEQA KCECHFLNGT ERVWNLIRYI
 61 YNQEEYARYN SDLGEYQAVT ELGRPDAEYW NSQKDLLERR RAEVDTYCRY NYGVVESFTV
121 QRRVQPKVTV YPSKTQPLQH HNLLVCSVNG FYPGSIEVRW FRNGQEEKAG VVSTGLIQNG
181 DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSMM SPLTVQWSAR SESAQSKMLS GVGGFVLGLL
241 FLGTGLFIYF RNQKGHSGLQ PTGLLS (SEQ ID NO:42)
```

氨基酸1-29 = 信号肽
氨基酸30-124 = β1
氨基酸125-227 = β2

图7 (续)

MHC II类DRB5 β链(智人)

GenBank NP_002116.2 和 IMGT/HLA 登录号: HLA00915 (DRB5*01:01)

```
  1 MVCLKLPGGS YMAKLTVTLM VLSSPLALAG DTRPRFLQQD KYECHFFNGT ERVRFLHRDI
 61 YNQEEDLRFD SDVGEYRAVT ELGRPDAEYW NSQKDFLEDR RAAVDTYCRH NYGVGESFTV
121 QRRVEPKVTV YPARTQTLQH HNLLVCSVNG FYPGSIEVRW FRNSQEEKAG VVSTGLIQNG
181 DWTFQTLVML ETVPRSGEVY TCQVEHPSVT SPLTVEWRAQ SESAQSKMLS GVGGFVLGLL
241 FLGAGLFIYF KNQKGHSGLH PTGLVS (SEQ ID NO:43)
```

氨基酸1-29 = 信号肽
氨基酸30-124 = β1
氨基酸125-227 = β2

图8

MHC II类DMA α链(智人)

GenBank NP_006111.2和IMGT/HLA登录号: HLA00485 MHC II类DMA(DMA*01:01)α链

```
1   MGHEQNQGAA LLQMLPLLWL LPHSWAVPEA PTPMWPDDLQ NHTFLHTVYC QDGSPSVGLS
61  EAYDEDQLFF FDFSQNTRVP RLPEFADWAQ EQGDAPAILF DKEFCEWMIQ QIGPKLDGKI
121 PVSRGFPIAE VFTLKPLEFG KPNTLVCFVS NLFPPMLTVN WQHHSVPVEG FGPTFVSAVD
181 GLSFQAFSYL NFTPEPSDIF SCIVTHEIDR YTAIAYWVPR NALPSDLLEN VLCGVAFGLG
241 VLGIIVGIVL IIYFRKPCSG D (SEQ ID NO:44)
```

氨基酸1-26 = 信号肽
氨基酸27-124 = α1
氨基酸125-217 = α2

图9

MHC II类DMB β链(智人)

GenBank NP_002109.2 和 IMGT/HLA登录号:HLA00489 (DMB*01:03)

```
1   MITFLPLLLG LSLGCTGAGG FVAHVESTCL LDDAGTPKDF TYCISFNKDL LTCWDPEENK
61  MAPCEFGVLN SLANVLSQHL NQKDTLMQRL RNGLQNCATH TQPFWGSLTN RTRPPSVQVA
121 KTTPFNTREP VMLACYVWGF YPAEVTITWR KNGKLVMPHS SAHKTAQPNG DWTYQTLSHL
181 ALTPSYGDTY TCVVEHTGAP EPILRDWTPG LSPMQTLKVS VSAVTLGLGL IIFSLGVISW
241 RRAGHSSYTP LPGSNYSEGW HIS (SEQ ID NO:45)
```

氨基酸1-18 = 信号肽
氨基酸19-112 = β1
氨基酸113-207 = β2

图10

MHC II类DOA α链(智人)

GenBank NP_002110.1和2以及IMGT/HLA登录号: HLA00494 MHC II类DOA (DOA*01:01)α链

```
1   MALRAGLVLG FHTLMTLLSP QEAGATKADH MGSYGPAFYQ SYGASGQFTH EFDEEQLFSV
61  DLKKSEAVWR LPEFGDFARF DPQGGLAGIA AIKAHLDILV ERSNRSRAIN VPPRVTVLPK
121 SRVELGQPNI LICIVDNIFP PVINITWLRN GQTVTEGVAQ TSFYSQPDHL FRKFHYLPFV
181 PSAEDVYDCQ VEHWGLDAPL LRHWELQVPI PPPDAMETLV CALGLAIGLV GFLVGTVLII
241 MGTYVSSVPR (SEQ ID NO:46)
```

氨基酸1-25 = 信号肽
氨基酸26-110 = α1
氨基酸111-204 = α2

图11

MHC II类DOB β链(智人)

GenBank NP_002111.1和IMGT/HLA登录号: HLA01098 MHC II类DOB (DOB*01:01) β链

```
1   MGSGWVPWVV ALLVNLTRLD SSMTQGTDSP EDFVIQAKAD CYFTNGTEKV QFVVRFIFNL
61  EEYVRFDSDV GMFVALTKLG QPDAEQWNSR LDLLERSRQA VDGVCRHNYR LGAPFTVGRK
121 VQPEVTVYPE RTPLLHQHNL LHCSVTGFYP GDIKIKWFLN GQEERAGVMS TGPIRNGDWT
181 FQTVVMLEMT PELGHVYTCL VDHSSLLSPV SVEWRAQSEY SWRKMLSGIA AFLLGLIFLL
241 VGIVIQLRAQ KGYVRTQMSG NEVSRAVLLP QSC (SEQ ID NO:47)
```

氨基酸1-26 = 信号肽
氨基酸27-120 = β1
氨基酸121-214 = β2

图12

MHC II类DPA1 α链(智人)

GenBank NP_001229453.1和IMGT/HLA登录号: HLA00499 MHC II类DPA1(DPA1*01:03) α链

```
1   MRPEDRMFHI RAVILRALSL AFLLSLRGAG AIKADHVSTY AAFVQTHRPT GEFMFEFDED
61  EMFYVDLDKK ETVWHLEEFG QAFSFEAQGG LANIAILNNN LNTLIQRSNH TQATNDPPEV
121 TVFPKEPVEL GQPNTLICHI DKFFPPVLNV TWLCNGELVT EGVAESLFLP RTDYSFHKFH
181 YLTFVPSAED FYDCRVEHWG LDQPLLKHWE AQEPIQMPET TETVLCALGL VLGLVGIIVG
241 TVLIIKSLRS GHDPRAQGTL (SEQ ID NO:48)
```

IMGT/HLA登录号: HLA00504 MHC II类DPA1:02(DPA1*02:01) α链

```
1   MRPEDRMFHI RAVILRALSL AFLLSLRGAG AIKADHVSTY AAFVQTHRPT GEFMFEFDED
61  EQFYVDLDKK ETVWHLEEFG RAFSFEAQGG LANIAILNNN LNTLIQRSNH TQAANDPPEV
121 TVFPKEPVEL GQPNTLICHI DRFFPPVLNV TWLCNGEPVT EGVAESLFLP RTDYSFHKFH
181 YLTFVPSAED VYDCRVEHWG LDQPLLKHWE AQEPIQMPET TETVLCALGL VLGLVGIIVG
241 TVLIIKSLRS GHDPRAQGPL (SEQ ID NO:49)
```

氨基酸1-28 = 信号肽
氨基酸29-115 = α1
氨基酸116-209 = α2

图13

MHC II类DRB1 β链(智人)

```
DPB1*01:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVYQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*02:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*03:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVYQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*04:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*06:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVYQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*09:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*11:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVYQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*13:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVYQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*35:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*71:01  MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*104:01 MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYVYQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
DPB1*141:01 MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN  60
            ************************************:.* ********************

DPB1*01:01  REEYARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRVCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*02:01  REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEEYWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR  120
DPB1*03:01  REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEDYWNSQKDLLEEKRAVPDRVCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*04:01  REEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR  120
DPB1*06:01  REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEDYWNSQKDLLEEERAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*09:01  REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEDYWNSQKDILEEERAVPDRVCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*11:01  RQEYARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDLLEERRAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*13:01  REEYARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEERAVPDRICRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*35:01  REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEDYWNSQKDILEEKRAVPDRVCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*71:01  REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR  120
DPB1*104:01 REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEDYWNSQKDLLEEKRAVPDRVCRHNYELDEAVTLQR  120
DPB1*141:01 REEFVRFDSDVGEFRAVTELGRPDEEYWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR  120
            *:*:.******************  :*******:***.******:*******.  :****

DPB1*01:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*02:01  RVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*03:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*04:01  RVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*06:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*09:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*11:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*13:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*35:01  RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*71:01  RVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*104:01 RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
DPB1*141:01 RVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVQWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDW  180
            ****:*********************************:***********************
```

图14

```
DPB1*01:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSAQSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*02:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*03:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*04:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*06:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*09:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*11:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*13:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*35:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*71:01  TFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
DPB1*104:01 TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFMLGLIIC  240
DPB1*141:01 TFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIIC  240
            ****************** ***********************:**********:******

DPB1*01:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:50)
DPB1*02:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:51)
DPB1*03:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:52)
DPB1*04:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:53)
DPB1*06:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:54)
DPB1*09:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:55)
DPB1*11:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:56)
DPB1*13:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:57)
DPB1*35:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:58)
DPB1*71:01  GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:59)
DPB1*104:01 GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:60)
DPB1*141:01 GVGIFMHRRSKKVQRGSA  258 (SEQ ID NO:61)
            ******************
```

氨基酸1-29 = 信号肽
氨基酸 30-121 = β1
氨基酸 122-215 = β2

图14(续)

MHC II类DQA1 α链(智人)

```
DQA1*01:01  MILNKALLLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASCGVNLYQFYGPSGQYTHEFDGDEEFYV 60
DQA1*01:02  MILNKALLLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASCGVNLYQFYGPSGQYTHEFDGDEQFYV 60
DQA1*01:03  MILNKALLLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASCGVNLYQFYGPSGQFTHEFDGDEQFYV 60
DQA1*01:04  MILNKALLLGALALTTMMSPCGGEGIVADHVASCGVNLYQFYGPSGQYTHEFDGDEEFYV 60
DQA1*02:01  MILNKALMLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQFTHEFDGDEEFYV 60
DQA1*03:01  MILNKALMLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQYSHEFDGDEEFYV 60
DQA1*03:02  MILNKALMLGALALTTVTSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQYSHEFDGDEEFYV 60
DQA1*04:01  MILNKALLLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQYTHEFDGDEQFYV 60
DQA1*05:01  MILNKALMLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQYTHEFDGDEQFYV 60
DQA1*05:05  MILNKALMLGTLALTTVMSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQYTHEFDGDEQFYV 60
DQA1*06:01  MILNKALLLGALALTTVMSPCGGEDIVADHVASYGVNLYQSYGPSGQFTHEFDGDEQFYV 60
            *******:**:*****: ******.******** ****** ******::*******:***
```

图15

```
DQA1*01:01  DLERKETAWRWPEFSKFGGFDPQGALRNMAVAKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSK 120
DQA1*01:02  DLERKETAWRWPEFSKFGGFDPQGALRNMAVAKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSK 120
DQA1*01:03  DLEKKETAWRWPEFSKFGGFDPQGALRNMAVAKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSK 120
DQA1*01:04  DLERKETAWRWPEFSKFGGFDPQGALRNMAVAKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSK 120
DQA1*02:01  DLERKETVWKLPLFHRL-RFDPQFALTNIAVLKHNLNILIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 119
DQA1*03:01  DLERKETVWQLPLFRRFRRFDPQFALTNIAVLKHNLNIVIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 120
DQA1*03:02  DLERKETVWQLPLFRRFRRFDPQFALTNIAVLKHNLNIVIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 120
DQA1*04:01  DLGRKETVWCLPVLRQF-RFDPQFALTNIAVTKHNLNILIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 119
DQA1*05:01  DLGRKETVWCLPVLRQF-RFDPQFALTNIAVLKHNLNSLIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 119
DQA1*05:05  DLGRKETVWCLPVLRQF-RFDPQFALTNIAVLKHNLNSLIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 119
DQA1*06:01  DLGRKETVWCLPVLRQF-RFDPQFALTNIAVTKHNLNILIKRSNSTAATNEVPEVTVFSK 119
            ** :***.*  * : ::  **** ** *:** ***** :*** ******************

DQA1*01:01  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGQSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 180
DQA1*01:02  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGQSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 180
DQA1*01:03  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGHAVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 180
DQA1*01:04  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGQSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 180
DQA1*02:01  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 179
DQA1*03:01  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVS-TSFLSKSDHSFFKISYLTFL 179
DQA1*03:02  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 180
DQA1*04:01  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 179
DQA1*05:01  SPVTLGQPNILICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTLL 179
DQA1*05:05  SPVTLGQPNILICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTLL 179
DQA1*06:01  SPVTLGQPNTLICLVDNIFPPVVNITWLSNGHSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFL 179
            ********* **********************::****** ******************:*

DQA1*01:01  PSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVFII 240
DQA1*01:02  PSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLMGIVVGTVFII 240
DQA1*01:03  PSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVFII 240
DQA1*01:04  PSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCTLGLSVGLVGIVVGTVFII 240
DQA1*02:01  PSADEIYDCKVEHWGLDEPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVLII 239
DQA1*03:01  PSADEIYDCKVEHWGLDEPLLKHWEPEIPTPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVLII 239
DQA1*03:02  PSDDEIYDCKVEHWGLDEPLLKHWEPEIPTPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVLII 240
DQA1*04:01  PSADEIYDCKVEHWGLDEPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVFII 239
DQA1*05:01  PSAEESYDCKVEHWGLDKPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVFII 239
DQA1*05:05  PSAEESYDCKVEHWGLDKPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVFII 239
DQA1*06:01  PSADEIYDCKVEHWGLDEPLLKHWEPEIPAPMSELTETVVCALGLSVGLVGIVVGTVFII 239
            ** :* ***********:***********:***********:*******:*******:**

DQA1*01:01  QGLRSVGASRHQGPL 255 (SEQ ID NO:62)
DQA1*01:02  QGLRSVGASRHQGPL 255 (SEQ ID NO:63)
DQA1*01:03  QGLRSVGASRHQGPL 255 (SEQ ID NO:64)
DQA1*01:04  QGLRSVGASRHQGPL 255 (SEQ ID NO:65)
DQA1*02:01  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:66)
DQA1*03:01  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:67)
DQA1*03:02  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:68)
DQA1*04:01  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:69)
DQA1*05:01  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:70)
DQA1*05:05  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:71)
DQA1*06:01  RGLRSVGASRHQGPL 254 (SEQ ID NO:72)
            :***************
```

氨基酸1-23 = 信号肽
氨基酸 24-110 = α1
氨基酸 111-204 = α2

图15(续)

MHC II类DQA2 α链(智人)

GenBank NP_064440.1

1 MILNKALLLG ALALTAVMSP CGGEDIVADH VASYGVNFYQ SHGPSGQYTH EFDGDEEFYV
61 DLETKETVWQ LPMFSKFISF DPQSALRNMA VGKHTLEFMM RQSNSTAATN EVPEVTVFSK
121 FPVTLGQPNT LICLVDNIFP PVVNITWLSN GHSVTEGVSE TSFLSKSDHS FFKISYLTFL
181 PSADEIYDCK VEHWGLDEPL LKHWEPEIPA PMSELTETLV CALGLSVGLM GIVVGTVFII
241 QGLRSVGASR HQGLL (SEQ ID NO:73)

氨基酸1-23 = 信号肽
氨基酸 24-110 = α1
氨基酸 111-204 = α2

图16

MHC II类DQB1 β链(智人)

```
DQB1*02:01  MSWKKALRIPGGLRAATVTLMLSMLSTPVAEGRDSPEDFVYQFKGMCYFTNGTERVRLVS 60
DQB1*02:02  MSWKKALRIPGGLRAATVTLMLSMLSTPVAEGRDSPEDFVYQFKGMCYFTNGTERVRLVS 60
DQB1*03:01  MSWKKALRIPGGLRAATVTLMLAMLSTPVAEGRDSPEDFVYQFKAMCYFTNGTERVRYVT 60
DQB1*03:02  MSWKKALRIPGGLRVATVTLMLAMLSTPVAEGRDSPEDFVYQFKGMCYFTNGTERVRLVT 60
DQB1*03:03  MSWKKALRIPGGLRVATVTLMLAMLSTPVAEGRDSPEDFVYQFKGMCYFTNGTERVRLVT 60
DQB1*03:04  MSWKKALRIPGGLRAATVTLMLAMLSTPVAEGRDSPEDFVYQFKAMCYFTNGTERVRYVT 60
DQB1*04:01  MSWKKALRIPGGLRVATVTLMLAMLSTPVAEGRDSPEDFVFQFKGMCYFTNGTELVRGVT 60
DQB1*04:02  MSWKKALRIPGGLRVATVTLMLAMLSTPVAEGRDSPEDFVFQFKGMCYFTNGTERVRGVT 60
DQB1*05:01  MSWKKSLRIPGDLRVATVTLMLAILSSSLAEGRDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVT 60
DQB1*05:03  MSWKKSLRIPGDLRVATVTLMLAILSSSLAEGRDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVT 60
DQB1*06:01  MSWKKALRIPGGLRAPTVTLMLAMLSTPVAEGRDPPEDFVLQFKAMCYFTNGTERVRYVT 60
DQB1*06:02  MSWKKALRIPGDLRVATVTLMLAMLSSLLAEGRDSPEDFVFQFKGMCYFTNGTERVRLVT 60
            *****:*****.**. ******::**: :***** ***** ***.:******** ** *:

DQB1*02:01  RSIYNREEIVRFDSDVGEFRAVTLLGLPAAEYWNSQKDILERKRAAVDRVCRHNYQLELR 120
DQB1*02:02  RSIYNREEIVRFDSDVGEFRAVTLLGLPAAEYWNSQKDILERKRAAVDRVCRHNYQLELR 120
DQB1*03:01  RYIYNREEYARFDSDVEVYRAVTPLGPPDAEYWNSQKEVLERTRAELDTVCRHNYQLELR 120
DQB1*03:02  RYIYNREEYARFDSDVGVYRAVTPLGPPAAEYWNSQKEVLERTRAELDTVCRHNYQLELR 120
DQB1*03:03  RYIYNREEYARFDSDVGVYRAVTPLGPPDAEYWNSQKEVLERTRAELDTVCRHNYQLELR 120
DQB1*03:04  RYIYNREEYARFDSDVEVYRAVTPLGPPAAEYWNSQKEVLERTRAELDTVCRHNYQLELR 120
DQB1*04:01  RYIYNREEYARFDSDVGVYRAVTPLGRLDAEYWNSQKDILEEDRASVDTVCRHNYQLELR 120
DQB1*04:02  RYIYNREEYARFDSDVGVYRAVTPLGRLDAEYWNSQKDILEEDRASVDTVCRHNYQLELR 120
DQB1*05:01  RHIYNREEYVRFDSDVGVYRAVTPQGRPVAEYWNSQKEVLEGARASVDRVCRHNYEVAYR 120
DQB1*05:03  RHIYNREEYVRFDSDVGVYRAVTPQGRPDAEYWNSQKEVLEGARASVDRVCRHNYEVAYR 120
DQB1*06:01  RYIYNREEDVRFDSDVGVYRAVTPQGRPDAEYWNSQKDILERTRAELDTVCRHNYEVAFR 120
DQB1*06:02  RYIYNREEYARFDSDVGVYRAVTPQGRPDAEYWNSQKEVLEGTRAELDTVCRHNYEVAFR 120
            * ****** .******  :****  *   ********::**  ** :* ******::  *

DQB1*02:01  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETAGVVSTPLI 180
DQB1*02:02  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNGQEETAGVVSTPLI 180
DQB1*03:01  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETTGVVSTPLI 180
DQB1*03:02  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETTGVVSTPLI 180
DQB1*03:03  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETTGVVSTPLI 180
DQB1*03:04  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETTGVVSTPLI 180
DQB1*04:01  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETTGVVSTPLI 180
DQB1*04:02  TTLQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPAQIKVRWFRNDQEETTGVVSTPLI 180
DQB1*05:01  GILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVVSTPLI 180
DQB1*05:03  GILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVVSTPLI 180
DQB1*06:01  GILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPGQIKVRWFRNDQEETAGVVSTPLI 180
DQB1*06:02  GILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLVCSVTDFYPGQIKVRWFRNDQEETAGVVSTPLI 180
            *************************:*********.*********.****:********

DQB1*02:01  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*02:02  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*03:01  RNGDWTFQILVMLEMTPQHGDVYTCHVEHPSLQNPITVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*03:02  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQNPIIVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*03:03  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQNPIIVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*03:04  RNGDWTFQILVMLEMTPQHGDVYTCHVEHPSLQNPITVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*04:01  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQNPIIVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*04:02  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQNPIIVEWRAQSESAQSKMLSGIGGFVL 240
DQB1*05:01  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGVGGFVL 240
DQB1*05:03  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGVGGFVL 240
DQB1*06:01  RNGDWTFQILVMLEMTPQHGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQNKMLSGIGGFVL 240
DQB1*06:02  RNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGVGGFVL 240
            ******************:**************.** ***********.*****:*****
```

图17

```
DQB1*02:01  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:74)
DQB1*02:02  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:75)
DQB1*03:01  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:76)
DQB1*03:02  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:77)
DQB1*03:03  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:78)
DQB1*03:04  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:79)
DQB1*04:01  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:80)
DQB1*04:02  GLIFLGLGLIIHHRSQKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:81)
DQB1*05:01  GLIFLGLGLIIRQRSRKGLLH-------- 261 (SEQ ID NO:82)
DQB1*05:03  GLIFLGLGLIIRQRSRKGPQGPPPAGLLH 269 (SEQ ID NO:83)
DQB1*06:01  GLIFLGLGLIIRQRSQKGPQGPPPAGLLH 269 (SEQ ID NO:84)
DQB1*06:02  GLIFLGLGLIIRQRSQKGPQGPPPAGLLH 269 (SEQ ID NO:85)
            ***********:**:**
```

氨基酸1-32 = 信号肽
氨基酸 33-126 = β1
氨基酸 127-220 = β2

图17 (续)

MHC II类DQB2 β链(智人)

GenBank NP_001185787.1 MHC II类DQB2 β链同种型2

```
1   MALQIPGGFW AAAVTVMLVM LSTPVAEARD FPKDFLVQFK GMCYFTNGTE RVRGVARYIY
61  NREEYGRFDS DVGEFQAVTE LGRSIEDWNN YKDFLEQERA AVDKVCRHNY EAELRTTLQR
121 QVEPTVTISP SRTEALNHHN LLVCSVTDFY PAQIKVRWFR NDQEETAGVV STSLIRNGDW
181 TFQILVMLEI TPQRGDIYTC QVEHPSLQSP ITVEWRPRGP PPAGLLH (SEQ ID NO:86)
```

氨基酸1-32 = 信号肽
氨基酸 33-126 = β1
氨基酸 127-215 = β2

图18A

(智人)

GenBank NP_001287719 MHC II类DQB2 β链同种型1

```
1   MALQIPGGFW AAAVTVMLVM LSTPVAEARD FPKDFLVQFK GMCYFTNGTE RVRGVARYIY
61  NREEYGRFDS DVGEFQAVTE LGRSIEDWNN YKDFLEQERA AVDKVCRHNY EAELRTTLQR
121 QVEPTVTISP SRTEALNHHN LLVCSVTDFY PAQIKVRWFR NDQEETAGVV STSLIRNGDW
181 TFQILVMLEI TPQRGDIYTC QVEHPSLQSP ITVEWRAQSE SAQSKMLSGI GGFVLGLIFL
241 GLGLIIRHRG QKGPRGPPPA GLLH (SEQ ID NO:87)
```

氨基酸1-32 = 信号肽
氨基酸 33-126 = β1
氨基酸 127-215 =

图18B

DRA*0101 (野生型)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:88)

图19A

DRA*0101 (E3C)

IK**C**EHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:89)

图19B

DRA*0101 (E4C)

IKE**C**HVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:90)

图19C

DRA*0101 (F12C)

IKEEHVIIQAE**C**YLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:91)

图19D

DRA*0101 (G28C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDCDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:92)

图19E

DRA*0101 (D29C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGCEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:93)

图19F

DRA*0101 (I72C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLECMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:94)

图19G

DRA*0101 (K75C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTCRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:95)

图19H

DRA*0101 (T80C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNY**C**PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:96)

图19I

DRA*0101 (P81C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT**C**ITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:97)

图19J

DRA*0101 (I82C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTP**C**TNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:98)

图19K

DRA*0101 (T93C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVL**C**NSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:99)

图19L

DRA*0101 (N94C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTCSPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:100)

图19M

DRA*0101 (S95C)

IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFE
AQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNCPVELREPNVLICFIDK
FTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVE
HWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET (SEQ ID NO:101)

图19N

PD-L1

FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEE
DLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKR
ITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTT
TTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNE
R (SEQ ID NO:102)

图19O

DRB1*0401 (野生型)

GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:103)

图20A

DRB1*0401 (P5C)

GDTRCRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:104)

图20B

DRB1*0401 (F7C)

GDTRPRCLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:105)

图20C

DRB1*0401 (Q10C)

GDTRPRFLECVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:106)

图20D

DRB1*0401 (N19C)

GDTRPRFLEQVKHECHFFCGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:107)

图20E

DRB1*0401 (G20C)

GDTRPRFLEQVKHECHFFN**C**TERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:108)

图20F

DRB1*0401 (H33C)

GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFY**C**QEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:109)

图20G

DRB1*0401 (G151C)

GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQN**C**DWTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:110)

图20H

DRB1*0401 (D152C)

GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNG**C**WTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:111)

图20I

DRB1*0401 (W153C)

GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGEYRAVTELG
RPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKT
QPLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDCTFQTLVM
LETVPRSGEVYTCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM (SEQ ID NO:112)

图20J

GenBank 3S7G_A
智人 **IgG1** Fc (SEQ ID NO:113)
227 aa

```
  1 DKTHTCPPCP APE**LL**GGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
 61 GVEVHNAKTK PREEQY**N**STY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA **P**IEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
```

图21A

IgG1 Fc (L14A; L15A) (SEQ ID NO:114)

```
  1 DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
 61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
```

图21B

IgG1 Fc (E136; M138) (SEQ ID NO:115)

```
  1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
 61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
```

图21C

IgG1 Fc (E136; M138; L14A; L15A) (SEQ ID NO:116)

```
  1 DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
 61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
```

图21D

人IgG1 Fc突变体：L234F/L235E/P331S (三重突变体"TM") (L14F/L15E/P111S)

DKTHTCPPCPAPE**FE**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**N**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPA**S**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:117)

图21E

人IgG1 Fc突变体：N297A (N77A)

DKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPA**P**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:118)

图21F

GenBank AAN76044
智人**IgG2** Fc (氨基酸99-325) (SEQ ID NO:119)
227 aa(氨基酸99-325)

```
  1 STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG
 61 LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVERK CCVECPPCPA PPVAGPSVFL
121 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV
181 VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ
241 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
301 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
```

图21G

GenBank AAW65947
智人 **IgG3** Fc(氨基酸19-246) (SEQ ID NO:120)
228 aa (氨基酸19-246)

```
  1 HKPSNTKVDK RVELKTPLGD TTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC
 61 VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
121 KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
181 ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
241 SLSPGK
```

图21H

GenBank AAA52770
智人 **IgD** Fc (氨基酸162-383) (SEQ ID NO:121)
222 aa

```
  1 PTKAPDVFPI ISGCRHPKDN SPVVLACLIT GYHPTSVTVT WYMGTQSQPQ RTFPEIQRRD
 61 SYYMTSSQLS TPLQQWRQGE YKCVVQHTAS KSKKEIFRWP ESPKAQASSV PTAQPQAEGS
121 LAKATTAPAT TRNTGRGGEE KKKEKEKEEQ EERETKTPEC PSHTQPLGVY LLTPAVQDLW
181 LRDKATFTCF VVGSDLKDAH LTWEVAGKVP TGGVEEGLLE RHSNGSQSQH SRLTLPRSLW
241 NAGTSVTCTL NHPSLPPQRL MALREPAAQA PVKLSLNLLA SSDPPEAASW LLCEVSGFSP
301 PNILLMWLED QREVNTSGFA PARPPPQPRS TTFWAWSVLR VPAPPSPQPA TYTCVVSHED
361 SRTLLNASRS LEVSYVTDHG PMK
```

图21I

GenBank 0308221A
智人 IgM Fc (SEQ ID NO:122)
276 aa

```
  1 VTSTLTIKZS DWLGESMFTC RVDHRGLTFQ QNASSMCVPD QDTAIRVFAI PPSFASIFLT
 61 KSTKLTCLVT DLTTYBSVTI SWTREENGAV KTHTNISESH PNATFSAVGE ASICEDBDWS
121 GERFTCTVTH TDLPSPLKQT ISRPKGVALH RPBVYLLPPA RZZLNLRESA TITCLVTGFS
181 PADVFVEWMQ RGEPLSPQKY VTSAPMPEPQ APGRYFAHSI LTVSEEEWNT GGTYTCVVAH
241 EALPNRVTER TVDKSTGKPT LYNVSLVMSD TAGTCY
```

图21J

GenBank P01876
智人 IgA Fc (氨基酸120-353) (SEQ ID NO:123)
234 aa

```
  1 ASPTSPKVFP LSLCSTQPDG NVVIACLVQG FFPQEPLSVT WSESGQGVTA RNFPPSQDAS
 61 GDLYTTSSQL TLPATQCLAG KSVTCHVKHY TNPSQDVTVP CPVPSTPPTP SPSTPPTPSP
121 SCCHPRLSLH RPALEDLLLG SEANLTCTLT GLRDASGVTF TWTPSSGKSA VQGPPERDLC
181 GCYSVSSVLP GCAEPWNHGK TFTCTAAYPE SKTPLTATLS KSGNTFRPEV HLLPPPSEEL
241 ALNELVTLTC LARGFSPKDV LVRWLQGSQE LPREKYLTWA SRQEPSQGTT TFAVTSILRV
301 AAEDWKKGDT FSCMVGHEAL PLAFTQKTID RLAGKPTHVN VSVVMAEVDG TCY
```

图21K

GenBank 1F6A_B
智人 IgE Fc (氨基酸6-222) (SEQ ID NO:124)
212 aa

```
  1 ADPCDSNPRG VSAYLSRPSP FDLFIRKSPT ITCLVVDLAP SKGTVNLTWS RASGKPVNHS
 61 TRKEEKQRNG TLTVTSTLPV GTRDWIEGET YQCRVTHPHL PRALMRSTTK TSGPRAAPEV
121 YAFATPEWPG SRDKRTLACL IQNFMPEDIS VQWLHNEVQL PDARHSTTQP RKTKGSGFFV
181 FSRLEVTRAE WEQKDEFICR AVHEAASPSQ TVQRAVSVNP GK
```

图21L

GenBank P01861
智人 **IgG4** Fc (氨基酸100-327) (SEQ ID NO:125)
228 aa (氨基酸100-327)

```
  1 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPSCP APEFLGGPSV
121 FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
181 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK
241 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG
301 NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
```

图21M

(野生型IL-2)

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE
EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR
WITFCQSIISTLT (SEQ ID NO:126)

图22A

(IL-2Rα)

```
  1 MDSYLLMWGL LTFIMVPGCQ AELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE CKRGFRRIKS
 61 GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS
121 LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH RGPAESVCKM THGKTRWTQP
181 QLICTGEMET SQFPGEEKPQ ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ
241 VAVAGCVFLL ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI (SEQ ID NO:127)
```

成熟 = 氨基酸22-272

图22B

(IL-2Rβ)

```
  1 MAAPALSWRL PLLILLLPLA TSWASAAVNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ DGALQDTSCQ
 61 VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT VDIVTLRVLC REGVRWRVMA
121 IQDFKPFENL RLMAPISLQV VHVETHRCNI SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE
181 APLLTLKQKQ EWICLETLTP DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT
241 IPWLGHLLVG LSGAFGFIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV
301 QKWLSSPFPS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS SNHSLTSCFT
361 NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP TGSSPQPLQP LSGEDDAYCT
421 FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA GEERMPPSLQ ERVPRDWDPQ PLGPPTPGVP
481 DLVDFQPPPE LVLREAGEEV PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ
541 ELQGQDPTHL V (SEQ ID NO:128)
```

成熟 = 氨基酸27-551

图22C

(IL-2Rγ)

```
  1 MLKPSLPFTS LLFLQLPLLG VGLNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL SVSTLPLPEV
 61 QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK
121 EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNNRFLN
181 HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW
241 SHPIHWGSNT SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV
301 TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP CNQHSPYWAP
361 PCYTLKPET (SEQ ID NO:129)
```

成熟 = 氨基酸23-369

图22D

PD-L1胞外域

FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (SEQ ID NO:130)

图22E

4-1BBL

DPAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPA (SEQ ID NO:131)

图22F

智人TGF-β1前蛋白原NCBI Ref. Seq. NP_000651.3

1 MPPSGLRLLP LLLPLLWLLV LTPGRPAAGL STCKTIDMEL VKRKRIEAIR GQILSKLRLA
61 SPPSQGEVPP GPLPEAVLAL YNSTRDRVAG ESAEPEPEPE ADYYAKEVTR VLMVETHNEI
121 YDKFKQSTHS IYMFFNTSEL REAVPEPVLL SRAELRLLRL KLKVEQHVEL YQKYSNNSWR
181 YLSNRLLAPS DSPEWLSFDV TGVVRQWLSR GGEIEGFRLS AHCSCDSRDN TLQVDINGFT
241 TGRRGDLATI HGMNRPFLLL MATPLERAQH LQSSRHRRAL DTNYCFSSTE KNCCVRQLYI
301 DF**R**KDLGWKW IHEPKGYHAN FCLGPCPYIW SLDTQYSKVL ALYNQHNPGA SAAPCCVPQA
361 LEPLPIVYY**V** G**R**KPKVEQLS NMIVRSCKCS (SEQ ID NO:132)

1..29 信号肽
29..261 TGF-β前肽
244..246 细胞附着位点
279..390 成熟肽
另见 UniProtKB - P01137，其具有信号序列中的P10L取代

图23A

TGF-β1成熟(279-390)

AL DTNYCFSSTE KNCCVRQLYI DF**R**KDLGWKW IHEPKGYHAN FCLGPCPYIW SLDTQYSKVL ALYNQHNPGA SAAPCCVPQA LEPLPIVYY**V** G**R**KPKVEQLS NMIVRSCKCS (SEQ ID NO:133)

图23B

智人TGF-β2前蛋白原GenBank: AAA50405.1

1 MHYCVLSAFL ILHLVTVALS LSTCSTLDMD QFMRKRIEAI RGQILSKLKL TSPPEDYPEP
61 EEVPPEVISI YNSTRDLLQE KASRRAAACE RERSDEEYYA KEVYKIDMPP FFPSEAIPPT
121 FYRPYFRIVR FDVSAMEKNA SNLVKAEFRV FRLQNPKARV PEQRIELYQI LKSKDLTSPT
181 QRYIDSKVVK TRAEGEWLSF DVTDAVHEWL HHKDRNLGFK ISLHCPCCTF VPSNNYIIPN
241 KSEELEARFA GIDGTSTYTS GDQKTIKSTR KKNSGKTPHL LLMLLPSYRL ESQQTNRRKK
301 RALDAAYCFR NVQDNCCLRP LYIDF***K***RDLG WKWIHEPKGY NANFCAGACP YLWSSDTQHS
361 RVLSLYNTIN PEASASPCCV SQDLEPLTIL YY***I***G***K***TPKIE QLSNMIVKSC KCS (SEQ ID NO:134)

1..20 信号肽
21..227 TGF-β前肽
302..413 成熟肽
成熟肽的Lys 25、Ile 92和Lys 94通过粗体、斜体和下划线强调

图23C

TGF-β2成熟(302-413)

25
ALDAAYCFR NVQDNCCLRP LYIDF***K***RDLG WKWIHEPKGY NANFCAGACP YLWSSDTQHS

92
RVLSLYNTIN PEASASPCCV SQDLEPLTIL YY***I***G***K***TPKIE QLSNMIVKSC KCS (SEQ ID NO:135)

图23D

智人TGF-β3前蛋白原同种型1 NCBI Ref. Seq. NP_001316868.1 UniProt Ref.: P10600.1

1 MKMHLQRALV VLALLNFATV SLSLSTCTTL DFGHIKKKRV EAIRGQILSK LRLTSPPEPT
61 VMTHVPYQVL ALYNSTRELL EEMHGEREEG CTQENTESEY YAKEIHKFDM IQGLAEHNEL
121 AVCPKGITSK VFRFNVSSVE KNRTNLFRAE FRVLRVPNPS SKRNEQRIEL FQILRPDEHI
181 AKQRYIGGKN LPTRGTAEWL SFDVTDTVRE WLLRRESNLG LEISIHCPCH TFQPNGDILE
241 NIHEVMEIKF KGVDNEDDHG RGDLGRLKKQ KDHHNPHLIL MMIPPHRLDN PGQGGQRKKR
301 ALDTNYCFRN LEENCCVRPL YIDFRQDLGW KWVHEPKGYY ANFCSGPCPY LRSADTTHST
361 VLGLYNTLNP EASASPCCVP QDLEPLTILY YVGRTPKVEQ LSNMVVKSCK CS (SEQ ID NO:136)

1..23 信号肽
24..300 成熟潜态相关肽
24..230 TGF-β前肽`
261..263 细胞附着位点
301..412 成熟肽

图23E

智人成熟TGF-β-3同种型1 NCBI Ref. Seq. NP_001316868.1 UniProt Ref.: P10600.1,

1 ALDTNYCFRN LEENCCVRPL YIDFRQDLGW KWVHEPKGYY ANFCSGPCPY LRSADTTHST
61 VLGLYNTLNP EASASPCCVP QDLEPLTILY YVGRTPKVEQ LSNMVVKSCK CS (SEQ ID NO:137)

图23F

智人成熟TGF-β3同种型1突变体: C77S NCBI Ref. Seq. NP_001316868.1 UniProt Ref.: P10600.1 (C77S取代)

1 ALDTNYCFRN LEENCCVRPL YIDFRQDLGW KWVHEPKGYY ANFCSGPCPY LRSADTTHST
61 VLGLYNTLNP EASASP***S***CVP QDLEPLTILY YVGRTPKVEQ LSNMVVKSCK CS (SEQ ID NO:138)

C77S取代加粗、带下划线并且为斜体。

图23G

智人TGF-β序列的比对

```
NP_000651.3  MPPSGLRLLPLLLPLLWLLVLTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLA  60
P01137       MPPSGLRLLLLLLPLLWLLVLTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLA  60
AAA50405.1   ---------MHY-CVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLDMDQFMRKRIEAIRGQILSKLKLT  51
NP_0013168-  ------MKMHLQRALVVLALLNFATVSLSLSTCTTLDFGHIKKKRVEAIRGQILSKLRLT  54
68.1                 :   *  : :*     : .****.*:*:  . :**:**********:*:
NP_000651.3  SPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAE-----PEPEPEADYYAKEVTRVLMVE  115
P01137       SPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAE-----PEPEPEADYYAKEVTRVLMVE  115
AAA50405.1   SPPEDY-PEPEEVPPEVISIYNSTRDLLQEKASRRAAACERERSDEEYYAKEVYKIDMPP  110
NP_0013168-  SPPEPT-V-MTHVPYQVLALYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYYAKEIHKFDMIQ  112
68.1         ***.       :*  *:::******: :    ..      . . : :*****: :. *
NP_000651.3  TH---NEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKL----KVEQHV  168
P01137       TH---NEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKL----KVEQHV  168
AAA50405.1   FFPSEAI-PPTFYRPYFRIVR-FDVSAME---KNASNLVKAEFRVFRLQNPKARVPEQRI  165
NP_0013168-  GLAEHNELAVCPKGITSKVFR-FNVSSVE---KNRTNLFRAEFRVLRVPNPSSKRNEQRI  168
68.1                 :   *:.* :.    :   * :**:*::*:       **::
NP_000651.3  ELYQKYSN-----NSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHC  223
P01137       ELYQKYSN-----NSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHC  223
AAA50405.1   ELYQILKSKDLTSPTQRYIDSKVVKTRAEGEWLSFDVTDAVHEWLHHKDRNLGFKISLHC  225
NP_0013168-  ELFQILRPDEH-IAKQRYIGGKNLPTRGTAEWLSFDVTDTVREWLLRRESNLGLEISIHC  227
68.1         **:*         .  **:..: :      ********..*::** :     *:.:* **
NP_000651.3  SCDSRDNTLQ----------V---DINGFTTGRGDLATIH-------GMNRPFLLLMAT  263
P01137       SCDSRDNTLQ----------V---DINGFTTGRGDLATIH-------GMNRPFLLLMAT  263
AAA50405.1   PCCTFVPSNNYIIPNKSEELEARFAGIDGTSTYTSGDQKTIKSTRKKNSGKTPHLLLMLL  285
NP_0013168-  PCHTFQPNGD-ILENIHEVMEIKFKGVDNEDDHGRGDLGRLK---KQKDHHNPHLILMMI  283
68.1           * :   . :                .::.      **    ::     . : *.*:**
```

图24

```
NP_000651.3  PLERAQH--LQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANF 321
P01137       PLERAQH--LQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANF 321
AAA50405.1   PSYRLESQ-QTNRRKKRALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFRRDLGWKWIHEPKGYNANF 344
NP_001316868-PPHRLDNPGQGGQRKKRALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDLGWKWVHEPKGYYANF 343
68.1         *  * :     . *::*****: *** . :.***:* ******::******:******* ***

NP_000651.3  CLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSN 381
P01137       CLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSN 381
AAA50405.1   CAGACPYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSN 404
NP_001316868-CSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPKVEQLSN 403
68.1           * * ***: * ** :* **.***  ** ***:**** * **** *:**:*:.**:*****
               *:*:*****

NP_000651.3  MIVRSCKCS 390 (SEQ ID NO:132)
P01137       MIVRSCKCS 390 (SEQ ID NO:139)
AAA50405.1   MIVKSCKCS 413 (SEQ ID NO:140)
NP_001316868.1 MVVKSCKCS 412 (SEQ ID NO:136)
```

图24(续)

智人TGF-β受体1型 同种型1前体，NCBI Ref. Seq. NP_004603.1和UniProtKB/Swiss-Prot: P36897.1

```
1   MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAAAALLPG ATALQCFCHL CTKDNFTCVT DGLCFVSVTE
61  TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE LPTTVKSSPG
121 LGPVELAAVI AGPVCFVCIS LMLMVYICHN RTVIHHRVPN EEDPSLDRPF ISEGTTLKDL
181 IYDMTTSGSG SGLPLLVQRT IARTIVLQES IGKGRFGEVW RGKWRGEEVA VKIFSSREER
241 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS DYHEHGSLFD YLNRYTVTVE
301 GMIKLALSTA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDLKSKNIL VKKNGTCCIA DLGLAVRHDS
361 ATDTIDIAPN HRVGTKRYMA PEVLDDSINM KHFESFKRAD IYAMGLVFWE IARRCSIGGI
421 HEDYQLPYYD LVPSDPSVEE MRKVVCEQKL RPNIPNRWQS CEALRVMAKI MRECWYANGA
481 ARLTALRIKK TLSQLSQQEG IKM (SEQ ID NO:141)
```

1..33	信号肽
34-126	细胞外区域(胞外域)
127-147	跨膜区
176..203	转化生长因子β1型GS基序
205..492	蛋白酪氨酸激酶
209..496	丝氨酸/苏氨酸激酶的催化结构域,

图25A

智人TGF-β受体1型同种型1胞外域

34 LQCFCHL CTKDNFTCVT DGLCFVSVTE TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS

91 KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE LPTTVKSSPG LGPVEL (SEQ ID NO:142)

图25B

智人TGF-β受体2型 (TβRII)同种型A前体NCBI Ref. Seq. NP_001020018.1

```
1   MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT AHPLRHINND
61  MIVTDNNGAV KFPQLCKFCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS ICEKPQEVCV AVWRKNDENI
121 TLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEEYNT
181 SNPDLLLVIF QVTGISLLPP LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMEFSEH
241 CAIILEDDRS DISSTCANNI NHNTELLPIE LDTLVGKGRF AEVYKAKLKQ NTSEQFETVA
301 VKIFPYEEYA SWKTEKDIFS DINLKHENIL QFLTAEERKT ELGKQYWLIT AFHAKGNLQE
361 YLTRHVISWE DLRKLGSSLA RGIAHLHSDH TPCGRPKMPI VHRDLKSSNI LVKNDLTCCL
421 CDFGLSLRLD PTLSVDDLAN SGQVGTARYM APEVLESRMN LENVESFKQT DVYSMALVLW
481 EMTSRCNAVG EVKDYEPPFG SKVREHPCVE SMKDNVLRDR GRPEIPSFWL NHQGIQMVCE
541 TLTECWDHDP EARLTAQCVA ERFSELEHLD RLSGRSCSEE KIPEDGSLNT TK (SEQ ID NO:143)

1..23     信号肽
24..592   成熟多肽
24..177   细胞外区域(胞外域)
```

图25C

智人TGF-β受体2型 (TβRII)同种型A胞外域

```
  1 IPPHVQKSDV EMEAQKDEII CPSCNRTAHP LRHINNDMIV TDNNGAVKFP QLCKFCDVRF
 61 STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCVAVW RKNDENITLE TVCHDPKLPY HDFILEDAAS
121 PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII FSEE (SEQ ID NO:144)
```

图25D

智人TGF-β受体2型(TβRII)同种型B前体，UniProtKB Ref. P37173, NCBI Ref. Seq. NP_003233.4

```
1   MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST
61  CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK
121 CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EEYNTSNPDL LLVIFQVTGI SLLPPLGVAI
181 SVIIIFYCYR VNRQQKLSST WETGKTRKLM EFSEHCAIIL EDDRSDISST CANNINHNTE
241 LLPIELDTLV GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKTE KDIFSDINLK
301 HENILQFLTA EERKTELGKQ YWLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLRKL GSSLARGIAH
361 LHSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDFGL SLRLDPTLSV DDLANSGQVG
421 TARYMAPEVL ESRMNLENVE SFKQTDVYSM ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE
481 HPCVESMKDN VLRDRGRPEI PSFWLNHQGI QMVCETLTEC WDHDPEARLT AQCVAERFSE
541 LEHLDRLSGR SCSEEKIPED GSLNTTK (SEQ ID NO:145)
```

1..23	信号肽 (NCBI记录报告信号序列为氨基酸1-22。)
24..567	成熟多肽
24..166	转化生长因子β受体2胞外域

图25E

智人TGF-β受体2型 (TβRII)同种型B，胞外域序列
30 32
52 55
118
1 IPPHVQKSVN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI TSICEKPQEV
61 CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSSDEC
121 NDNIIFSEEY NTSNPDLLLV IFQ (SEQ ID NO:146)

图25F

智人TGF-β受体2型 (TβRII)同种型B，胞外域片段序列
30 32
52 55
118
1 IPPHVQKSVN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI TSICEKPQEV
61 CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSSDEC
121 NDNIIFSEE (SEQ ID NO:147)

图25G

智人TGF-β受体2型同种型B，胞外域片段Δ14 (N末端) D118A

```
                30 32                52  55
                 |  |                 |   |
15  TDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI TSICEKPQEV CVAVWRKNDE

                                      118
                                       |
80  NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSSAEC NDNIIFSEE (SEQ ID NO:148)
```

图25H

智人TGF-β受体2型 (TβRII)同种型B，胞外域片段Δ25 (N末端) D118A

```
                30 32          52  55
                 |  |           |   |
26  QLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD

                                      118
                                       |
81      PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSSAEC NDNIIFSEE (SEQ ID NO:149)
```

图25I

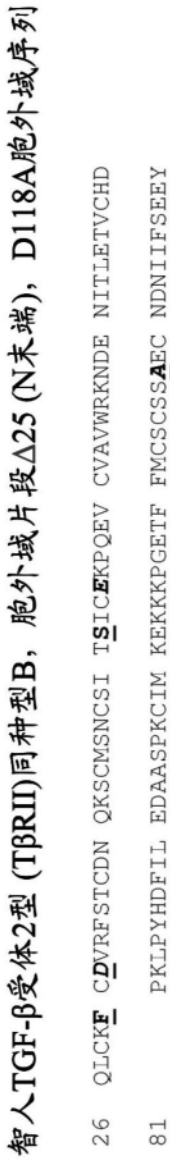

智人TGF-β受体2型 (TβRII)同种型B，胞外域片段Δ25 (N末端)，D118A胞外域序列
26 QLCKE CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD
81 PKLPYHDFIL EDAASPKCIM KEKKKPGETF FMCSCSSAEC NDNIIFSEEY
131 NTSNPD (SEQ ID NO:150)

图25J

智人TGF-β受体3型 同种型A前体，(β聚糖)，NCBI Ref. Seq. NP_003234.2和UniProtKB/Swiss-Prot: Q03167.3

```
1   MTSHYVIAIF ALMSSCLATA GPEPGALCEL SPVSASHPVQ ALMESFTVLS GCASRGTTGL
61  PQEVHVLNLR TAGQGPGQLQ REVTLHLNPI SSVHIHHKSV VFLLNSPHPL VWHLKTERLA
121 TGVSRLFLVS EGSVVQFSSA NFSLTAETEE RNFPHGNEHL LNWARKEYGA VTSFTELKIA
181 RNIYIKVGED QVFPPKCNIG KNFLSLNYLA EYLQPKAAEG CVMSSQPQNE EVHIIELITP
241 NSNPYSAFQV DITIDIRPSQ EDLEVVKNLI LILKCKKSVN WVIKSFDVKG SLKIIAPNSI
301 GFGKESERSM TMTKSIRDDI PSTQGNLVKW ALDNGYSPIT SYTMAPVANR FHLRLENNAE
361 EMGDEEVHTI PPELRILLDP GALPALQNPP IRGGEGQNGG LPFPFPDISR RVWNEEGEDG
421 LPRPKDPVIP SIQLFPGLRE PEEVQGSVDI ALSVKCDNEK MIVAVEKDSF QASGYSGMDV
481 TLLDPTCKAK MNGTHFVLES PLNGCGTRPR WSALDGVVYY NSIVIQVPAL GDSSGWPDGY
541 EDLESGDNGF PGDMDEGDAS LFTRPEIVVF NCSLQQVRNP SSFQEQPHGN ITFNMELYNT
601 DLFLVPSQGV FSVPENGHVY VEVSVTKAEQ ELGFAIQTCF ISPYSNPDRM SHYTIIENIC
661 PKDESVKFYS PKRVHFPIPQ ADMDKKRFSF VFKPVFNTSL LFLQCELTLC TKMEKHPQKL
721 PKCVPPDEAC TSLDASIIWA MMQNKKTFTK PLAVIHHEAE SKEKGPSMKE PNPISPPIFH
781 GLDTLTVMGI AFAAFVIGAL LTGALWYIYS HTGETAGRQQ VPTSPPASEN SSAAHSIGST
841 QSTPCSSSST A (SEQ ID NO:151)
```

1..18	信号肽
27..787	细胞外结构域(胞外域)
788-809	跨膜结构域
567..724	透明带样结构域
737..751	与TGF-β配体的相互作用
788..809	位点类型="跨膜区"

图25K

智人TGF-β受体3型同种型A胞外域

```
                                    CEL  SPVSASHPVQ  ALMESFTVLS  GCASRGTTGL
 61  PQEVHVLNLR  TAGQGPGQLQ  REVTLHLNPI  SSVHIHHKSV  VFLLNSPHPL  VWHLKTERLA
121  TGVSRLFLVS  EGSVVQFSSA  NFSLTAETEE  RNFPHGNEHL  LNWARKEYGA  VTSFTELKIA
181  RNIYIKVGED  QVFPPKCNIG  KNFLSLNYLA  EYLQPKAAEG  CVMSSQPQNE  EVHIIELITP
241  NSNPYSAFQV  DITIDIRPSQ  EDLEVVKNLI  LILKCKKSVN  WVIKSFDVKG  SLKIIAPNSI
301  GFGKESERSM  TMTKSIRDDI  PSTQGNLVKW  ALDNGYSPIT  SYTMAPVANR  FHLRLENNAE
361  EMGDEEVHTI  PPELRILLDP  GALPALQNPP  IRGGEGQNGG  LPFPFPDISR  RVWNEEGEDG
421  LPRPKDPVIP  SIQLFPGLRE  PEEVQGSVDI  ALSVKCDNEK  MIVAVEKDSF  QASGYSGMDV
481  TLLDPTCKAK  MNGTHFVLES  PLNGCGTRPR  WSALDGVVYY  NSIVIQVPAL  GDSSGWPDGY
541  EDLESGDNGF  PGDMDEGDAS  LFTRPEIVVF  NCSLQQVRNP  SSFQEQPHGN  ITFNMELYNT
601  DLFLVPSQGV  FSVPENGHVY  VEVSVTKAEQ  ELGFAIQTCF  ISPYSNPDRM  SHYTIIENIC
661  PKDESVKFYS  PKRVHFPIPQ  ADMDKKRFSF  VFKPVFNTSL  LFLQCELTLC  TKMEKHPQKL
721  PKCVPPDEAC  TSLDASIIWA  MMQNKKTFTK  PLAVIHHEAE  SKEKGPSMKE  PNPISPP  (SEQ ID NO:152)
```

图25L

智人TGF-β受体3型同种型B前体，(β聚糖)NCBI Ref. Seq. NP_001182612.1

```
1   MTSHYVIAIF ALMSSCLATA GPEPGALCEL SPVSASHPVQ ALMESFTVLS GCASRGTTGL
61  PQEVHVLNLR TAGQGPGQLQ REVTLHLNPI SSVHIHHKSV VFLLNSPHPL VWHLKTERLA
121 TGVSRLFLVS EGSVVQFSSA NFSLTAETEE RNFPHGNEHL LNWARKEYGA VTSFTELKIA
181 RNIYIKVGED QVFPPKCNIG KNFLSLNYLA EYLQPKAAEG CVMSSQPQNE EVHIIELITP
241 NSNPYSAFQV DITIDIRPSQ EDLEVVKNLI LILKCKKSVN WVIKSFDVKG SLKIIAPNSI
301 GFGKESERSM TMTKSIRDDI PSTQGNLVKW ALDNGYSPIT SYTMAPVANR FHLRLENNEE
361 MGDEEVHTIP PELRILLDPG ALPALQNPPI RGGEGQNGGL PFPFPDISRR VWNEEGEDGL
421 PRPKDPVIPS IQLFPGLREP EEVQGSVDIA LSVKCDNEKM IVAVEKDSFQ ASGYSGMDVT
481 LLDPTCKAKM NGTHFVLESP LNGCGTRPRW SALDGVVYYN SIVIQVPALG DSSGWPDGYE
541 DLESGDNGFP GDMDEGDASL FTRPEIVVFN CSLQQVRNPS SFQEQPHGNI TFNMELYNTD
601 LFLVPSQGVF SVPENGHVYV EVSVTKAEQE LGFAIQTCFI SPYSNPDRMS HYTIIENICP
661 KDESVKFYSP KRVHFPIPQA DMDKKRFSFV FKPVFNTSLL FLQCELTLCT KMEKHPQKLP
721 KCVPPDEACT SLDASIIWAM MQNKKTFTKP LAVIHHEAES KEKGPSMKEP NPISPPIFHG
781 LDTLTVMGIA FAAFVIGALL TGALWYIYSH TGETAGRQQV PTSPPASENS SAAHSIGSTQ
841 STPCSSSSTA (SEQ ID NO:153)

1..18     信号肽
27..786   细胞外结构域(胞外域)
566..723  透明带样结构域
736..750  与TGF-β配体的相互作用
787..808  位点类型="跨膜区"
```

图25M

智人TGF-β受体3型同种型B胞外域

```
                                                    LCEL SPVSASHPVQ ALMESFTVLS GCASRGTTGL
  61  PQEVHVLNLR TAGQGPGQLQ REVTLHLNPI SSVHIHHKSV VFLLNSPHPL VWHLKTERLA
 121  TGVSRLFLVS EGSVVQFSSA NFSLTAETEE RNFPHGNEHL LNWARKEYGA VTSFTELKIA
 181  RNIYIKVGED QVFPPKCNIG KNFLSLNYLA EYLQPKAAEG CVMSSQPQNE EVHIIELITP
 241  NSNPYSAFQV DITIDIRPSQ EDLEVVKNLI LILKCKKSVN WVIKSFDVKG SLKIIAPNSI
 301  GFGKESERSM TMTKSIRDDI PSTQGNLVKW ALDNGYSPIT SYTMAPVANR FHLRLENNEE
 361  MGDEEVHTIP PELRILLDPG ALPALQNPPI RGGEGQNGGL PFPFPDISRR VWNEEGEDGL
 421  PRPKDPVIPS IQLFPGLREP EEVQGSVDIA LSVKCDNEKM IVAVEKDSFQ ASGYSGMDVT
 481  LLDPTCKAKM NGTHFVLESP LNGCGTRPRW SALDGVVYYN SIVIQVPALG DSSGWPDGYE
 541  DLESGDNGFP GDMDEGDASL FTRPEIVVFN CSLQQVRNPS SFQEQPHGNI TFNMELYNTD
 601  LFLVPSQGVF SVPENGHVYV EVSVTKAEQE LGFAIQTCFI SPYSNPDRMS HYTIIENICP
 661  KDESVKFYSP KRVHFPIPQA DMDKKRFSFV FKPVFNTSLL FLQCELTLCT KMEKHPQKLP
 721  KCVPPDEACT SLDASIIWAM MQNKKTFTKP LAVIHHEAES KEKGPSMKEP NPISPPIFHG
 781  LDTLTVM (SEQ ID NO:154)
```

图25N

自身免疫性疾病		重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
秃发		DQ3 DQ7 DR11		DQB1*03 DQB1*03:01 DRB1*04 DRB1*04:01 DRB1*11:04 DRB1*16		毛囊结构 毛透明蛋白和角蛋白16
艾迪生病		DR3				21-羟化酶
自身免疫性肝炎		DR3 DR4		DQB1*02 DQB1*04:01 DQB1*06 DRB1*03:01 DRB1*04:01 DRB1*04:04 DRB1*04:05 DRB1*07 DRB1*13:01 DRB3*01:01	DRB1*04:01~DQB1*03:01 DRB1*04:05~DQB1*04:01 DQA1*01:03~DQB1*06:01 双倍型: DRB1*04:05~DQB1*04:01 / DRB1*08:02~DQB1*03:02 DRB1*04:05~DQB1*04:01 / DRB1*08:03~DQB1*06:01	DRB1等位基因，包括DR4蛋白的第三高变环中的QRRAA (SEQ ID NO:155)氨基酸(aa)序列基序，包括DRB1 *04:04 DRB1 *04:08和DRB1*04:10

图26

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
自身免疫性甲状腺疾病(例如，桥本甲状腺炎)	DR3 DR4		具有Arg74的DRB1*03和DRB1 DRB1*04:05		甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、甲状腺刺激激素受体(TSH-受体)、甲状腺碘化物转运蛋白Na+/I-同向转运蛋白(NIS)、pendrin蛋白 在位置74处具有精氨酸的DRβ1等位基因("Arg74"，位于图5所示的DRB β链的位置103)与自身免疫性甲状腺疾病相关
克罗恩病	DR6 DR7 DR8 DR10		DRB1*01:03、DRB1*04、DRB1*07 DRB1*08:02 DRB1*08:03 DRB1*14:01 DRB1*15:02 DRB3*03:01		胰腺分泌颗粒膜糖蛋白-2 (GP2)
脑脊髓炎			DQB1*06:02 DRB5*01:01、DRB3*03:01、DR1*15 DRB1*15:01		
古德帕斯丘综合征	DR15		DR15 (例如，DRB1*15:01、		古德帕斯丘病具有衍生自IV型胶原蛋白的α3链(α3 aa135-145)的

图26(续)

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
			DRB1*15:02、DRB1*15:03、DRB1*15:04、DRB1*15:05、DRB1*15:06和DRB1*15:07)		免疫显性CD4+ T细胞自身表位
格雷夫氏病	DR3	DQA1*05:01 DQA1*06:01 DQA1*04:01	DQB1*02 DQB1*02:01 DQB1*04 DQB1*05 DRB1*03 DRB1*03:01 DRB1*08 DRB3*01:01 DRB3*02:02 具有Arg74的DRβ1		在位置74处具有精氨酸的DRβ1等位基因("Arg74"，位于图5所示的DRB β链的位置103)与格雷夫氏病相关。
青少年特发性关节炎			DRB1*11:03 DRB1*13:01		
混合性结缔组织病	DR4		DRB1*04:01	DRB1*0401~DRA*01:01	U1核糖核蛋白(U1-RNP)多肽

图26(续)

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
多发性硬化症	DQ6.2	DQA1*01:02	DQB1*06:02	DRB5*01:01~ DRA1*01:01	中枢神经系统抗原，包括髓鞘碱性蛋白及其肽ENPVVHFFKNIVTPR (SEQ ID NO:156)，其已显示与DRB1*15:01相关 DR2a包括DRB5*01:01 DR2b包括DRB1*15:01 亚洲(例如日本)、撒丁岛、西西里岛和非裔美国人群体的DRB1*04:05与早期发病严重程度降低相关
	DR2	DRA1*01:01		DRB1*15:01~ DRA1*01:01	
	DR2a	DRA1*01:01	DRB1*01:03	DQB1*06:02~DQA1*01:02	
	DR2b		DRB1*03	DRB1*08:01~ DRB1*15:01	
	DR1		DRB1*03:01	DRB1*1501~DQB1*0602	
	DR3		DRB1*04	DRB1*15:01~DQA1*01:02~DQB1*06:02	
	DR4		DRB1*04:02		
	DR15		DRB1*04:03	DRB1*13~DQA1*05:01~DQB1*03:01	
			DRB1*04:04		
			DRB1*04:05		
			DRB1*08:01		
			DRB1*13:01		
			DRB1*13:03		
			DRB1*15		
			DRB1*15:01		
			DRB1*15:03		
			DRB5*01:01		
重症肌无力	DR3		DRB1*09:01	DRB1*0901~DQA1*0301~DQB1*0303	乙酰胆碱烟碱肌肉型受体)、肌肉特异性酪氨酸激酶、低密度脂蛋白受体相关蛋白4[4]
发作性睡病	DQ6.2	DQA1*01:02	DRB5*01:01	DRB1*15:01~DQA1*01:02~DQB1*06:02	
			DQB1*06:02		

图26(续)

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
				DRB1*15:01~DRB5*01:01~DQA1*01:02~DQB1*06:02	
帕金森病			DQB1*03:04 DQB1*06:02 DRB1* 15:01 DRB5*01 (例如DRB5*01:01)	DRB1*15:01~DQB1*03:04~DRB5*01:01~	α-突触核蛋白，包括具有以下α-突触核蛋白肽的9、10或更多个氨基酸的肽： GKTKEGVLYVGSKTK (SEQ ID NO:157); KTKEGVLYVGSKTKE (SEQ ID NO:158); MPVDPDNEAYEMPSE (SEQ ID NO:159); DNEAYEMPSEEGYQD (SEQ ID NO:162); EMPSEEGYQDYEPE (SEQ ID NO:163);和 SEEGYQDYEPEA (SEQ ID NO:164)，其中"S"表示磷酸丝氨酸
天疱疮(例如寻常型天疱疮和落叶型天疱疮)	DR4 DR14	DQA1*01:04	DQB1*03:01 DQB1*05:03 DRB1*04 (例如*0406) DRB1*14 (例如*14:01、*14:05、*14:06) DRB1*04:02	DRB1*1405–DQA1*0104–DQB1*0503	寻常型天疱疮免疫原- 桥粒芯糖蛋白(Dsg) 3和较小程度的Dsg 1肽; 落叶型天疱疮免疫原-Dsg1; 大疱性类天疱疮免疫原- 半桥粒肽，包括BP230抗原、BPAG1a (或BPAG1n)和BPAG1b
肌炎/多发性肌炎皮肌炎		DQA1*05:01	DQB1*02:01 DRB1*03 DRB1*03:01	祖源单倍型(AH) 8.1 (HLA A1-B8-DR3-DQ2)	组氨酰tRNA合成酶(抗Jo-1)

图26(续)

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
类风湿性关节炎	DQ3	DQA1*01:01	DQB1*03(例如DQB1*03:01或DQB1*03:02)	DQA1*01:01~DQB1*05:01 DQA1*03~DQB1*04 DQA1*03~DQB1*03 DQA1*03~DQB1*03 DQA1*03~DQB1*04 DRA1*01:01~DRB1*01:01 DRA1*01:01~ DRB1*04:01 (DR4.1) DRB1*0401~DRB*0404	环瓜氨酸肽/关节抗原、α-烯醇化酶、组蛋白、肌动蛋白(胞质1和2(β/γ))、乳铁蛋白、过氧化氢酶含有排列在抗原结合槽周围的5个氨基酸的基序(SEQ ID NO:165)、QQRAA (SEQ ID NO:166)和KKRAA (SEQ ID NO:167)的II类HLA分子是相关的抗瓜氨酸蛋白抗体，“*”指示与这些抗体最相关的等位基因。共享RRRAA (SEQ ID NO:168)、QRRAA (SEQ ID NO:155)、RKRAA (SEQ ID NO:168)、RRRAA (SEQ ID NO:169)的II类HLA还与类风湿性关节炎有关
	DQ5	DQA1*01:04	DQB1*04		
	DQ3~DR4	DQA1*03	DQB1*05:01		
	DQ3~DR9		DRB1*01:01		
	DQ5~DR1	DQA1*03:01	DRB1*01:02		
	DQ5~DR10		*DRB1*04:01		
			*DRB1*04:04		
	DR1		*DRB1*04:05		
	DR4.1		*DRB1*04:08		
	DR4.4		DRB1*09:01		
			DRB1*10:01		
			DRB1*14:02		
硬皮症/系统性硬化症			DPB1*03:01 DPB1*09:01 DPB1*13:01 DPB1*35:01 DQB1*05:01 DRB1*01 DRB1*11		核抗原
干燥综合征	DR3	DQA1*05:01	DQB1*02:01		Ro (SSA)/La (SSB)核糖核蛋白(RNP)颗粒α-和β-胞衬蛋白、胰岛细胞
	DR8		DQB1*03:01		

图26(续)

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原 (免疫原性肽的来源)和评论
			DQB1*04:01 DQB1*06:01 DQB1*06:02 DRB1*03 DRB1*03:01 DRB1*04:05 DRB1*08:03 DRB1*11:01 DRB1*11:04 DRB3*01:01		自身抗原、聚(ADP)核糖聚合酶、核有丝分裂器(NuMA)、NOR-90、Ro60自身抗原、和p27抗原。
系统性红斑狼疮(SLE)	DR2 DR3 DR8 DR15	DQA1*01:02 DQA1*04:01	DRB1*03:01 DRB1*04:01 DRB1*08:01 DRB1*15:01 DQB1*04:02	DRB1*03:01~DQB1*02:01 DRB1*08:01~DQB1*04:02 DRB1*15:01~DQB1*06:02	核小体、α-肌动蛋白1和/或4、膜联蛋白AI、C1q/TNF相关蛋白、过氧化氢酶、防御素、dsDNA/染色质、组蛋白、转酮酶、hCAP18/LL37(LL37是人组织蛋白酶抗菌蛋白18的37个C末端肽)
血小板减少性紫癜	DR11-DQ3 或 DR15-DQ6				ADAMTSl3(一种具有1型血小板反应蛋白基序的解整合素和金属蛋白酶,成员13)或冯维勒布兰德因子裂解蛋白酶(VWFCP)
溃疡性结肠炎			DRB1*01:03 DRB1*15:02		
血管炎	DR4、DR13	DQA1*03:02	DQA1*03:02、		蛋白酶3、溶菌酶C、乳铁蛋白、白细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶G、天青杀素

图26(续)

自身免疫性疾病	重要血清群/单倍型	与自身免疫性疾病相关的α链等位基因	与自身免疫性疾病相关的β链等位基因	与自身免疫性疾病相关的示例性单倍型和双倍型	示例性免疫原(免疫原性肽的来源)和评论
			DQB1*05:03		
白癜风	DR1	DQA1*03:02	DQB1*03:01	DRB1A*04~(DQA1*0302)~DQB1*0301	SOX9、SOX10、前黑素体蛋白、酪氨酸酶、TYRP1(酪氨酸相关蛋白1)、D-多巴色素互变异构酶、
	DR3		DQB1*03:03		
	DR4		DQB1*05:03		
	DQw3		DRB1*03		
	DR4		DRB1*04		
	DR6		DRB1*07		
			DRB4*01:01		

图26(续)

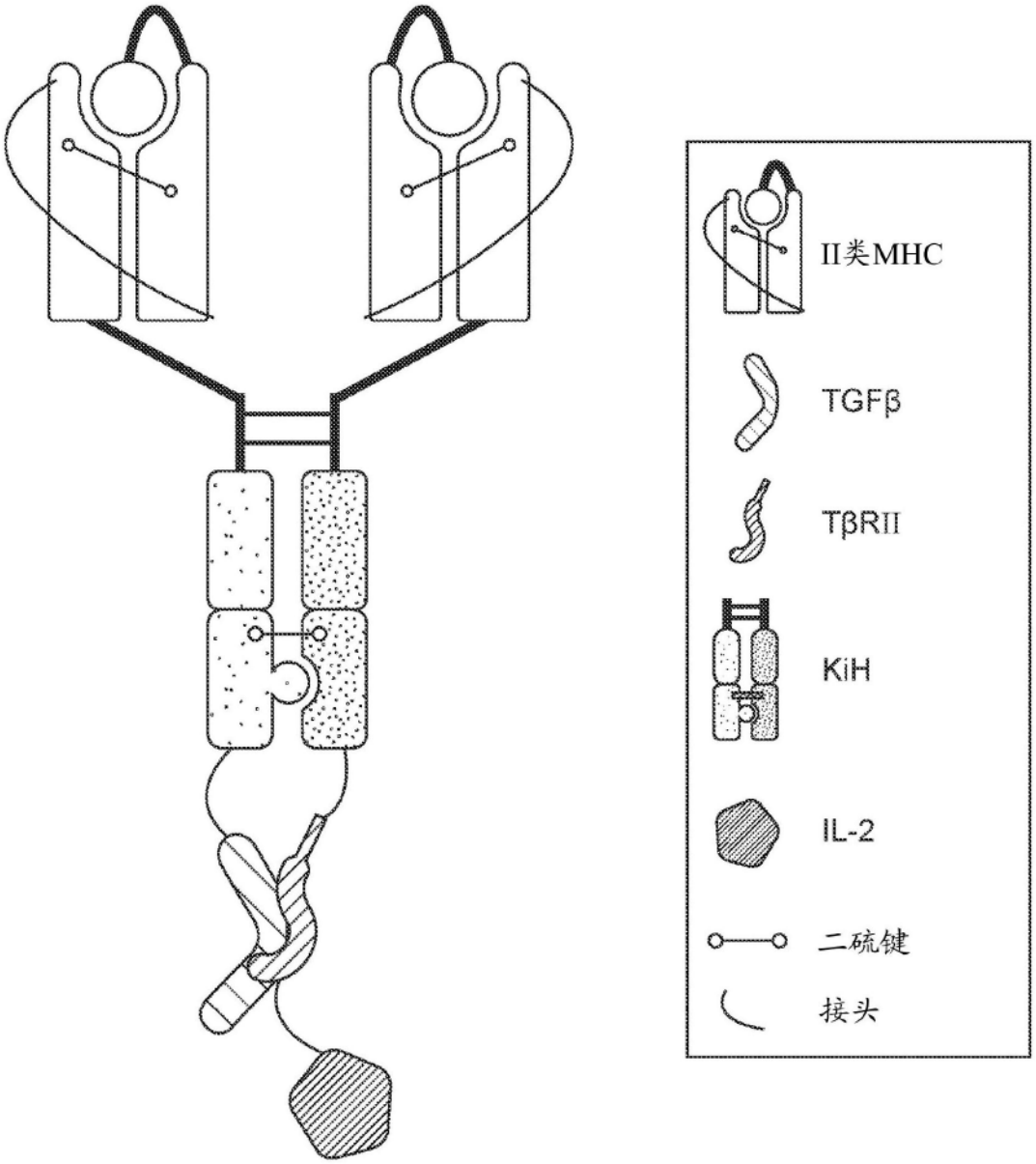


图27

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRCRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVG
EYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQ
PLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVY
TCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQ
AEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIM
TKRSNYTCITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLP
REDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTC*
PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
*ALHNHYTQKSLSLSPG***GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*ALDTNYCFRNLEENCCVRPLYI**
DFRQDLGWKWVHEPKGYYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPSCVPQDLEPL
TILYYVGRTPKVEQLSNMVVKSCKCS (SEQ ID NO:170)

(X_n) –自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175)–粗体
DRB1*0401 (P5C) --下划线
DRA1 –双下划线
IgG Fc (LALA) KiH A链(S354C; T366W) - 斜体
TGF-β-3 (C77S) - 粗体和斜体

图28A

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRCRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVG
EYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQ
PLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVY
TCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQ
AEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIM
TKRSNYTCITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLP
REDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTC*
PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
*ALHNHYTQKSLSLSPG***GGGGSGGGGSGGGGS*****QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQ***
EVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSAECND
NIIFSEEYNTSNPD**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS***APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYK*
NPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO:176)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175)– 粗体
DRB1*0401 (P5C) -- 下划线
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH B链(Y349C、T366S、L368A、Y407V) - 斜体
TBRII (Δ25; D118A) - 粗体和斜体
IL-2 (H16A; F42A) – 斜体和下划线

图28B

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRCRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVG
EYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQ
PLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVY
TCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQ
AEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIM
TKRSNYTCITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLP
REDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTC*
PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
*ALHNHYTQKSLSLSPG***GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*ALDTNYCFRNLEENCCVRPLYI*
DFRQDLGWKWVHEPKGYYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPSCVPQDLEPL
TILYYVGRTPKVEQLSNMVVKSCKCS (SEQ ID NO:170)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175)–粗体
DRB1*0401 (P5C) -- 下划线
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH A链(S354C; T366W) - 斜体
TGF-β-3 (C77S) - 粗体和斜体

图29A

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRCRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVG
EYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQ
PLQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVY
TCQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQ
AEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIM
TKRSNYTCITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLP
REDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTC*
PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
*ALHNHYTQKSLSLSPG**GGGGSGGGGSGGGGS**QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQ*
EVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSAECND
NIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO:177)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) –粗体
DRB1*0401 (P5C) -- 下划线
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH B链(Y349C、T366S、L368A、Y407V) - 斜体
TBRII (Δ25; D118A) - 粗体和斜体

图29B

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGE
YRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQP
LQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYT
CQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQAEFYLNP
DQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT
PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFR
KFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTCPPCPAPE*
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
*QKSLSLSPG***GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*ALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDL***
GWKWVHEPKGYYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPSCVPQDLEPLTILYYVG
RTPKVEQLSNMVVKSCKCS (SEQ ID NO:260)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)4 (SEQ ID NO:171)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) – 粗体
DRB1*0401 – 下划线
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH A链(T366W) - 斜体
TGF-β-3 (C77S) - 粗体和斜体

图30A

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGE
YRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQP
LQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYT
CQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQAEFYLNP
DQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT
PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFR
KFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTCPPCPAPE*
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
*QKSLSLSPG***GGGGSGGGGSGGGGS*QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVW**
RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSAECNDNIIFSEEY
NTSNPD (SEQ ID NO:261)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)4 (SEQ ID NO:171)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) – 粗体
DRB1*0401 – 下划线
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH B链(T366S、L368A、Y407V) - 斜体
TBRII (Δ25; D118A) - 粗体和斜体

图30B

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGE
YRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQP
LQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYT
CQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQAEFYLNP
DQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT
PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFR
KFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTCPPCPAPE*
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
*QKSLSLSPG***GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS***ALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDL*
GWKWVHEPKGYYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPSCVPQDLEPLTILYYVG
RTPKVEQLSNMVVKSCKCS (SEQ ID NO:260)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)4 (SEQ ID NO:171)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) – 粗体
DRB1*0401 – 下划线
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH A链(T366W) - 斜体
TGF-β-3 (C77S) - 粗体和斜体

图31A

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGE
YRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQP
LQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYT
CQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQAEFYLNP
DQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT
PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFR
KFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTCPPCPAPE*
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
*QKSLSLSPG**GGGGSGGGGSGGGGS**QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVW*
RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSAECNDNIIFSEEY
***NTSNPD**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM
LTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO:262)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)4 (SEQ ID NO:171)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) –粗体
DRB1*0401 – 下划线
DRA1 –双下划线
IgG Fc (LALA) KiHB链(T366S、L368A、Y407V) - 斜体
TBRII (Δ25; D118A) - 粗体和斜体
IL-2 (H16A; F42A) –斜体和下划线

图31B

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGE
YRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQP
LQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQT**F**VMLETVPRSGEVYT
CQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQAEFYLNP
DQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT
PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFR
KFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTCPPCPAPE*
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
*QKSLSLSPG**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**ALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDL*
GWKWVHEPKGYYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPSCVPQDLEPLTILYYVG
RTPKVEQLSNMVVKSCKCS (SEQ ID NO:263)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)4 (SEQ ID NO:171)、(GGGGS)5 (SEQ ID NO:161)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) – 粗体
DRB1*0401 (L158F) – 下划线(L158F取代为粗体)
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH A链(T366W) - 斜体
TGF-β-3 (C77S) - 粗体和斜体

图32A

X_n**GGGGSGGGGSGGGGS**GDTRPRFLEQVKHECHFFNGTERVRFLDRYFYHQEEYVRFDSDVGE
YRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQKRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVYPEVTVYPAKTQP
LQHHNLLVCSVNGFYPASIEVRWFRNGQEEKTGVVSTGLIQNGDWTFQTFVMLETVPRSGEVYT
CQVEHPSLTSPLTVEWRARSESAQSKM**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**IKEEHVIIQAEFYLNP
DQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYT
PITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFR
KFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPET**GGSAAAGG***DKTHTCPPCPAPE*
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
*QKSLSLSPG**GGGGSGGGGSGGGGS**QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVW*
RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSAECNDNIIFSEEY
***NTSNPD**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM
LTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO:264)

(X_n) – 自身免疫性疾病相关肽
接头 - (GGGGS)3 (SEQ ID NO:160)、(GGGGS)4 (SEQ ID NO:171)和GGSAAAGG (SEQ ID NO:175) –粗体
DRB1*0401 (L158F) – 下划线(L158F取代为粗体)
DRA1 – 双下划线
IgG Fc (LALA) KiH B链(T366S、L368A、Y407V) - 斜体
TBRII (Δ25; D118A) - 粗体和斜体
IL-2 (H16A; F42A) – 斜体和下划线

图32B