



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108350048 B

(45) 授权公告日 2024. 02. 09

(21) 申请号 201680057835.8

(22) 申请日 2016.08.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108350048 A

(43) 申请公布日 2018.07.31

(30) 优先权数据
62/202,772 2015.08.07 US
62/202,775 2015.08.07 US
62/202,779 2015.08.07 US
62/265,887 2015.12.10 US
62/276,801 2016.01.08 US
62/276,796 2016.01.08 US
62/346,414 2016.06.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.03

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/045914 2016.08.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/027422 EN 2017.02.16

(73) 专利权人 ALX肿瘤生物技术公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·庞斯 L·德明 C·古德曼
B·J·希姆 S·E·考德 万虹
T·C·C·郭

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2013109752 A1, 2013.07.25
US 2011237498 A1, 2011.09.29
US 2009068195 A1, 2009.03.12
US 2014161800 A1, 2014.06.12
US 2012189625 A1, 2012.07.26
WO 2010070047 A1, 2010.06.24
WO 2015057834 A1, 2015.04.23

审查员 刘婷

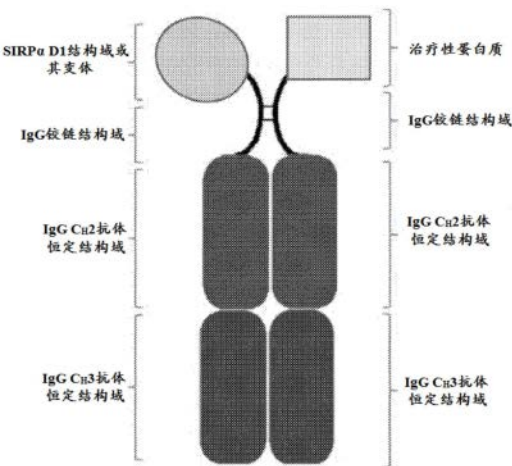
权利要求书2页 说明书118页
序列表292页 附图22页

(54) 发明名称
具有SIRP- α 结构域或其变体的构建体

(57) 摘要

本公开以信号调控蛋白 α (SIRP- α) 多肽和构建体为特征,所述信号调控蛋白 α (SIRP- α) 多肽和构建体适用于例如靶向细胞(例如癌细胞或免疫系统的细胞)、增加靶细胞的吞噬、消除诸如调控性T细胞等免疫细胞、杀灭癌细胞、治疗受试者的疾病(例如癌症)或其任何组合。所述 SIRP- α 构建体包括以比野生型SIRP- α 更高的亲和力结合CD47的高亲和力SIRP- α D1结构域或其变体。所述SIRP- α 多肽或构建体包括融合至Fc结构域单体、人血清白蛋白(HSA)、结合白蛋白的肽或聚乙二醇(PEG)聚合物的SIRP- α D1变体。本文所提供的组合物包括(i) 包括信号调控蛋白

α (SIRP- α) D1变体的多肽以及(ii) 抗体。



1. SEQ ID NO:104,113和136中任一个所示的多肽。
2. 一种由两个拷贝的权利要求1所述的多肽组成的二聚体。
3. 一种编码权利要求1所述的多肽的核酸。
4. 一种包含权利要求3所述的核酸的载体。
5. 一种包含权利要求3所述的核酸的宿主细胞。
6. 一种生产多肽的方法,其包括在适宜条件下培养权利要求5所述的宿主细胞以导致表达所述多肽,和回收所述多肽。
7. 一种药物组合物,其包含权利要求1所述的多肽和药学上可接受的载体。
8. 权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗受试者中的癌症的药物中的用途。
9. 权利要求8所述的用途,其中所述癌症是实体瘤癌症或者血液学癌症。
10. 权利要求9所述的用途,其中所述实体瘤癌症是膀胱癌、胰腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肺癌、支气管癌、肝癌、卵巢癌、结直肠癌、胃癌、胆囊癌、胃肠道基质瘤癌症、甲状腺癌、头颈癌、口咽癌、食道癌、黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌、默克尔细胞癌、病毒诱导的癌症、成神经细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤、神经胶质瘤或脑肿瘤。
11. 权利要求10所述的用途,其中所述肾癌是肾细胞癌或肾盂癌。
12. 权利要求9所述的用途,其中所述血液癌症是多发性骨髓瘤。
13. 权利要求9所述的用途,其中所述血液癌症是白血病或淋巴瘤。
14. 权利要求13所述的用途,其中所述白血病是急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病或急性成淋巴细胞性白血病。
15. 权利要求13所述的用途,其中所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤。
16. 权利要求9-15中任一项所述的用途,其中所述药物配置成与治疗性抗体一并施用。
17. 权利要求16所述的用途,其中所述治疗性抗体结合4-1BB,5T4,ALK1,ANG-2,B7-H3,B7-H4,c-Met,CA6,CCR4,CD123,CD19,CD20,CD22,CD27,EpCAM,CD30,CD32b,CD33,CD37,CD38,CD40,CD52,CD70,CD74,CD79b,CD98,CEA,CEACAM5,CLDN18.2,CLDN6,CS1,CTLA-4,CXCR4,DLL-4,EGFR,EGP-1,ENPP3,EphA3,ETBR,FGFR2,纤连蛋白,FR- α ,卷曲受体,GCC,GD2,磷脂酰肌醇聚糖-3,GPNMB,HER2,HER3,HLA-DR,ICAM-1,IGF-1R,IL-3R,LIV-1,间皮素,MUC16,MUC1,NaPi2b,粘连蛋白-4,Notch 2,Notch 1,OX-40,PD-1,PD-L1,PD-L2,PDGFR- α ,PS,PSMA,SLTRK6,STEAP1,TEM1,VEGFR,CD25,DKK-1或CSF-1R。
18. 权利要求16所述的用途,其中所述治疗性抗体是西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗、派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、MEDI0680、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MEDI6383、MEDI6469、RG7888、伊匹单抗、曲美木单抗、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、enoblituzumab、凡地吐单抗、万利鲁单抗、莫加珠单抗、SAR650984、达雷木单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-艾美坦辛、帕妥珠单抗、埃罗妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、RG7155、FPA008、帕尼单抗或本妥昔单抗-维度汀。
19. 一种药物组合物,其包含权利要求2所述的二聚体和药学上可接受的载体。
20. 权利要求19所述的药物组合物在制备用于治疗受试者的癌症的药物中的用途。
21. 权利要求20所述的用途,其中所述癌症是实体瘤癌症或血液学癌症。
22. 权利要求21所述的用途,其中所述实体瘤癌症是膀胱癌、胰腺癌、宫颈癌、子宫内膜

癌、肺癌、支气管癌、肝癌、卵巢癌、结直肠癌、胃癌、胆囊癌、胃肠道基质瘤癌症、甲状腺癌、头颈癌、口咽癌、食道癌、黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌、默克尔细胞癌、病毒诱导的癌症、成神经细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤、神经胶质瘤或脑肿瘤。

23. 权利要求22所述的用途,其中所述肾癌是肾细胞癌或肾盂癌。

24. 权利要求21所述的用途,其中所述血液癌症是多发性骨髓瘤。

25. 权利要求21所述的用途,其中所述血液学癌症是白血病或淋巴瘤。

26. 权利要求25所述的用途,其中所述白血病是急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病或急性成淋巴细胞性白血病。

27. 权利要求25所述的用途,其中所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤。

28. 权利要求21-27中任一项所述的用途,其中所述药物配置成与治疗性抗体一起施用。

29. 权利要求28所述的用途,其中所述治疗性抗体结合4-1BB,5T4,ALK1,ANG-2,B7-H3,B7-H4,c-Met,CA6,CCR4,CD123,

CD19,CD20,CD22,CD27,EpCAM,CD30,CD32b,CD33,CD37,CD38,CD40,CD52,CD70,CD74,CD79b,CD98,CEA,

CEACAM5,CLDN18.2,CLDN6,CS1,CTLA-4,CXCR4,DLL-4,EGFR,EGP-1,ENPP3,EphA3,ETBR,FGFR2,纤连蛋白,FR- α ,卷曲受体,GCC,GD2,磷脂酰肌醇聚糖-3,GPNMB,HER2,HER3,

HLA-DR,ICAM-1,IGF-1R,IL-3R,LIV-1,间皮素,MUC16,MUC1,NaPi2b,粘连蛋白-4,Notch 2,Notch 1,OX-40,PD-1,PD-L1,PD-L2,PDGFR- α ,PS,PSMA,SLTRK6,STEAP1,TEM1,VEGFR,CD25,DKK-1或CSF-1R。

30. 根据权利要求28所述的用途,其中所述治疗性抗体是西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗、派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、MEDI0680、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MEDI6383、MEDI6469、RG7888、伊匹单抗、曲美木单抗、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、enoblituzumab、凡地吐单抗、万利鲁单抗、莫加珠单抗、SAR650984、达雷木单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-艾美坦辛、帕妥珠单抗、埃罗妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、RG7155、FPA008、帕尼单抗或本妥昔单抗-维度汀。

具有SIRP- α 结构域或其变体的构建体

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2015年8月7日提交的美国临时专利申请号 62/202,772;2015年8月7日提交的美国临时专利申请号62/202,775; 2015年8月7日提交的美国临时专利申请号62/202,779;2016年1 月8日提交的美国临时专利申请号62/276,801;2015年12月10日提交的美国临时专利申请号62/265,887;2016年1月8日提交的美国临时专利申请号62/276,796; 以及2016年6月6日提交的美国临时专利申请号62/346,414的权益,这些申请各自以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 发明概述

[0004] 在某些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含:包含SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。在一些实施方案中,野生型SIRP- α D1结构域具有根据SEQ ID NO:1-10 中任一个的序列。在一些实施方案中,SIRP- α D1结构域相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处包含一至九个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列:EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLR CTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉ITPADAGTYXCX₁₀KFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS (SEQ ID NO: 49),其中X₁为V、L或I;X₂为A、I、V或L;X₃为I、F、S或T;X₄为E、V或L;X₅为K或R;X₆为E或Q;X₇为H、P或R;X₈为L、T、S或G;X₉为A;并且X₁₀为V或I;并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO: 1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列:EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWF RGA GPRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉X₁₀X₁₁X₁₂ADAGTYXCX₁₃KFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS (SEQ ID NO:218),其中X₁为V、L或I;X₂为A、V、L或I;X₃为I、S、T或F;X₄为E、L或V;X₅为K或R;X₆为E或Q;X₇为H、R或P;X₈为S、G、L或T;X₉为任何氨基酸;X₁₀为任何氨基酸;X₁₁为任何氨基酸;X₁₂为任何氨基酸;并且X₁₃为V或I;并且其中 SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。在一些实施方案中,X₉为A。在一些实施方案中,X₉为N。在一些实施方案中,X₁₀为I。在一些实施方案中,X₉为N并且X₁₀为P。在一些实施方案中,X₉为N并且X₁₁为不是S、T或C的任何氨基酸。在一些实施方案中,X₁₁为T。在一些实施方案中,X₁₁为不是T的氨基酸。在一些实施方案中,X₁₂为P。在一些实施方案中,X₉为N并且X₁₂为不是P的任何氨基酸。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列:EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGP GRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉ITX₁₀AD AGTYXCX₁₁KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 219),其中X₁为V、L或I;X₂为A、V、L或I;X₃为I、S、T或 F;X₄为E、L或V;X₅为K或R;X₆为E或Q;X₇为H、R或P; X₈为S、G、L或T;X₉为N;X₁₀为不是P的任何氨基酸;并且X₁₁为V或I;并且其中

SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列:EEELQX₁IQP DKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQX₄EGX₅FPRVTTVSDX₆TKRNNMDFSIRIGX₇ITPADAGTYTCVKFRKG SPDDVEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:52),其中X₁为V、L或I;X₂为A、I或L;X₃为I、T、S或F;X₄为K或R;X₅为H、P或R;X₆为L、T或G;并且X₇为A;并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。在一些实施方案中,X₁为V或I,X₂为A 或I,X₃为I或F,X₄为K或R,X₅为H或P,X₆为L或T,并且X₇为A。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少三个氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少四个氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少五个氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少六个氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少七个氨基酸取代。在一些实施方案中,X₁为I。在一些实施方案中,X₂为I。在一些实施方案中,X₃为F。在一些实施方案中,X₄为R。在一些实施方案中,X₅为P。在一些实施方案中,X₆为T。在一些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅以及X₆中的每一个不是野生型氨基酸。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:81-85中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列:EEELQX₁I QPKSVSVAAGESAILHCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPARELIYNQ X₄EG X₅FPRVTTVSEX₆TKRENMDFSISISX₇ITPADAGTYTCVKFR KGSPDTEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:212),其中X₁为 V、L或I;X₂为V、I或L;X₃为I、T、S或F;X₄为K或R;X₅为H、P或R;X₆为S、T或G;并且X₇为A;并且其中SIRP- α D1 变体相对于具有SEQ ID NO:2的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。在一些实施方案中,多肽以小于约 5×10^{-9} M的K_D结合于人CD47。在一些实施方案中,多肽还包含与多肽的N端或C端键联的Fc结构域单体,其中Fc结构域单体为人IgG1、IgG2或IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域单体相对于野生型人IgG1、IgG2或IgG4Fc区包含至少一个突变。在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:137中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,Fc结构域单体包含(a)相对于野生型人IgG1的以下氨基酸取代中的一个:T366W、T366S、L368A、Y407V、T366Y、T394W、F405W、Y349T、Y349E、Y349V、L351T、L351H、L351N、L351K、P353S、S354D、D356K、D356R、D356S、E357K、E357R、E357Q、S364A、T366E、L368T、L368Y、L368E、K370E、K370D、K370Q、K392E、K392D、T394N、P395N、P396T、V397T、V397Q、L398T、D399K、D399R、D399N、F405T、F405H、F405R、Y407T、Y407H、Y407I、K409E、K409D、K409T或K409I;或(b)(i)相对于人IgG1Fc区的N297A突变;(ii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L235A以及G237A突变;(iii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L235A、G237A以及N297A突变;(iv)相对于人IgG2Fc区的N297A突变;(v)相对于人IgG2Fc区的A330S和 P331S突变;(vi)相对于人IgG2Fc区的A330S、P331S以及N297A 突变;(vii)相对于人IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A以及de1G236突变;或(viii)相对于人IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A、de1G236以及N297A突变。在一些实施方案中,Fc结构域单体包含(a)相对于野生型人IgG1的以下氨基酸取代中的一个:T366W、T366S、L368A、Y407V、T366Y、T394W、F405W、Y349 T、Y349E、Y349V、L351T、L351H、

L351N、L351K、P353S、S35 4D、D356K、D356R、D356S、E357K、E357R、E357Q、S364A、T 366E、L368T、L368Y、L368E、K370E、K370D、K370Q、K392E、K392D、T394N、P395N、P396T、V397T、V397Q、L398T、D399K、D399R、D399N、F405T、F405H、F405R、Y407T、Y407H、Y407I、K409E、K409D、K409T或K409I；并且(b)Fc结构域单体还包含(i)相对于人IgG1Fc区的N297A突变；(ii)相对于人IgG1Fc区的L23 4A、L235A以及G237A突变；(iii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L 235A、G237A以及N297A突变；(iv)相对于人IgG2Fc区的N297A 突变；(v)相对于人IgG2Fc区的A330S和P331S突变；(vi)相对于人 IgG2Fc区的A330S、P331S以及N297A突变；(vii)相对于人IgG4 Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A以及de1G236突变；或(viii)相对于人IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A、de1G236以及N297A突变。在一些实施方案中，所述多肽在吞噬作用测定中与具有野生型人IgG Fc区的多肽相比展现吞噬减少。在一些实施方案中，Fc结构域单体与包含第二Fc结构域单体的第二多肽键联以形成 Fc结构域二聚体。在一些实施方案中，第二Fc结构域单体与另一多肽键联。在一些实施方案中，另一多肽包含抗体可变结构域。在一些实施方案中，抗体可变结构域靶向在细胞上表达的抗原。在一些实施方案中，细胞为癌细胞。在一些实施方案中，抗体可变结构域靶向在免疫细胞调控中所涉及的细胞表面蛋白。在一些实施方案中，另一多肽包括治疗性蛋白质。在一些实施方案中，治疗性蛋白质为细胞因子、白细胞介素、抗原、类固醇、抗炎剂或免疫调节剂。在一些实施方案中，另一多肽包含SIRP- α D1变体。在一些实施方案中，多肽还包含人血清白蛋白(HSA)(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中，HS A相对于SEQ ID NO:12包含C34S或K573P氨基酸取代。在一些实施方案中，多肽具有根据SEQ ID NO:152-159中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中，多肽还包含结合白蛋白的肽。在一些实施方案中，结合白蛋白的肽包含氨基酸序列DICLPWGCLW(SEQ ID NO:160)。在一些实施方案中，多肽还包含聚乙二醇(PEG)聚合物。在一些实施方案中，PEG聚合物连接至多肽中的半胱氨酸取代。

[0005] 在某些实施方案中，本文公开了包含以下各项的多肽：信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1变体，其中所述SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列：EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉C TX₁₀TSLX₁₁PVG PIQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMDFX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ ITX₂₅ADAGTYCYCX₂₆KX₂₇RKGSPDX₂₈X₂₉EX₃₀KSGAGTELSVRX₃₁KPS(SEQ ID NO:47)，其中X₁为E或G；X₂为L、I或V；X₃为V、L或I；X₄为S或F；X₅为L或S；X₆为S 或T；X₇为A或V；X₈为I或T；X₉为H、R或L；X₁₀为A、V、I 或L；X₁₁为I、T、S或F；X₁₂为A或G；X₁₃为E、V或L；X₁₄为 K或R；X₁₅为E或Q；X₁₆为H、P或R；X₁₇为D或E；X₁₈为S、L、T或G；X₁₉为K或R；X₂₀为E或N；X₂₁为S或P；X₂₂为S或 R；X₂₃为S或G；X₂₄为任何氨基酸；X₂₅为任何氨基酸；X₂₆为V或 I；X₂₇为F、L或V；X₂₈为D或不存在；X₂₉为T或V；X₃₀为F或 V；并且X₃₁为A或G；并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据S EQ ID NO:1至10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代；以及Fc变体，所述Fc变体包含具有两个Fc 结构域单体的Fc结构域二聚体，其中每个Fc结构域单体独立地为(i) 包含N297A突变的人IgG1Fc区；(ii) 包含L234A、L235A以及G23 7A突变的人IgG1Fc区；(iii) 包含L234A、L235A、G237A以及N2 97A突变的人IgG1Fc区；(iv) 包含N297A突变的人IgG2Fc区；(v) 包含A330S和P331S突变的人IgG2Fc区；(vi) 包含A330S、P331S 以及N297A突变的人IgG2Fc区；(vii) 包含S228P、E233P、F234V、L235A以及de1G236突变的人IgG4Fc区；或(viii) 包含S228P、E23 3P、F234V、L235A、de1G236以及N297A突变的人IgG4Fc区。在一些实施方案中，Fc结构域二聚体中的Fc结构域单体中的一个包含含有L234A、L235A、G237A以及N297A突变的

人IgG1Fc区。在一些实施方案中,多肽包含根据SEQ ID NO:98-104、107-113、116-122或135-137中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,IgG1或IgG2Fc变体与人IgG1或IgG2 Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与CD16a、CD32a、CD32 b、CD32c以及CD64Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,IgG4 Fc变体与人IgG4Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与CD16a 和CD32b Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,IgG1或IgG2Fc变体与人IgG1或IgG2Fc融合物的野生型型式相比展现消除或减少的与C1q的结合。在一些实施方案中,Fc变体以大于约 5×10^{-6} M的 K_D 结合于Fc γ 受体。

[0006] 在某些实施方案中,本文公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域单体中的至少一个为由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人 IgG1Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域单体中的至少一个为由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及 CD64Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc融合物的野生型型式相比展现消除或减少的与C1q的结合。在一些实施方案中,Fc结构域单体中的至少一个为包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc变体与野生型人IgG4Fc区相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体与其人IgG4Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与CD16a和CD32b Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体以大于约 5×10^{-6} M的 K_D 结合于Fc γ 受体。在一些实施方案中,多肽还包含结合CD47的多肽。在一些实施方案中,Fc 变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,结合CD47的多肽在啮齿动物和非人灵长类动物中不引起急性贫血。在一些实施方案中,结合CD47的多肽在人中不引起急性贫血。在一些实施方案中,结合CD47的多肽为信号调控蛋白 α (SIRP- α) 多肽或其片段。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包含SIRP- α D1变体,所述SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列: EE ELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGP GRX₄LIYNQX₅EGX₆FPRVTTVSDX₇TKRNNM DFSIRIGX₈ITPADAG TTYCX₉KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:51),其中X₁为V或I; X₂为A或I; X₃为I或F; X₄为E或V; X₅为K 或R; X₆为H或P; X₇为L或T; X₈为不是N的任何氨基酸;并且 X₉为V或I。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包含SIRP- α D1变体,其中X₁为V或I; X₂为A或I; X₃为I或F; X₄为E; X₅为K或R; X₆为H或P; X₇为L或T; X₈不为N;并且X₉为V。

[0007] 在某些实施方案中,本文公开了包含以下各项的多肽:信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,其中SIRP- α D1变体为非天然存在的高亲和力SIRP- α D1结构域,其中SIRP- α D1变体以比天然存在的D1结构域的亲和力大至少10倍的亲和力结合于人CD47;以及Fc结构域单体,其中Fc结构域单体与包含第二Fc结构域单体的第二多肽键联以形成Fc结构域,其中Fc结构域具有消除或降低的效应功能。在一些实施方案中,非天然存在的高亲和力SIRP- α D1结构域在残基80 处包含氨基酸突变。

[0008] 在某些实施方案中,本文公开了包含信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1 变体的多肽,其中SIRP- α D1变体以小于250nM的 K_D 结合来自第一物种的CD47;并且其中SIRP- α D1变体以小于250nM的 K_D 结合来自第二物种的CD47;并且来自第一物种的CD47的 K_D 与来自第二物种的CD47的 K_D 在彼此的100倍以内;其中第一物种和第二物种选自由以下各项组成的组:人、啮齿动物以及非人灵长类动物。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体结合来自至少3个不同物种的CD47。在一些实施方案中,非人灵长类动物为食蟹猴。

[0009] 在某些实施方案中,本文公开了包含以下各项的多肽:(a) 信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1结构域,所述SIRP- α D1结构域以小于250nM 的 K_D 结合人CD47;以及(b) Fc结构域单体,所述Fc结构域单体与 SIRP- α D1结构域的N端或C端键联,其中所述多肽在啮齿动物和非人灵长类动物中不引起急性贫血。在一些实施方案中,多肽为人 SIRP- α 的非天然存在的变体。在一些实施方案中,体内施用所述多肽在施用后第一周内使得血红蛋白减少不到50%。在一些实施方案中,在人中施用所述多肽在施用后第一周内使得血红蛋白减少不到 50%。在一些实施方案中,多肽还包含至少一个Fc变体,其中Fc变体选自(i) 由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1 Fc区;(ii) 由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii) 包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A 的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc变体为由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1Fc区。在一些实施方案中,Fc变体为由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区。在一些实施方案中,Fc变体为包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、 delG236以及N297A的人IgG4Fc区。

[0010] 在某些实施方案中,本文公开了治疗患有疾病或病症的个体的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所公开的多肽。在一些实施方案中,多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自由以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。在一些实施方案中,多肽包含信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1 变体,其中SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列: EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TS LX₁₁PVGPIQW FRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMD FX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTYXCX₂₆KX₂₇RKGSPDX₂₈X₂₉EX₃₀KSGA GTELSVRX₃₁KPS (SEQ ID NO: 47), 其中X₁为E或G;X₂为L、I 或V;X₃为V、L或I;X₄为S或F;X₅为L或S;X₆为S或T;X₇为A或V;X₈为I或T;X₉为H、R或L;X₁₀为A、V、I或L;X₁₁为I、T、S或F;X₁₂为A或G;X₁₃为E、V或L;X₁₄为K或R; X₁₅为E或Q;X₁₆为H、P或R;X₁₇为D或E;X₁₈为S、L、T或G; X₁₉为K或R;X₂₀为E或N;X₂₁为S或P;X₂₂为S或R;X₂₃为S 或G;X₂₄为任何氨基酸;X₂₅为任何氨基酸;X₂₆为V或I;X₂₇为F、L或V;X₂₈为D或不存在;X₂₉为T或V;X₃₀为F或V;并且X₃₁为A或G;并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1 至10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代;以及Fc变体,所述Fc变体包含具有两个Fc结构域单体的 Fc结构域二聚体,其中每个Fc结构域单体独立地为(i) 包含N297A突变的人IgG1Fc区;(ii) 包含L234A、L235A以及G237A突变的人IgG1 Fc区;(iii) 包含L234A、L235A、G237A以及N297A突变的人IgG1Fc 区;(iv) 包含N297A突变的人IgG2Fc区;(v) 包含A330S和P331S 突变的人IgG2Fc区;(vi) 包含A330S、P331S以及N297A突变的人 IgG2Fc区;(vii) 包含S228P、E233P、F234V、L235A以及delG236 突变的人IgG4Fc区;或(viii) 包含S228P、E233P、F234V、L235A、 delG236以及N297A突变的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,多

肽包含Fc变体,其中Fc变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、de1G236以及N297A的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,多肽包含信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,其中SIRP- α D1变体为非天然存在的高亲和力SIRP- α D1结构域,其中SIRP- α D1变体以比天然存在的D1结构域的亲和力大至少10倍的亲和力结合于人CD47;以及Fc结构域单体,其中Fc结构域单体与包含第二Fc结构域单体的第二多肽键联以形成Fc结构域,其中Fc结构域具有消除或降低的效应功能。在一些实施方案中,非天然存在的高亲和力SIRP- α D1结构域在残基80处包含氨基酸突变。在一些实施方案中,多肽包含信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,其中SIRP- α D1变体以小于250nM的 K_D 结合来自第一物种的CD47;并且其中SIRP- α D1变体以小于250nM的 K_D 结合来自第二物种的CD47;并且来自第一物种的CD47的 K_D 与来自第二物种的CD47的 K_D 在彼此的100倍以内;其中第一物种和第二物种选自由以下各项组成的组:人、啮齿动物以及非人灵长类动物。在一些实施方案中,多肽包含(a)信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1结构域,所述 α (SIRP- α) D1结构域以小于250nM的 K_D 结合人CD47;以及(b)Fc结构域单体,所述Fc结构域单体与SIRP- α D1结构域的N端或C端键联,其中所述多肽在啮齿动物和非人灵长类动物中不引起急性贫血。在一些实施方案中,疾病或病症为癌症、自体免疫疾病或炎症疾病。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症,并且所述癌症选自实体瘤癌症、血液学癌症、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、膀胱癌、胰腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肺癌、支气管癌、肝癌、卵巢癌、结肠和直肠癌、胃癌、胃部癌症、胆囊癌、胃肠道基质瘤癌症、甲状腺癌、头颈癌、口咽癌、食管癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、默克尔细胞癌瘤(Merkel cell carcinoma)、病毒诱导的癌症、成神经细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肾细胞癌、肾盂癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、神经胶质瘤、脑肿瘤以及癌瘤。在一些实施方案中,疾病或病症为自体免疫疾病或炎症疾病,并且自体免疫疾病或炎症疾病选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、脊柱关节病、系统性红斑狼疮、抗体介导的炎症或自体免疫疾病、移植物抗宿主病、败血症、糖尿病、银屑病、动脉粥样硬化、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、进行性系统性硬化症、硬皮病、急性冠状动脉综合征、缺血再灌注、克罗恩氏病(Crohn's Disease)、子宫内膜异位症、肾小球性肾炎、重症肌无力、特发性肺纤维化、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、血管炎以及炎症自体免疫性肌炎。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,方法还包括施用至少一种额外的药剂。在一些实施方案中,至少一种额外的药剂为抗体、肿瘤相关抗原或非抗体治疗剂。在一些实施方案中,施用至少两种额外的药剂。在一些实施方案中,至少两种额外的药剂包括两种抗体。在一些实施方案中,至少两种额外的药剂包括抗体和肿瘤相关抗原。在一些实施方案中,至少一种额外的药剂为抗体。在一些实施方案中,抗体为人IgG1同种型抗体。在一些实施方案中,抗体为人IgG2同种型抗体。在一些实施方案中,抗体为人IgG4同种型抗体。在一些实施方案中,抗体选自抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CS1抗体、抗CD38抗体、抗EGFR抗体、抗PD1抗体、抗OX40抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD274抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD137抗体、抗4-1BB抗体、抗B7-H3抗体、抗FZD7抗体、抗CD27抗体、抗CCR4

抗体、抗CD38抗体、抗CSF1R 抗体、抗CSF抗体、抗CD30抗体、抗BAFF抗体、抗VEGF抗体或抗VEGFR2抗体。在一些实施方案中,抗体选自抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CS1抗体、抗CD38抗体、抗PD-1 抗体、抗RANKL抗体或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,至少一种额外的药剂为至少一种抗体,并且所述抗体选自西妥昔单抗 (cetuximab)、耐昔妥珠单抗 (necitumumab)、派姆单抗 (pembrolizumab)、纳武单抗 (nivolumab)、匹地利珠单抗 (pidilizumab)、MEDI0680、MEDI6469、阿特殊单抗 (atezolizumab)、阿维鲁单抗 (avelumab)、度伐鲁单抗 (durvalumab)、MEDI6383、RG7888、伊匹单抗 (ipilimumab)、曲美木单抗 (tremelimumab)、乌瑞鲁单抗 (urelumab)、PF-05082566、enoblituzumab、凡地吐单抗 (vantictumab)、万利鲁单抗 (varlilumab)、莫加珠单抗 (mogamalizumab)、SAR650984、达雷木单抗 (daratumumab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、曲妥珠单抗-艾美坦辛 (trastuzumab emtansine)、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、埃罗妥珠单抗 (elotuzumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、奥法木单抗 (ofatumumab)、奥滨尤妥珠单抗 (obinutuzumab)、RG7155、FPA008、帕尼单抗 (panitumumab)、本妥昔单抗-维度汀 (brentuximab vedotin)、MSB0010718C、贝利木单抗 (belimumab)、贝伐珠单抗 (bevacizumab)、地诺单抗 (denosumab)、帕尼单抗、雷莫芦单抗 (ramucirumab)、耐昔妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗、阿特殊单抗、度伐鲁单抗、MEDI0680、匹地利珠单抗或BMS-93659。在一些实施方案中,抗体为曲妥珠单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为利妥昔单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为西妥昔单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为达雷木单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为贝利木单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为贝伐珠单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为地诺单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为帕尼单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为雷莫芦单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为耐昔妥珠单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为纳武单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为派姆单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为阿维鲁单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有

根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为阿特殊单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为度伐鲁单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为MEDI0680。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为匹地利珠单抗。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据 SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159 中任一个的序列。在一些实施方案中,抗体为BMS-93659。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列。在一些实施方案中,至少一种额外的药剂为肿瘤相关抗原,并且所述肿瘤相关抗原引发免疫反应。在一些实施方案中,至少一种额外的药剂为抗体,并且所述抗体靶向HLA/肽或MHC/肽复合物。在一些实施方案中,抗体靶向包含以下各项的HLA/肽或MHC/肽复合物:NY-ESO-1/LAGE1、SSX-2、MAGE家族(MAGE-A3)、gp100/pmel17、Melan-A/MART-1、gp75/TRP1、酪氨酸酶、TRP2、CEA、PSA、TAG-72、未成熟层粘连蛋白受体、MOK/RAGE-1、WT-1、Her2/neu、EphA3、SAP-1、BING-4、Ep-CAM、MUC1、PRAME、存活素、间皮素、BRCA1/2(突变的)、CDK4、CML66、MART-2、p53(突变的)、Ras(突变的)、 β -连环蛋白(突变的)、TGF- β RII(突变的)、HPV E6或E7。在一些实施方案中,抗体为ESK1、RL1B、Pr20或3.2G1。

[0011] 附图简述

[0012] 本发明的新颖特征在随附权利要求书中具体阐述。通过参考以下详细描述以及附图将获得对本发明的特征和优点的更好的理解,以下详细描述阐述了其中利用了本发明的原理的说明性实施方案,并且在附图中:

[0013] 图1为包括连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体的SIRP- α 构建体的说明,所述第一Fc结构域单体与第二Fc结构域单体形成Fc结构域;

[0014] 图2为包括连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体以及连接至第二Fc结构域单体的抗体可变结构域的SIRP- α 构建体的说明,其中第一Fc结构域单体与第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域;

[0015] 图3为包括连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体以及连接至第二Fc结构域单体的治疗性蛋白质的SIRP- α 构建体的说明,其中第一Fc结构域单体与第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域;

[0016] 图4A为包括连接至具有杆突变的第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体的SIRP- α 构建体的说明,所述第一Fc结构域单体与具有臼突变的第二Fc结构域单体形成Fc结构域;图4B为包括连接至具有臼突变的第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体的SIRP- α 构建体的说明,所述第一Fc结构域单体与具有杆突变的第二Fc结构域单体形成Fc结构域;

[0017] 图5A为包括连接至Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体的SIRP- α 构建体的说明;图5B为作为图5A中所说明的构建体的同二聚体的SIRP- α 构建体的说明;

[0018] 图6例示了包括SIRP- α D1结构域的单功能和双功能SIRP- α 构建体的SPR结合数据;

[0019] 图7例示了在不同浓度的SIRP- α 多肽构建体存在下人单核细胞源性巨噬细胞对

DLD-1-GFP-荧光素酶肿瘤细胞的吞噬作用；

[0020] 图8例示了在不同浓度的SIRP- α 多肽构建体存在下人单核细胞源性巨噬细胞对DLD-1-GFP-荧光素酶肿瘤细胞的吞噬作用；

[0021] 图9例示了在不同浓度的SIRP- α 多肽构建体存在下人单核细胞源性巨噬细胞对DLD-1-GFP-荧光素酶肿瘤细胞的吞噬作用；

[0022] 图10例示了SIRP- α 多肽在限定的时间段内的半衰期稳定性；

[0023] 图11例示了SIRP- α 多肽构建体的血凝测定数据；

[0024] 图12例示了用SIRP- α 多肽构建体和抗mPD-L1处理的小鼠同基因肿瘤模型的存活曲线；

[0025] 图13例示了用SIRP- α 多肽构建体与抗mPD-L1的组合处理的小鼠同基因肿瘤模型的肿瘤体积分析；

[0026] 图14例示了各种浓度的C1q补体与SIRP- α -Fc融合物的结合；

[0027] 图15例示了在不同浓度的SIRP- α 多肽构建体存在下人单核细胞源性巨噬细胞对MM1R细胞的吞噬作用；

[0028] 图16例示了在不同浓度的SIRP- α 多肽构建体存在下人单核细胞源性巨噬细胞对MM1R细胞的吞噬作用；

[0029] 图17例示了在不同浓度的SIRP- α 多肽构建体存在下人单核细胞源性巨噬细胞对N87细胞的吞噬作用；

[0030] 图18例示了具有P83V突变的SIRP- α D1变体的分子量分析；

[0031] 图19A例示了在存在或不存在利妥昔单抗的情况下用各种 SIRP- α 构建体处理的NOD scid γ (NSG) 小鼠癌症模型中人 GFP-Luc-Raji淋巴瘤细胞的肿瘤生长；图19B例示了图19A中所描述的肿瘤的肿瘤体积的散点图；图19C例示了图19A中所描述的处理过的小鼠的血红蛋白值；并且

[0032] 图20例示了从用SIRP- α 野生型IgG1Fc构建体或SIRP- α IgG1 Fc变体构建体处理的小鼠取得的红血球计数。

[0033] 发明详述

[0034] 定义

[0035] 术语“约”或“大致”意指如由本领域普通技术人员所确定在特定值的可接受误差范围内,这将部分取决于如何测量或确定该值,即测量系统的局限性。举例来说,根据本领域的惯例,“约”可指在1个或多于1个标准偏差以内。或者,“约”可指给定值的高达20%、高达10%、高达5%或高达1%的范围。或者,特别是就生物系统或方法来说,该术语可指在值的一个数量级以内,优选在5倍以内,并且更优选在2倍以内。在申请和权利要求书中描述特定值的情况下,除非另有说明,否则应当假设术语“约”意指在特定值的可接受误差范围内。

[0036] 本文中所述的术语仅用于描述特定情况的目的,而不旨在为限制性的。除非上下文明确地指出,否则如本文中所用,单数形式“一个”、“一种”以及“所述”意在同样包括复数形式。此外,就在详细描述或权利要求书中使用术语“包括(including)”、“包括(includes)”、“具有(having)”、“具有(has)”、“带有”或其变化型式而言,此类术语旨在以类似方式包括术语“包含(comprising)”。

[0037] 如本文所用,术语“抗体”是指完整抗体;抗体片段,前提条件是它们展现所需的生

物活性(例如表位结合);单克隆抗体;多克隆抗体;单特异性抗体;多特异性抗体(例如双特异性抗体);以及抗体样蛋白质。

[0038] 如本文所用,术语“抗体可变结构域”是指抗体的轻链和重链中包括互补决定区(CDR,例如CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2以及CDR H3)和构架区(FR)的氨基酸序列的部分。

[0039] 如本文所用,术语“接头”是指两个元件(例如蛋白质结构域)之间的键联。在一些实施方案中,接头可为共价键或间隔区。术语“间隔区”是指存在于两个多肽或多肽结构域之间以在两个多肽或多肽结构域之间提供空间或柔性(或空间与柔性)的部分(例如聚乙二醇(PEG)聚合物)或氨基酸序列(例如1-200个氨基酸的序列)。在一些实施方案中,氨基酸间隔区为多肽的一级序列的一部分(例如经由多肽骨架连接至间隔的多肽或多肽结构域)。

[0040] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指多肽或含有本文所描述的多肽(例如具有SIRP- α D1结构域或其变体的多肽)的药物组合物在治疗患有诸如癌症(例如实体瘤或血液学癌症)等疾病的患者时足以并且有效实现所需治疗作用的量。在一些实施方案中,多肽的治疗有效量将避免不利的副作用。

[0041] 如本文所用,术语“药物组合物”是指包括活性成分以及赋形剂或稀释剂(或赋形剂与稀释剂两者)并且使得能够通过合适的施用方法施用活性成分的医药或药物制剂。在一些实施方案中,本文所公开的药物组合物包括与多肽相容的药理学上可接受的组分。在一些实施方案中,药物组合物呈用于口服施用的片剂或胶囊形式,或呈用于例如通过注射进行静脉内或皮下施用的水溶液形式。

[0042] 如本文中所用,术语“受试者”、“个体”以及“患者”可互换地用于指脊椎动物,例如哺乳动物。哺乳动物包括但不限于鼠类、类人猿、人、农场动物、运动动物以及宠物。还涵盖组织、细胞以及它们在体内获得或在体外培养的生物实体的后代。这些术语都不需要医疗专业人员的监督。

[0043] 如本文所用,术语“亲和力”或“结合亲和力”是指两个分子之间的结合相互作用的强度。通常,结合亲和力是指分子与其结合配偶体(诸如高亲和力SIRP- α D1变体和CD47)之间的非共价相互作用的总和强度。除非另有指示,否则结合亲和力是指固有结合亲和力,它反映结合对成员之间的1:1相互作用。两个分子之间的结合亲和力通常由解离常数(K_D)或缔合常数(K_A)来描述。对彼此具有低结合亲和力的两个分子通常缓慢结合,倾向于容易解离,并且展现大的 K_D 。对彼此具有高结合亲和力的两个分子通常容易结合,倾向于保持结合更久,并且展现小的 K_D 。在一些实施方案中,使用已知方法和技术(例如表面等离子体共振(SPR))来测定两个相互作用的分子的 K_D 。可以 $k_{\text{解离}}/k_{\text{缔合}}$ 的比率的形式来计算 K_D 。

[0044] 如本文所用,术语“小于……的 K_D ”是指相对于所叙述的 K_D 值在数值上更小的 K_D 值以及增加的结合亲和力。如本文所用,术语“大于……的 K_D ”是指相对于所叙述的 K_D 值在数值上更大的 K_D 值以及降低的结合亲和力。

[0045] 如本文所用,术语“急性贫血”是指在施用化合物或治疗后的头五天内红血球量或血红蛋白降低30%。

[0046] I. 信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1结构域和其变体

[0047] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处

具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0048] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0049] 信号调控蛋白 α (“SIRP- α ”或“SIRP- α ”)为一种属于Ig超家族的跨膜糖蛋白,其广泛表达于骨髓细胞的膜上。SIRP- α 与CD47(一种在体内许多细胞类型上广泛表达的蛋白质)相互作用。SIRP- α 与CD47 的相互作用防止可以其他方式被免疫系统识别的“自体”细胞的吞噬。已观测到肿瘤细胞上的高CD47表达可在急性骨髓性白血病和若干实体瘤癌症中作为存活的负性预后因子而起作用。

[0050] 天然SIRP- α 包含3个高度同源的免疫球蛋白(Ig)-样胞外结构域—D1、D2以及D3。SIRP- α D1结构域(“D1结构域”)是指SIRP- α 的膜远端胞外结构域并且介导SIRP- α 与CD47的结合。如本文所用,术语“SIRP- α 多肽”是指能够结合于CD47的任何SIRP- α 多肽或其片段。存在至少十种野生型人SIRP- α 的变体。表1示出了十种天然存在的野生型人SIRP- α D1结构域变体的D1结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:1-10)。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包含SIRP- α D1结构域。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包含野生型D1结构域,诸如SEQ ID NO:1-10中所提供的那些野生型D1结构域。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包括野生型人SIRP- α 的D2或D3结构域(或D2 与D3结构域两者)(表3)。

[0051] 表1.野生型SIRP- α D1结构域的序列

SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
[0052] 1	野生型 D1 结构域变体 1	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQ WFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTNRNN MDFSIRIGNITPADAGTYCYCVKFRKGGSPDDVEFKSG AGTELSVRKPS
2	野生型 D1 结构域变体 2	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQ WFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENM DFSISISNITPADAGTYCYCVKFRKGGSPDTEFKSGAGT ELSVRAKPS

[0053]

3	野生型 D1 结构域变 体 3	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILLCTVTSLIPVGPIQ WFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENM DFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDTEFKSGAGT ELSVRAKPS
4	野生型 D1 结构域变 体 4	EEGLQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTATSLIPVGPIQ WFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNN MDFSIRIGNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSG AGTELSVRAKPS
5	野生型 D1 结构域变 体 5	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQ WFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNN MDFSIRIGNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSG AGTELSVRAKPS
6	野生型 D1 结构域变 体 6	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQ WFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNN MDFPIRIGNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSG AGTELSVRAKPS
7	野生型 D1 结构域变 体 7	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQ WFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENM DFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDTEFKSGAGT ELSVRGKPS
8	野生型 D1 结构域变 体 8	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQ WFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENM DFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDTEFKSGAGT ELSVRAKPS
9	野生型 D1 结构域变 体 9	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQ WFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNN MDFSIRISNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSG AGTELSVRAKPS
10	野生型 D1 结构域变 体 10	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQ WFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENM DFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGGSPDTEFKSGAGT ELSVRAKPS
11	野生型 pan-D1 结 构域	EEX ₁ LQVIQPDKX ₂ VX ₃ VAAGEX ₄ AX ₅ LX ₆ CTX ₇ TSLIP VGPIQWFRGAGPX ₈ RELIYNQKEGHFPRVTTVSX ₉ X ₁ ₀ TKRX ₁₁ NMDFX ₁₂ IX ₁₃ IX ₁₄ NITPADAGTY YCVKFRK GSX ₁₅ X ₁₆ DX ₁₇ EFKSGAGTELSVRX ₁₈ KPS
	相对于 SEQ ID NO: 11 的 氨基酸取 代	X ₁ 为 E 或 G; X ₂ 为 S 或 F; X ₃ 为 L 或 S; X ₄ 为 T 或 S; X ₅ 为 T 或 I; X ₆ 为 R、H 或 L; X ₇ 为 A 或 V; X ₈ 为 G 或 A; X ₉ 为 D 或 E; X ₁₀ 为 L 或 S; X ₁₁ 为 N 或 E 或 D; X ₁₂ 为 S 或 P; X ₁₃ 为 R 或 S; X ₁₄ 为 G 或 S; X ₁₅ 为 P 或不存在; X ₁₆ 为 D 或 P; X ₁₇ 为 V 或 T; 并且 X ₁₈ 为 A 或 G。

[0054] 如本文中所用,术语“高亲和力SIRP- α D1变体”、“高亲和力 SIRP- α 变体”或“SIRP- α D1变体”是指包含SIRP- α 多肽的对CD47具有比野生型SIRP- α 更高的亲和力的SIRP- α D1结

构域或结合CD47 的部分的多肽。高亲和力SIRP- α D1变体相对于野生型SIRP- α 包含至少一个氨基酸取代、缺失或插入(或其组合)。

[0055] 在一些实施方案中,本文所公开的高亲和力SIRP- α D1变体包含SIRP- α D1结构域或其变体。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1 变体相对于SEQ ID NO:1-10中所示的野生型D1结构域包含一个或多个氨基酸取代、插入、添加或缺失。表2列出了每个SIRP- α D1结构域变体(SEQ ID NO:13-22)中的示例性氨基酸取代。在一些实施方案中,SIRP- α D1结构域多肽或高亲和力SIRP- α D1变体包含D1结构域的片段。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽片段或高亲和力SIRP- α 变体片段包含长度小于10个氨基酸、长度为约10个氨基酸、长度为约20个氨基酸、长度为约30个氨基酸、长度为约40个氨基酸、长度为约50个氨基酸、长度为约60个氨基酸、长度为约70个氨基酸、长度为约80个氨基酸、长度为约90个氨基酸、长度为约100个氨基酸或长度超过约100个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中, SIRP- α D1结构域片段保留与CD47结合的能力。

[0056] 在一些实施方案中,本公开的包含高亲和力SIRP- α D1变体的多肽以比野生型人SIRP- α D1结构域更高的结合亲和力结合于CD47。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体以是天然存在的D1结构域的亲和力的至少1倍(例如至少1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5 倍、4倍、5倍或大于5倍)的亲和力结合于人CD47。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体以是天然存在的D1结构域的亲和力的至少1倍(例如至少10倍、100倍、1000倍或大于1000倍)的亲和力结合于人CD47。

[0057] 如本文所用,术语“优化的亲和力”或“优化的结合亲和力”是指本文所公开的多肽(包括高亲和力SIRP- α D1变体)与CD47之间的优化的结合相互作用强度。举例来说,在一些实施方案中,多肽主要或以较高亲和力结合于癌细胞上的CD47,并且基本上不结合或以较低亲和力结合于非癌细胞上的CD47。在一些实施方案中,对多肽与CD47 之间的结合亲和力进行优化,使得相互作用不引起临床相关毒性或与以最大亲和力结合的变体相比降低毒性。在一些实施方案中,为了在本文所提供的多肽与CD47之间实现优化的结合亲和力,将包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽开发为对CD47具有比最大可获得的低的结合亲和力。在一些实施方案中,本文所公开的高亲和力SIRP- α 变体与啮齿动物、非人灵长类动物(NHP)以及人CD47交叉反应。

[0058] 如本文所用,术语“免疫原性”是指蛋白质(例如治疗性蛋白质)如同它是外来抗原一般在宿主中引起免疫反应的性质。可在体外以多种不同的方式来分析蛋白质的免疫原性,诸如通过体外T细胞增殖分析。

[0059] 如本文所用,术语“最小免疫原性”是指已例如通过氨基酸取代对蛋白质(例如治疗性蛋白质)进行了修饰以使其免疫原性比引入氨基酸取代之前(例如未修饰的蛋白质)的免疫原性低(例如低至少10%、25%、50%或100%)。在一些实施方案中,将蛋白质(例如治疗性蛋白质)修饰为具有最小免疫原性并且即使它是外来抗原也不引起或仅引起非常小的宿主免疫反应。

[0060] 在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体具有最小免疫原性。在一些实施方案中,向受试者施用的本公开的SIRP- α 多肽具有与受试者的生物样品中的SIRP- α 多肽相同的氨基酸序列,除了增加 SIRP- α D1变体亲和力的氨基酸变化。在一些实施方案中,本文所公开的多肽变体与抗CD47抗体或野生型SIRP- α 相比降低副作用的风险。在一些实施方案中,

本文所公开的多肽变体与抗CD47抗体或野生型SIRP- α 相比降低贫血的风险。在一些实施方案中,本文所公开的多肽变体在啮齿动物或非人灵长类动物(NHP)研究中不引起急性贫血。

[0061] 表2列出了在高亲和力SIRP- α D1变体中相对于每个D1结构域序列的特定氨基酸取代。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体包括表2中所列的取代中的一个或多个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个或更多个)。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体相对于野生型D1结构域包括至多十四个氨基酸取代。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体相对于野生型D1结构域包括至多十个氨基酸取代。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体相对于野生型D1结构域包括至多七个氨基酸取代。在一些实施方案中,本公开的高亲和力SIRP- α D1变体与野生型D1结构域的序列具有至少 90% (例如至少92%、95%、97%或大于97%)的氨基酸序列同一性。

[0062] 在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体为嵌合高亲和力 SIRP- α D1变体,所述嵌合高亲和力SIRP- α D1变体包括两个或更多个野生型D1结构域或其变体的一部分(例如一个野生型D1结构域或其变体的一部分以及另一野生型D1结构域或其变体的一部分)。在一些实施方案中,嵌合高亲和力SIRP- α D1变体包括野生型D1结构域或其变体的至少两个部分(例如三个、四个、五个或更多个部分),其中所述部分中的每一个来自不同的野生型D1结构域。在一些实施方案中,嵌合高亲和力SIRP- α D1变体还包括表2中所列的一个或多个氨基酸取代。

[0063] 表2. 高亲和力SIRP- α D1变体中的氨基酸取代

SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
[0064] 13	D1 结构域 v1	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGNITPADAGTY YCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDVEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS

[0065]

-	相对于 SEQ ID NO: 13 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
14	D1 结构域 v2	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 14 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =V、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
15	D1 结构域 v3	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILLCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 15 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =V、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
16	D1 结构域 v4	EEGX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDVEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 16 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
17	D1 结构域 v5	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKFVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDVEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 17 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
18	D1 结构域 v6	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFPIRIGNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDVEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS

[0066]

-	相对于 SEQ ID NO: 18 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
19	D1 结构域 v7	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRGKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 19 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =V、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
20	D1 结构域 v8	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 20 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
21	D1 结构域 v9	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRISNITPADAGTY YCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDDVEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 21 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
22	D1 结构域 v10	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISNITPADAGTYXCX ₁₂ KX ₁₃ RKGSPDTEX ₁₄ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 22 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =V、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =V、I; X ₁₃ =F、L、V; X ₁₄ =F、V
23	Pan D1 结构域	EEX ₁ X ₂ QX ₃ IQPDKX ₄ VX ₅ VAAGEX ₆ X ₇ X ₈ LX ₉ CTX ₁₀ TSLX ₁₁ PVGPIQWFRGAGPX ₁₂ RX ₁₃ LIYNQX ₁₄ X ₁₅ GX ₁₆ FPRVTTVSX ₁₇ X ₁₈ TX ₁₉ RX ₂₀ NMDFX ₂₁ IX ₂₂ IX ₂₃ NITPADAGTY YCX ₂₄ KX ₂₅ RKGSPDX ₂₆ X ₂₇ EX ₂₈ KSGAGTELSVRX ₂₉ KPS

[0067]	- 相对于 SEQ ID NO: 23 的 氨基酸取代	X ₁ =E、G; X ₂ =L、I、V; X ₃ =V、L、I; X ₄ =S、F; X ₅ =L、S; X ₆ =S、T; X ₇ =A、V; X ₈ =I、T; X ₉ =H、R; X ₁₀ =A、V、I、L; X ₁₁ =I、T、S、F; X ₁₂ =A、G; X ₁₃ =E、V、L; X ₁₄ =K、R; X ₁₅ =E、Q; X ₁₆ =H、P、R; X ₁₇ =D、E; X ₁₈ =S、L、T、G; X ₁₉ =K、R; X ₂₀ =E、D; X ₂₁ =S、P; X ₂₂ =S、R; X ₂₃ =S、G; X ₂₄ =V、I; X ₂₅ =F、L、V; X ₂₆ =D或不存在; X ₂₇ =T、V; X ₂₈ =F、V; 并且 X ₂₉ =A、G
--------	--------------------------------------	---

[0068] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体: EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAG PGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:13), 其中X₁为L、I或V; X₂为V、L或I; X₃为A或V; X₄为A、I或L; X₅为I、T、S或F; X₆为E、V或L; X₇为K或R; X₈为E或Q; X₉为H、P或R; X₁₀为L、T或G; X₁₁为K或R; X₁₂为V或I; X₁₃为F、L或V; 并且X₁₄为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0069] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0070] EEGX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:16), 其中X₁为L、I或V; X₂为V、L或I; X₃为A或V; X₄为A、I或L; X₅为I、T、S或F; X₆为E、V或L; X₇为K或R; X₈为E或Q; X₉为H、P或R; X₁₀为L、T或G; X₁₁为K或R; X₁₂为V或I; X₁₃为F、L或V; 并且X₁₄为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:4的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0071] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0072] EEEX₁QX₂IQPDKFVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:17), 其中X₁为L、I或V; X₂为V、L或I; X₃为A或V; X₄为A、I或L; X₅为I、T、S或F; X₆为E、V或L; X₇为K或R; X₈为E或Q; X₉为H、P或R; X₁₀为L、T或G; X₁₁为K或R; X₁₂为V或I; X₁₃为F、L或V; 并且X₁₄为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:5的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0073] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0074] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:18), 其中X₁为L、I或V; X₂为V、L或I; X₃为A或V; X₄为A、I或L; X₅为I、T、S或F; X₆为E、V或L; X₇为K或R; X₈为E或Q; X₉为H、P或R; X₁₀为L、T或G; X₁₁为K或R; X₁₂为V或I; X₁₃为F、L或V; 并且X₁₄为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:6的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0075] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0076] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRISNITPADAGTYYCX₁₂KX₁₃RKGSPDDVEX₁₄KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:21), 其中X₁为L、I或V; X₂为V、L或I; X₃为A或V; X₄为A、I或L; X₅为I、T、S或F; X₆为E、V或L; X₇为

K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为L、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为V或I; X_{13} 为F、L或V; 并且 X_{14} 为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:9的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0077] 在任何上述实施方案中,多肽包括具有SEQ ID NO:13、16-18 以及21中任一个的序列的高亲和力SIRP- α D1变体,其中 X_1 为L、I或V。在任何上述实施方案中, X_2 为V、L或I。在任何上述实施方案中, X_3 为A或V。在任何上述实施方案中, X_4 为A、I或L。在任何上述实施方案中, X_5 为I、T、S或F。在任何上述实施方案中, X_6 为E、V或L。在任何上述实施方案中, X_7 为K或R。在任何上述实施方案中, X_8 为E或Q。在任何上述实施方案中, X_9 为H、P 或R。在任何上述实施方案中, X_{10} 为L、T或G。在任何上述实施方案中, X_{11} 为K或R。在任何上述实施方案中, X_{12} 为V或I。在任何上述实施方案中, X_{13} 为F、L、V。在任何上述实施方案中, X_{14} 为F 或V。在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过六个氨基酸取代。

[0078] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1、4-6 以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少 1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的KD结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约 50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与 1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM 之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 KD结合于CD47。

[0079] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0080] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITP ADAGTYCYX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 14), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为V、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为V或I; X_{13} 为F、L或V; 并且 X_{14} 为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:2的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0081] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0082] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILLCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITP ADAGTYCYX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 15), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为V、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为V或I; X_{13} 为F、L或V; 并且 X_{14} 为F或V; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:3的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0083] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0084] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITP ADAGTYCYX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRGKPS (SEQ ID NO:

19), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为V、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为V或I; X_{13} 为F、L或V;并且 X_{14} 为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:7的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0085] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0086] EEEX₁QX₂IQPDKSVSAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITP ADAGTYCYX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 22), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为V、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为V或I; X_{13} 为F、L或V;并且 X_{14} 为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:10的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0087] 在本公开的此方面中的任何上述实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:14、15、19以及22中任一个的序列,其中 X_1 为L、I或V。在任何上述实施方案中, X_2 为V、L或I。在任何上述实施方案中, X_3 为A或V。在任何上述实施方案中, X_4 为V、I或L。在任何上述实施方案中, X_5 为I、T、S或F。在任何上述实施方案中, X_6 为E、V或L。在任何上述实施方案中, X_7 为K或R。在任何上述实施方案中, X_8 为E或Q。在任何上述实施方案中, X_9 为H、P或R。在任何上述实施方案中, X_{10} 为S、T或G。在任何上述实施方案中, X_{11} 为K或R。在任何上述实施方案中, X_{12} 为V或I。在任何上述实施方案中, X_{13} 为F、L或V。在任何上述实施方案中, X_{14} 为F或V。在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO: 2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过六个氨基酸取代。

[0088] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0089] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0090] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISNITP ADAGTYCYX₁₂KX₁₃RKGSPDTEX₁₄KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 20), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为A、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为V或I; X_{13} 为F、L或V;并且 X_{14} 为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:8的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0091] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:20的序列,其中 X_1 为L、I或V。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为V、L或I。在任何上述实施方案中, X_3 为A或V。在任何

上述实施方案中, X_4 为 A、I 或 L。在任何上述实施方案中, X_5 为 I、T、S 或 F。在任何上述实施方案中, X_6 为 E、V 或 L。在任何上述实施方案中, X_7 为 K 或 R。在任何上述实施方案中, X_8 为 E 或 Q。在任何上述实施方案中, X_9 为 H、P 或 R。在任何上述实施方案中, X_{10} 为 S、T 或 G。在任何上述实施方案中, X_{11} 为 K 或 R。在任何上述实施方案中, X_{12} 为 V 或 I。在任何上述实施方案中, X_{13} 为 F、L 或 V。在任何上述实施方案中, X_{14} 为 F 或 V。在一些实施方案中, 本公开的此方面的多肽相对于具有 SEQ ID NO:8 的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域包括不超过六个氨基酸取代。

[0092] 在一些实施方案中, 多肽以比具有 SEQ ID NO:8 的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域大至少 10 倍的结合亲和力结合 CD47。在一些实施方案中, 多肽以比具有 SEQ ID NO:8 的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域大至少 100 倍的结合亲和力结合 CD47。在一些实施方案中, 多肽以比具有 SEQ ID NO:8 的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域大至少 1000 倍的结合亲和力结合 CD47。在一些实施方案中, SIRP- α D1 变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M 或小于 1×10^{-11} M 的 KD 结合于 CD47。在一些实施方案中, SIRP- α D1 变体多肽或其片段以介于约 500 nM 与 100 nM 之间、介于约 100 nM 与 50 nM 之间、介于约 50 nM 与 10 nM 之间、介于约 10 nM 与 5 nM 之间、介于约 5 nM 与 1 nM 之间、介于约 1 nM 与 500 pM 之间、介于约 500 pM 与 100 pM 之间、介于约 100 pM 与 50 pM 之间或介于约 50 pM 与 10 pM 之间的 K_D 结合于 CD47。

[0093] 在一些实施方案中, 多肽包括具有以下序列的 SIRP- α D1 变体:

[0094] EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSLX₁₁PVGP IQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀N MDFX₂₁IX₂₂IX₂₃NITPADAGTYCYCX₂₄KX₂₅RKGSPDX₂₆X₂₇EX₂₈KSGAGTELSVRX₂₉KPS (SEQ ID NO:23), 其中 X_1 为 E 或 G; X_2 为 L、I 或 V; X_3 为 V、L 或 I; X_4 为 S 或 F; X_5 为 L 或 S; X_6 为 S 或 T; X_7 为 A 或 V; X_8 为 I 或 T; X_9 为 H 或 R; X_{10} 为 A、V、I 或 L; X_{11} 为 I、T、S 或 F; X_{12} 为 A 或 G; X_{13} 为 E、V 或 L; X_{14} 为 K 或 R; X_{15} 为 E 或 Q; X_{16} 为 H、P 或 R; X_{17} 为 D 或 E; X_{18} 为 S、L、T 或 G; X_{19} 为 K 或 R; X_{20} 为 E 或 D; X_{21} 为 S 或 P; X_{22} 为 S 或 R; X_{23} 为 S 或 G; X_{24} 为 V 或 I; X_{25} 为 F、L、V; X_{26} 为 D 或不存在; X_{27} 为 T 或 V; X_{28} 为 F 或 V; 并且 X_{29} 为 A 或 G; 并且其中所述变体相对于具有 SEQ ID NO:1-10 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0095] 在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为 L、I 或 V。在任何上述实施方案中, X_3 为 V、L 或 I。在任何上述实施方案中, X_4 为 S 或 F。在任何上述实施方案中, X_5 为 L 或 S。在任何上述实施方案中, X_6 为 S 或 T。在任何上述实施方案中, X_7 为 A 或 V。在任何上述实施方案中, X_8 为 I 或 T。在任何上述实施方案中, X_9 为 H 或 R。在任何上述实施方案中, X_{10} 为 A、V、I 或 L。在任何上述实施方案中, X_{11} 为 I、T、S 或 F。在任何上述实施方案中, X_{12} 为 A 或 G。在任何上述实施方案中, X_{13} 为 E、V 或 L。在任何上述实施方案中, X_{14} 为 K 或 R。在任何上述实施方案中, X_{15} 为 E 或 Q。在任何上述实施方案中, X_{16} 为 H、P 或 R。在任何上述实施方案中, X_{17} 为 D 或 E。在任何上述实施方案中, X_{18} 为 S、L、T 或 G。在任何上述实施方案中, X_{19} 为 K 或 R。在任何上述实施方案中, X_{20} 为 E 或 D。在任何上述实施方案中, X_{21} 为 S 或 P。在任何上述实施方案中, X_{22} 为 S 或 R。在任何上述实施方案中, X_{23} 为 S 或 G。在任何上述实施方案中, X_{24} 为 V 或 I。在任何上述实施方案中, X_{25} 为 F、L、V。在任何上述实施方案中, X_{26} 为 D 或不存在。在任何上述实施方案中, X_{27} 为 T 或 V。在任何上述实施方案中, X_{28} 为 F 或 V。在任何上述实施方案中, X_{29} 为 A 或 G。在一些实施方案中, 本公开的此方面的多肽相对于具有 SEQ ID NO:1-10 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域包括不超过六个氨基酸取代。

[0096] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100 nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5 nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0097] 在一些实施方案中,本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽还包含野生型人SIRP- α 的如表3中所示的具有SEQ ID NO:24 的序列的D2结构域、具有SEQ ID NO:25的序列的D3结构域或具有SEQ ID NO:24的序列的D2结构域和具有SEQ ID NO:25的序列的D3结构域。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体还包含 D2结构域的片段或变体或者D3结构域的片段或变体。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体还包含D2结构域的片段或变体以及D3结构域的片段或变体。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1 变体借助于接头连接至D2或D3结构域。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体借助于接头连接至D2和D3结构域。

[0098] 表3.SIRP- α D2和D3结构域的氨基酸序列

[0099]	SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
	24	SIRP- α D2 结构	APVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFK NGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRVDVH
[0100]		域	SQVICEVAHVTLQGDPLRG TANLSETIR
	25	SIRP- α D3 结构域	VPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTW LENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS

[0101] 在一些实施方案中,将本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽连接至Fc结构域单体、人血清白蛋白(HSA)或其变体、结合血清的蛋白质或肽或有机分子,例如聚合物(例如PEG聚合物),以改善多肽的药代动力学性质,例如增加血清半衰期。在一些实施方案中,将高亲和力SIRP- α D1变体连接至不能二聚化的Fc结构域单体。在一些实施方案中,Fc结构域单体、HSA蛋白、结合血清的蛋白质或肽以及有机分子(诸如PEG)用于增加本文所描述的多肽的血清半衰期。在一些实施方案中,本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽不包括表4中所示的SEQ ID NO:26-36中任一个的序列。

[0102] 表4.

SEQ ID NO:	氨基酸序列
26	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPA RELIYNQREGHFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGSPDTEVKSGAGTELSVRAKPS
27	EEEVQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTLTSLIPVGPIQWFRGAGP ARVLIYNQRQGHFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGT YYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
28	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESVILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPA RLLIYNQREGPFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTY CVKLRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
[0103] 29	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLSPVGPIQWFRGAGPA RVLIYNQRQGPFRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTY YCIKLRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
30	EEEIQVIQPDKSVSVAAGESVIIHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGP ARVLIYNQRQGRFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGT YYCVKVRKGSPDTEVKSGAGTELSVRAKPS
31	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESIILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPA RVLIYNQREGRFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTY YCIKLRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
32	EEEVQLIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGP ARVLIYNQREGPFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGT YYCIKFRKGSPDTEVKSGAGTELSVRAKPS
33	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RVLIYNQRQGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY YCIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
[0104] 34	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPA RLLIYNQRQGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
35	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPA RVLIYNQKQGPFRVTTISETTRRENMDFSISISNITPADAGTY CIKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
36	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPA RVLIYNQRQGPFRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTY YCIKFRKGSPDTEVKSGAGTELSVRAKPS

[0105] 在一些实施方案中,将本文所描述的多肽和多肽构建体在体外用于结合测定,诸如免疫测定。举例来说,在一些实施方案中,以液相形式利用本文所描述的多肽和多肽构建体或使其结合至固相载体。在一些实施方案中,以各种方式对用于免疫测定的多肽进行检测标记。

[0106] 在一些实施方案中,使本文所描述的多肽和多肽构建体结合至各种载体并且用于检测特定抗原表达细胞的存在。载体的实例包括玻璃、聚苯乙烯、聚丙烯、聚乙烯、葡聚糖、尼龙(nylon)、淀粉酶、天然和改性纤维素、聚丙烯酰胺、琼脂糖以及磁铁矿。载体的性质可为可溶性的或不溶性的。

[0107] 各种不同的标记和标记方法为已知的。标记的实例包括酶、放射性同位素、荧光化合物、胶态金属、化学发光化合物以及生物发光化合物。用于将标记结合至本文所公开的多

肽的各种技术为可获得的。

[0108] 在一些实施方案中,使多肽与低分子量半抗原偶联。然后通过第二反应特异性地检测这些半抗原。举例来说,在一些实施方案中,将半抗原生物素与亲和素一起使用,或用特异性抗半抗原抗体(例如分别抗二硝基酚抗体、抗吡哆醛抗体以及抗荧光素抗体)来检测半抗原二硝基酚、吡哆醛或荧光素。

[0109] II. 具有改变的糖基化的高亲和力SIRP- α D1结构域

[0110] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0111] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0112] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物中的多肽包含具有降低或最低程度糖基化的高亲和力SIRP- α D1变体。十种野生型人SIRP- α 蛋白(表1中的SEQ ID NO:1-10)中的每一种的D1结构域在序列 N80ITP中在氨基酸N80处含有单个潜在的N联接的糖基化位点。SIRP- α D1结构域在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中的表达产生16kDa的主要条带(非糖基化)和由Endo Hf去除的更高分子量的次要条带。Endo Hf为内切糖苷酶H和结合麦芽糖的蛋白质的重组蛋白融合物。Endo Hf裂解高甘露糖的壳二糖核心和来自N联接糖蛋白的一些杂合寡糖。这意味着氨基酸位置83处的脯氨酸可降低糖基化的效率,从而产生具有不同程度糖基化的蛋白质并且因此产生异质性。对于药物开发来说,异质性会给工艺开发带来挑战。因此,为了研究产生同质非糖基化形式的高亲和力SIPR- α D1变体的可能性,在一些实施方案中,使SIPR- α D1变体的氨基酸N80突变为Ala。在一些实施方案中,为了制备非糖基化高亲和力SIRP- α D1变体,将高亲和力SIRP- α D1 变体中的氨基酸N80用任何氨基酸代替,包括任何天然和非天然存在的氨基酸,例如N80A和N80Q。在一些实施方案中,高亲和力 SIRP- α D1变体包含N80A突变和至少1个额外突变(例如至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个额外突变)。在一些实施方案中,额外突变位于CD47结合位点中。在一些实施方案中,额外突变位于D1结构域的疏水核心中。

[0113] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物中的多肽包括相对于野生型SIRP- α D1结构域具有增加的糖基化的高亲和力SIRP- α D1变体。增加最终产物均一性的另一种选择是提高氨基酸N80处的糖基化效率,并且产生相对于野生型具有增加的糖基化的高亲和力SIRP- α D1变体。在一些实施方案中,序列NITP83中的氨基酸P83影响氨基酸N80处的糖基化程度。在一些实施方案中,将P83改变成任何氨基酸均增加在N80处糖基化的效率。在一些实施方案中,将高亲和力SIRP- α D1变体中的氨基酸P83用任何氨基酸代替,包括天然和非天然氨基酸,例如P83V、P83A、P83I以及P83L。在一些实施方案中,使本公开的多肽在细胞中表达,所述细胞例如通过细胞系的基因工程改造(例如基因工程改造的酵母或哺乳动物宿主)或细

胞培养条件的改变(诸如添加基夫碱(kifunensine))或通过使用天然去糖基化宿主(诸如原核生物(大肠杆菌(E.coli)等))进行了优化而不使由此类细胞所表达的蛋白质发生糖基化。

[0114] 表5列出了相对于每个D1结构域变体序列在高亲和力SIRP- α D1变体中的特定氨基酸取代。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体包括表5中所列的取代中的一个或多个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个或更多个)。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体为未糖基化的或最低程度糖基化的。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体为完全糖基化的或几乎完全糖基化的。在一些实施方案中,高亲和力 SIRP- α D1变体相对于野生型D1结构域包括至多十四个氨基酸取代。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体相对于野生型D1结构域包括至多十个氨基酸取代。在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1 变体相对于野生型D1结构域包括至多七个氨基酸取代。在一些实施方案中,本公开的高亲和力SIRP- α D1变体与野生型D1结构域的序列具有至少90%(例如至少92%、95%、97%或大于97%)的氨基酸序列同一性。

[0115] 在一些实施方案中,高亲和力SIRP- α D1变体为嵌合高亲和力 SIRP- α D1变体,所述嵌合高亲和力SIRP- α D1变体包括两个或更多个野生型D1结构域或其变体的一部分(例如一个野生型D1结构域或其变体的一部分以及另一野生型D1结构域或其变体的一部分)。在一些实施方案中,嵌合高亲和力SIRP- α D1变体包括野生型D1结构域或其变体的至少两个部分(例如三个、四个、五个或更多个部分),其中所述部分中的每一个来自不同的野生型D1结构域。在一些实施方案中,嵌合高亲和力SIRP- α D1变体还包括表5中所列出的一个或多个氨基酸取代。

[0116] 表5.高亲和力SIRP- α D1变体中的氨基酸取代

[0117]

SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
37	D1 结构域 v1	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDDVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 37 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₄ =V、I; X ₁₅ =F、L、V; X ₁₆ =F、V
38	D1 结构域 v2	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDTEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS

[0118]

-	相对于 SEQ ID NO: 38 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =V、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₄ =V、I; X ₁₅ =F、L、V; X ₁₆ =F、V
39	D1 结构域 v3	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILLCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISIX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDTEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 39 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =V、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =S、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₄ =V、I; X ₁₅ =F、L、V; X ₁₆ =F、V
40	D1 结构域 v4	EEGX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDDVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 40 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V; X ₂ =V、L、I; X ₃ =A、V; X ₄ =A、I、L; X ₅ =I、T、S、F; X ₆ =E、V、L; X ₇ =K、R; X ₈ =E、Q; X ₉ =H、P、R; X ₁₀ =L、T、G; X ₁₁ =K、R; X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y; X ₁₄ =V、I; X ₁₅ =F、L、V; X ₁₆ =F、V
41	D1 结构域 v5	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKFVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYCYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDDVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS

[0119]

-	相对于 SEQ ID NO: 41 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V；X ₂ =V、L、I；X ₃ =A、V；X ₄ =A、I、L；X ₅ =I、T、S、F；X ₆ =E、V、L；X ₇ =K、R；X ₈ =E、Q；X ₉ =H、P、R；X ₁₀ =L、T、G；X ₁₁ =K、R；X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₄ =V、I；X ₁₅ =F、L、V；X ₁₆ =F、V
42	D1 结构域 v6	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFPIRIGX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDDVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 42 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V；X ₂ =V、L、I；X ₃ =A、V；X ₄ =A、I、L；X ₅ =I、T、S、F；X ₆ =E、V、L；X ₇ =K、R；X ₈ =E、Q；X ₉ =H、P、R；X ₁₀ =L、T、G；X ₁₁ =K、R；X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₄ =V、I；X ₁₅ =F、L、V；X ₁₆ =F、V
43	D1 结构域 v7	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDTEX ₁₆ KSGAGTELSVRGKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 43 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V；X ₂ =V、L、I；X ₃ =A、V；X ₄ =V、I、L；X ₅ =I、T、S、F；X ₆ =E、V、L；X ₇ =K、R；X ₈ =E、Q；X ₉ =H、P、R；X ₁₀ =S、T、G；X ₁₁ =K、R；X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₄ =V、I；X ₁₅ =F、L、V；X ₁₆ =F、V
44	D1 结构域 v8	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYYCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDTEX ₁₆ KSGAGTELSVRKPS

[0120]

-	相对于 SEQ ID NO: 44 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V；X ₂ =V、L、I；X ₃ =A、V；X ₄ =A、I、L；X ₅ =I、T、S、F；X ₆ =E、V、L；X ₇ =K、R；X ₈ =E、Q；X ₉ =H、P、R；X ₁₀ =S、T、G；X ₁₁ =K、R；X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₄ =V、I；X ₁₅ =F、L、V；X ₁₆ =F、V
45	D1 结构域 v9	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVLVAAGETX ₃ TLRCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPGRX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSDX ₁₀ TX ₁₁ RNNMDFSIRISX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYXCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDDVEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 45 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V；X ₂ =V、L、I；X ₃ =A、V；X ₄ =A、I、L；X ₅ =I、T、S、F；X ₆ =E、V、L；X ₇ =K、R；X ₈ =E、Q；X ₉ =H、P、R；X ₁₀ =L、T、G；X ₁₁ =K、R；X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₄ =V、I；X ₁₅ =F、L、V；X ₁₆ =F、V
46	D1 结构域 v10	EEEX ₁ QX ₂ IQPDKSVSVAAGESX ₃ ILHCTX ₄ TSLX ₅ PVGPIQWFRGAGPARX ₆ LIYNQX ₇ X ₈ GX ₉ FPRVTTVSEX ₁₀ TX ₁₁ RENMDFSISISX ₁₂ ITX ₁₃ ADAGTYXCX ₁₄ KX ₁₅ RKGSPDTEX ₁₆ KSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 46 的氨基酸取代	X ₁ =L、I、V；X ₂ =V、L、I；X ₃ =A、V；X ₄ =V、I、L；X ₅ =I、T、S、F；X ₆ =E、V、L；X ₇ =K、R；X ₈ =E、Q；X ₉ =H、P、R；X ₁₀ =S、T、G；X ₁₁ =K、R；X ₁₂ =N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₃ =P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W、Y；X ₁₄ =V、I；X ₁₅ =F、L、V；X ₁₆ =F、V
47	Pan D1 结构域	EEX ₁ X ₂ QX ₃ IQPDKX ₄ VX ₅ VAAGEX ₆ X ₇ X ₈ LX ₉ CTX ₁₀ TSLX ₁₁ PVGPIQWFRGAGPX ₁₂ RX ₁₃ LIYNQX ₁₄ X ₁₅ GX ₁₆ FPRVTTVSX ₁₇ X ₁₈ TX ₁₉ RX ₂₀ NMDFX ₂₁ IX ₂₂ IX ₂₃ X ₂₄ ITX ₂₅ ADAGTYXCX ₂₆ KX ₂₇ RKGSPDX ₂₈ X ₂₉ EX ₃₀ KSGAGTELSVRX ₃₁ KPS

[0121]

-	相对于 SEQ ID NO: 47 的氨基酸取代	X ₁ =E、G; X ₂ =L、I、V; X ₃ =V、L、I; X ₄ =S、F; X ₅ =L、S; X ₆ =S、T; X ₇ =A、V; X ₈ =I、T; X ₉ =H、R、L; X ₁₀ =A、V、I、L; X ₁₁ =I、T、S、F; X ₁₂ =A、G; X ₁₃ =E、V、L; X ₁₄ =K、R; X ₁₅ =E、Q; X ₁₆ =H、P、R; X ₁₇ =D、E; X ₁₈ =S、L、T、G; X ₁₉ =K、R; X ₂₀ =E、N; X ₂₁ =S、P; X ₂₂ =S、R; X ₂₃ =S、G; X ₂₄ =任何氨基酸; X ₂₅ =任何氨基酸; X ₂₆ =V、I; X ₂₇ =F、L、V; X ₂₈ =D 或不存在; X ₂₉ =T、V; X ₃₀ =F、V; 并且 X ₃₁ =A、G
48	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVX ₂ VAAGEX ₃ AX ₄ LX ₅ CTX ₆ TSLX ₇ PVGPIQWFRGAGPX ₈ RX ₉ LIYNQX ₁₀ X ₁₁ GX ₁₂ FPRVTTVSX ₁₃ X ₁₄ TKRX ₁₅ NMDFSIX ₁₆ IX ₁₇ X ₁₈ ITPADAGTYYCX ₁₉ KFRKGX ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ DX ₂₃ EFKS GAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 48 的氨基酸取代	X ₁ =V、I; X ₂ =L、S; X ₃ =T、S; X ₄ =T、I; X ₅ =R、H; X ₆ =A、V、I; X ₇ =I、R、Y、K、F; X ₈ =G、A; X ₉ =E、V; X ₁₀ =K、R; X ₁₁ =E、D、Q; X ₁₂ =H、P; X ₁₃ =D、E; X ₁₄ =S、L、T; X ₁₅ =N、E; X ₁₆ =R、S; X ₁₇ =G、S; X ₁₈ =N、A; X ₁₉ =V、I; X ₂₀ =S、I、M; X ₂₁ =P 或不存在; X ₂₂ =D、P; 并且 X ₂₃ =V、T
49	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRVTTVSDX ₈ TKRNNMDFSIRIGX ₉ ITPADAGTYYC X ₁₀ KFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 49 的氨基酸取代	X ₁ =V、I、L; X ₂ =A、I、V、L; X ₃ =I、F、S、T; X ₄ =E、V、L; X ₅ =K、R; X ₆ =E、Q; X ₇ =H、P、R; X ₈ =L、T、S、G; X ₉ =A; 并且 X ₁₀ =V、I
50	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVSVAAGESAILHCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPARX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRVTTVSEX ₈ TKRENMDFSISISX ₉ ITPADAGTYYC X ₁₀ KFRKGGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 50 的氨基酸取代	X ₁ =V、I; X ₂ =V、I; X ₃ =I、F; X ₄ =E、V; X ₅ =K、R; X ₆ =E、Q; X ₇ =H、P; X ₈ =S、T; X ₉ =N、A; 并且 X ₁₀ =V、I

[0122]

51	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ EGX ₆ FPRVT TVSDX ₇ TKRNNMDFSIRIGX ₈ ITPADAGTYCYX ₉ KFRKGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 51 的氨基酸取代	X ₁ =V、I; X ₂ =A、I; X ₃ =I、F; X ₄ =E、V; X ₅ =K、R; X ₆ =H、P; X ₇ =L、T; X ₈ =不是 N 的任何氨基酸; 并且 X ₉ =V、I
52	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQX ₄ EGX ₅ FPRVTT VSDX ₆ TKRNNMDFSIRIGX ₇ ITPADAGTYCYCV KFRKGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 52 的氨基酸取代	X ₁ =V、L、I; X ₂ =A、I、L; X ₃ =I、T、S、F; X ₄ =K、R; X ₅ =H、P、R; X ₆ =L、T、G; 并且 X ₇ =N、A
212	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVSVAAGESAILHCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPARELIYNQX ₄ EGX ₅ FPRVTT VSEX ₆ TKRENMDFSISIX ₇ ITPADAGTYCYCVK FRKGPDPTEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 212 的氨基酸取代	X ₁ =V、L、I; X ₂ =V、I、L; X ₃ =I、T、S、F; X ₄ =K、R; X ₅ =H、P、R; X ₆ =S、T、G; 并且 X ₇ =A
218	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVLVAAGETATLRCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPGRX ₄ LIYNQX ₅ X ₆ GX ₇ FPRV TTVSDX ₈ TKRNNMDFSIRIGX ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ ADAG TYCYX ₁₃ KFRKGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 218 的氨基酸取代	X ₁ =V、L 或 I; X ₂ =A、V、L 或 I; X ₃ =I、S、T 或 F; X ₄ =E、L 或 V; X ₅ =K 或 R; X ₆ =E 或 Q; X ₇ =H、R 或 P; X ₈ =S、G、L 或 T; X ₉ =任何氨基酸; X ₁₀ =任何氨基酸; X ₁₁ =任何氨基酸; X ₁₂ =任何氨基酸; 并且 X ₁₃ =V 或 I
221	Pan D1 结构域	EEELQX ₁ IQPDKSVSVAAGESAILHCTX ₂ TSLX ₃ PVGPIQWFRGAGPARELIYNQX ₄ EGX ₅ FPRVTT VSEX ₆ TKRENMDFSISIX ₇ ITPADAGTYCYCVK FRKGPDPTEFKSGAGTELSVRAKPS
-	相对于 SEQ ID NO: 221 的氨基酸取代	X ₁ =V、L、I; X ₂ =V、I、L; X ₃ =I、T、S、F; X ₄ =K、R; X ₅ =H、P、R; X ₆ =S、T、G; 并且 X ₇ =N 或 A

[0123] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:[0124] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT

TVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂I TX₁₃ADAGTYCYX₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:37), 其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为A或 V;X₄为A、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K 或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为L、T或G;X₁₁为K或 R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V ;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:1 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0125] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0126] EEGX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂I TX₁₃ADAGTYCYX₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:40), 其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为A或 V;X₄为A、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K 或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为L、T或G;X₁₁为K或 R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V ;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:4 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0127] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0128] EEEX₁QX₂IQPDKFLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂I TX₁₃ADAGTYCYX₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:41), 其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为A或 V;X₄为A、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K 或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为L、T或G;X₁₁为K或 R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V ;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:5 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0129] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0130] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFPIRIGX₁₂I TX₁₃ADAGTYCYX₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS

[0131] (SEQ ID NO:42), 并且其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为 A或V;X₄为A、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为L、T或G;X₁₁为K或R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:6的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0132] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0133] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPGRX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRISX₁₂I TX₁₃ADAGTYCYX₁₄KX₁₅RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:45), 并且其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为 A或V;X₄为A、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为L、T或G;X₁₁为K或R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:9的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0134] 在本公开的此方面中的任何上述实施方案中,多肽包括具有 SEQ ID NO:37、40-

42以及45中任一个的序列的SIRP- α D1变体,其中 X_1 为L、I或V。在任何上述实施方案中, X_2 为V、L或I。在任何上述实施方案中, X_3 为A或V。在任何上述实施方案中, X_4 为A、I或L。在任何上述实施方案中, X_5 为I、T、S或F。在任何上述实施方案中, X_6 为E、V或L。在任何上述实施方案中, X_7 为K或R。在任何上述实施方案中, X_8 为E或Q。在任何上述实施方案中, X_9 为H、P或R。在任何上述实施方案中, X_{10} 为L、T或G。在任何上述实施方案中, X_{11} 为K或R。在任何上述实施方案中, X_{12} 为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中, X_{13} 为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中, X_{14} 为V或I。在任何上述实施方案中, X_{15} 为F、L、V。在任何上述实施方案中, X_{16} 为F或V。

[0135] 在一些实施方案中,本文所提供的多肽相对于具有SEQ ID NO: 1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中,本文所提供的多肽相对于具有SEQ ID NO: 1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0136] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO: 1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO: 1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO: 1、4-6以及9中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000 倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM 与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0137] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0138] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂I TX₁₃ADAGTYYCX₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 38), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为V、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y; X_{13} 为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y; X_{14} 为V或I; X_{15} 为F、L或V;并且 X_{16} 为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO: 2 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0139] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0140] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILLCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂I TX₁₃ADAGTYYCX₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 39), 其中 X_1 为L、I或V; X_2 为V、L或I; X_3 为A或V; X_4 为V、I或L; X_5 为I、T、S或F; X_6 为E、V或L; X_7 为K或R; X_8 为E或Q; X_9 为H、P或R; X_{10} 为S、T或G; X_{11} 为K或R; X_{12} 为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y; X_{13} 为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y; X_{14} 为V或I; X_{15} 为F、L或V;并且 X_{16} 为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO: 3 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0141] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0142] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂I TX₁₃ADAGTYYCX₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRGKPS (SEQ ID NO:43), 其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为A或 V;X₄为V、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K 或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为S、T或G;X₁₁为K或 R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V ;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:7 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0143] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0144] EEEX₁QX₂IQPDKSVSVAAGESX₃ILHCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISISX₁₂I TX₁₃ADAGTYYCX₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRGKPS (SEQ ID NO:46), 其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为A或 V;X₄为V、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K 或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为S、T或G;X₁₁为K或 R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V ;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:10 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0145] 在本公开的此方面中的任何上述实施方案中,多肽包括具有 SEQ ID NO:38、39、43以及46中任一个的序列的SIRP- α D1变体,其中X₁为L、I或V。在任何上述实施方案中,X₂为V、L或I。在任何上述实施方案中,X₃为A或V。在任何上述实施方案中,X₄为 V、I或L。在任何上述实施方案中,X₅为I、T、S或F。在任何上述实施方案中,X₆为E、V或L。在任何上述实施方案中,X₇为K或R。在任何上述实施方案中,X₈为E或Q。在任何上述实施方案中,X₉为H、P或R。在任何上述实施方案中,X₁₀为S、T或G。在任何上述实施方案中,X₁₁为K或R。在任何上述实施方案中,X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中,X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中,X₁₄为V或I。在任何上述实施方案中,X₁₅为F、L或V。在任何上述实施方案中,X₁₆为F或V。

[0146] 在一些实施方案中,多肽包括相对于具有SEQ ID NO:2、3、7 以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有超过十个氨基酸取代的SIRP- α D1变体。在一些实施方案中,多肽包括相对于具有SEQ ID NO:2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1 结构域具有超过七个氨基酸取代的SIRP- α D1变体。

[0147] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2、3、7以及10 中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2、3、7以及10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1 变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的K_D结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM 与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10 nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的K_D结合于 CD47。

[0148] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0149] EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFR GAGPARX₆LIYNQX₇X₈GX₉FPRVT TVSEX₁₀TX₁₁RENMDFSISIX₁₂I TX₁₃ADAGTYYCX₁₄KX₁₅RKGSPDTEX₁₆KSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO:44), 其中X₁为L、I或V;X₂为V、L或I;X₃为A或 V;X₄为A、I或L;X₅为I、T、S或F;X₆为E、V或L;X₇为K 或R;X₈为E或Q;X₉为H、P或R;X₁₀为S、T或G;X₁₁为K或 R;X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y;X₁₄为V或I;X₁₅为F、L或V ;并且X₁₆为F或V;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:8 的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0150] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:44的序列,其中X₁为L、I或V。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中,X₂为V、L或I。在任何上述实施方案中,X₃为A或V。在任何上述实施方案中,X₄为A、I或L。在任何上述实施方案中,X₅为I、T、S或F。在任何上述实施方案中,X₆为E、V或L。在任何上述实施方案中,X₇为K或R。在任何上述实施方案中,X₈为E或Q。在任何上述实施方案中,X₉为H、P或R。在任何上述实施方案中,X₁₀为S、T或 G。在任何上述实施方案中,X₁₁为K或R。在任何上述实施方案中,X₁₂为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中,X₁₃为P、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中,X₁₄为V或I。在任何上述实施方案中,X₁₅为F、L或V。在任何上述实施方案中,X₁₆为F或V。

[0151] 在一些实施方案中,多肽包括相对于具有SEQ ID NO:8的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有超过十个氨基酸取代的SIRP- α D1变体。在一些实施方案中,多肽包括相对于具有SEQ ID NO:8的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有超过七个氨基酸取代的SIRP- α D1变体。

[0152] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:8的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:8的序列的野生型SIRP- α D1 结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:8的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1 变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的K_d结合于 CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约 500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM 与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的K_d结合于CD47。

[0153] 在另一方面中,本公开以包括具有以下序列的SIRP- α D1变体的多肽为特征:

[0154] EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSLX₁₁PVGP IQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀N MDFX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTYYCX₂₆KX₂₇RKGSPDX₂₈X₂₉EX₃₀KS GAGTELSVRX₃₁KPS (SEQ ID NO:47), 其中X₁为E或G;X₂为 L、I或V;X₃为V、L或I;X₄为S或F;X₅为L或S;X₆为S或T ;X₇为A或V;X₈为I或T;X₉为H、R或L;X₁₀为A、V、I或L ;X₁₁为I、T、S或F;X₁₂为A或G;X₁₃为E、V或L;X₁₄为K或 R;X₁₅为E或Q;X₁₆为H、P或R;X₁₇为D或E;X₁₈为S、L、T 或G;X₁₉为K或R;X₂₀为E或N;X₂₁为S或P;X₂₂为S或R; X₂₃为S或G;X₂₄为任何氨基酸;X₂₅为任何氨基酸;X₂₆为V或I ;X₂₇为F、L、V;X₂₈为D或不存在;X₂₉为T或V;X₃₀为F或V ;并且X₃₁为A或G;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO: 1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨

基酸取代。

[0155] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:47的序列,其中 X_1 为E或G。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为L、I 或V。在任何上述实施方案中, X_3 为V、L或I。在任何上述实施方案中, X_4 为S或F。在任何上述实施方案中, X_5 为L或S。在任何上述实施方案中, X_6 为S或T。在任何上述实施方案中, X_7 为A或 V。在任何上述实施方案中, X_8 为I或T。在任何上述实施方案中, X_9 为H、R或L。在任何上述实施方案中, X_{10} 为A、V、I或L。在任何上述实施方案中, X_{11} 为I、T、S或F。在任何上述实施方案中, X_{12} 为A或G。在任何上述实施方案中, X_{13} 为E、V或L。在任何上述实施方案中, X_{14} 为K或R。在任何上述实施方案中, X_{15} 为E或Q。在任何上述实施方案中, X_{16} 为H、P或R。在任何上述实施方案中, X_{17} 为D或E。在任何上述实施方案中, X_{18} 为S、L、T或G。在任何上述实施方案中, X_{19} 为K或R。在任何上述实施方案中, X_{20} 为E 或N。在任何上述实施方案中, X_{21} 为S或P。在任何上述实施方案中, X_{22} 为S或R。在任何上述实施方案中, X_{23} 为S或G。在任何上述实施方案中, X_{24} 为N、A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、 P、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中, X_{25} 为P、A、 C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y。在任何上述实施方案中, X_{26} 为V或I。在任何上述实施方案中, X_{27} 为F、L、V。在任何上述实施方案中, X_{28} 为D或不存在。在任何上述实施方案中, X_{29} 为T或V。在任何上述实施方案中, X_{30} 为F或V。在任何上述实施方案中, X_{31} 为A或G。

[0156] 在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0157] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47 。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47 。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1-10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47 。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100 nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0158] 在一些实施方案中,多肽包括具有以下序列的SIRP- α D1变体:

[0159] EEELQX₁IQPDKSVX₂VAAGEX₃AX₄LX₅CTX₆TS LX₇PVGPIQWF RGAGPX₈RX₉LIYNQX₁₀X₁₁GX₁₂FPRVTTVSX₁₃X₁₄TKRX₁₅NMDFSIX₁₆IX₁₇X₁₈ITPADAGTYXCX₁₉KFRKGX₂₀X₂₁X₂₂DX₂₃EFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO:48), 其中 X_1 为V或I; X_2 为L或S; X_3 为T 或S; X_4 为T或I; X_5 为R或H; X_6 为A、V或I; X_7 为I、R、Y、 K或F; X_8 为G或A; X_9 为E或V; X_{10} 为K或R; X_{11} 为E、D或 Q; X_{12} 为H或P; X_{13} 为D或E; X_{14} 为S、L或T; X_{15} 为N或E; X_{16} 为R或S; X_{17} 为G或S; X_{18} 为N或A; X_{19} 为V或I; X_{20} 为S 、I或M; X_{21} 为P或不存在; X_{22} 为D或P;并且 X_{23} 为V或T,或其片段。

[0160] 在另一方面中,本公开以包括具有以下序列的SIRP- α D1变体的多肽为特征:

[0161] EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TS LX₃PVGPIQWFRG AGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTT

VSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉ITPA DAGTYCYX₁₀KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO: 49), 其中X₁为V、L或I; X₂为A、I、V或L; X₃为I、F、S或T; X₄为E、V或L; X₅为K或R; X₆为E或Q; X₇为H、P或R; X₈为L、T、S或G; X₉为A; 并且X₁₀为V或I; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0162] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:49的序列,其中X₁为V、L或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中,X₂为A、I、V或L。在任何上述实施方案中,X₃为I、F、S或T。在任何上述实施方案中,X₄为E、V或L。在任何上述实施方案中,X₅为K或R。在任何上述实施方案中,X₆为E或Q。在任何上述实施方案中,X₇为H、P或R。在任何上述实施方案中,X₈为L、T、S或G。在任何上述实施方案中,X₉为A。在任何上述实施方案中,X₁₀为V或I。

[0163] 在一些实施方案中,多肽具有高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与SEQ ID NO:49具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性),其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉以及X₁₀中的每一个不为野生型氨基酸。

[0164] 在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0165] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的K_D结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的K_D结合于CD47。

[0166] 在另一方面中,本公开以包括具有以下序列的SIRP- α D1变体的多肽为特征:

[0167] EEELQX₁IQPKSVSVAAGESAILHCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRG AGPARX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTT VSEX₈TKRENMDFSISISX₉ITPAD AGTYCYX₁₀KFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO:50), 其中X₁为V或I; X₂为V或I; X₃为I或F; X₄为E或V; X₅为K或R; X₆为E或Q; X₇为H或P; X₈为S或T; X₉为N或A; 并且X₁₀为V或I; 并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0168] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:50的序列,其中X₁为V或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中,X₂为V或I。在任何上述实施方案中,X₃为I或F。在任何上述实施方案中,X₄为E或V。在任何上述实施方案中,X₅为K或R。在任何上述实施方案中,X₆为E或Q。在任何上述实施方案中,X₇为H或P。在任何上述实施方案中,X₈为S或R。在任何上述实施方案中,X₉为N或A。在任何上述实施方案中,X₁₀为V或I。

[0169] 在一些实施方案中,多肽具有高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1

结构域与SEQ ID NO:50具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性),其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 以及 X_{10} 中的每一个不为野生型氨基酸。

[0170] 在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0171] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M 或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0172] 在另一方面中,本公开以包括具有以下序列的SIRP- α D1变体的多肽为特征:

[0173] EEELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRG AGPGRX₄LIYNQX₅EGX₆FPRVTTVSDX₇TKRNNMDFSIRIGX₈ITPA DAGTYXCX₉KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS(SEQ ID NO: 51),其中 X_1 为V或I; X_2 为A或I; X_3 为I或F; X_4 为E或V; X_5 为K或R; X_6 为H或P; X_7 为L或T; X_8 为不是N的任何氨基酸;并且 X_9 为V或I;并且其中所述变体相对于具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0174] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:51的序列,其中 X_1 为V或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为A或I。在任何上述实施方案中, X_3 为I或F。在任何上述实施方案中, X_4 为E或V。在任何上述实施方案中, X_5 为K或R。在任何上述实施方案中, X_6 为H或P。在任何上述实施方案中, X_7 为L或T。在任何上述实施方案中, X_8 为N或A。在任何上述实施方案中, X_9 为V或I。在一些实施方案中, X_4 不为V。

[0175] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:51的序列,其中 X_8 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_1 为V或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_2 为A或I。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_3 为I或F。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_4 为E或V。在一些实施方案中, X_4 不为V。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_5 为K或R。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_6 为H或P。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_7 为A或V。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_9 为V或I。

[0176] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:51的序列,其中 X_8 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_1 为I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_2 为I。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_3 为F。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_4 为V。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_5 为R。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_6 为P。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_7 为T。在任何上述实施方案中, X_8 为A并且 X_9 为I。

[0177] 在一些实施方案中,多肽具有高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与SEQ ID NO:51具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性),其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 以及 X_9 中的每一个不为野生型氨基酸。

[0178] 在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中,本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0179] 在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,多肽以比具有SEQ ID NO:1中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M 或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0180] 在另一方面中,本公开以包括具有以下序列的SIRP- α D1变体的多肽为特征:

[0181] EEELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRG AGPGRELIYNQX₄EGX₅FPRVTTVS DX₆TKRNNMDFSIRIGX₇ITPAD AGTYVCVKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 52),其中 X_1 为V、L或I; X_2 为A、I或L; X_3 为I、T、S或F; X_4 为K或R; X_5 为H、P或R; X_6 为L、T或G; X_7 为N或A;并且其中所述变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0182] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:52的序列,其中 X_1 为V、L或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为A、I或L。在任何上述实施方案中, X_3 为I、T、S或F。在任何上述实施方案中, X_4 为K或R。在任何上述实施方案中, X_5 为H或P。在任何上述实施方案中, X_6 为L、T或G。在任何上述实施方案中, X_7 为N或A。

[0183] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:52的序列,其中 X_1 为V或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为A或I。在任何上述实施方案中, X_3 为I或F。在任何上述实施方案中, X_4 为K或R。在任何上述实施方案中, X_5 为H或P。在任何上述实施方案中, X_6 为L或T。在任何上述实施方案中, X_7 为N或A。

[0184] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:52的序列,其中 X_7 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_1 为V或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_2 为A或I。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_3 为I或F。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_4 为K或R。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_5 为H或P。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_6 为L或T。

[0185] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:52的序列,其中 X_7 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_1 为I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案

中, X_7 为 A 并且 X_2 为 I。在任何上述实施方案中, X_7 为 A 并且 X_3 为 F。在任何上述实施方案中, X_7 为 A 并且 X_4 为 R。在任何上述实施方案中, X_7 为 A 并且 X_5 为 P。在任何上述实施方案中, X_7 为 A 并且 X_6 为 T。

[0186] 在一些实施方案中, 多肽具有高亲和力 SIRP- α D1 结构域, 所述高亲和力 SIRP- α D1 结构域与 SEQ ID NO: 52 具有至少 85% 序列同一性 (例如至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列同一性), 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 以及 X_7 中的每一个不为野生型氨基酸。

[0187] 在一些实施方案中, 本公开的此方面的多肽相对于具有 SEQ ID NO: 1 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中, 本公开的此方面的多肽相对于具有 SEQ ID NO: 1 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0188] 在一些实施方案中, 多肽以比具有 SEQ ID NO: 1 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域大至少 10 倍的结合亲和力结合 CD47。在一些实施方案中, 多肽以比具有 SEQ ID NO: 1 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域大至少 100 倍的结合亲和力结合 CD47。在一些实施方案中, 多肽以比具有 SEQ ID NO: 1 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域大至少 1000 倍的结合亲和力结合 CD47。在一些实施方案中, 片段包括长度小于 10 个氨基酸、长度为约 10 个氨基酸、长度为约 20 个氨基酸、长度为约 30 个氨基酸、长度为约 40 个氨基酸、长度为约 50 个氨基酸、长度为约 60 个氨基酸、长度为约 70 个氨基酸、长度为约 80 个氨基酸、长度为约 90 个氨基酸、长度为约 100 个氨基酸或长度超过约 100 个氨基酸的多肽。片段保留与 CD47 结合的能力。优选地, SIRP- α D1 变体多肽和其片段以比 SIRP- α 多肽结合于 CD47 更高的亲和力结合于 CD47。举例来说, 在一些实施方案中, SIRP- α D1 变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M 或小于 1×10^{-11} M 的 K_D 结合于 CD47。在一些实施方案中, SIRP- α D1 变体多肽或其片段以介于约 500 nM 与 100 nM 之间、介于约 100 nM 与 50 nM 之间、介于约 50 nM 与 10 nM 之间、介于约 10 nM 与 5 nM 之间、介于约 5 nM 与 1 nM 之间、介于约 1 nM 与 500 pM 之间、介于约 500 pM 与 100 pM 之间、介于约 100 pM 与 50 pM 之间或介于约 50 pM 与 10 pM 之间的 K_D 结合于 CD47。

[0189] 在另一方面中, 本公开以包括具有以下序列的 SIRP- α D1 变体的多肽为特征:

[0190] EEELQX₁IQPKSVSVAAGESAILHCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRG AGPARELIYNQX₄EGX₅FPRVTTVS EX₆TKRENMDFSISIX₇ITPADA GTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 212), 其中 X_1 为 V、L 或 I; X_2 为 V、I 或 L; X_3 为 I、T、S 或 F; X_4 为 K 或 R; X_5 为 H、P 或 R; X_6 为 S、T 或 G; X_7 为 A; 并且其中所述变体相对于具有 SEQ ID NO: 2 中任一个的序列的野生型 SIRP- α D1 结构域具有至少一个氨基酸取代。

[0191] 在一些实施方案中, 多肽具有 SEQ ID NO: 212 的序列, 其中 X_1 为 V、L 或 I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为 V、I 或 L。在任何上述实施方案中, X_3 为 I、T、S 或 F。在任何上述实施方案中, X_4 为 K 或 R。在任何上述实施方案中, X_5 为 H 或 P。在任何上述实施方案中, X_6 为 S、T 或 G。在任何上述实施方案中, X_7 为 A。

[0192] 在一些实施方案中, 多肽具有 SEQ ID NO: 212 的序列, 其中 X_1 为 V 或 I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_2 为 V 或 I。在任何上述实施方案中, X_3 为 I 或 F。在任何上述实施方案中, X_4 为 K 或 R。在任何上述实施方案中, X_5 为 H 或 P。在任何上述实施方案中, X_6 为 S

或T。在任何上述实施方案中, X_7 为A。

[0193] 在一些实施方案中, 多肽具有SEQ ID NO:212的序列, 其中 X_7 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_1 为V或I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_2 为V或I。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_3 为I或F。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_4 为K或R。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_5 为H或P。在任何上述实施方案中, X_7 为A 并且 X_6 为S或T。

[0194] 在一些实施方案中, 多肽具有SEQ ID NO:212的序列, 其中 X_7 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_1 为I。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_2 为I。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_3 为F。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_4 为R。在任何上述实施方案中, X_7 为A 并且 X_5 为P。在任何上述实施方案中, X_7 为A并且 X_6 为T。

[0195] 在一些实施方案中, 多肽具有高亲和力SIRP- α D1结构域, 所述高亲和力SIRP- α D1结构域与SEQ ID NO:212具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性), 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 以及 X_7 中的每一个不为野生型氨基酸。

[0196] 在一些实施方案中, 本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过十个氨基酸取代。在一些实施方案中, 本公开的此方面的多肽相对于具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域包括不超过七个氨基酸取代。

[0197] 在一些实施方案中, 多肽以比具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少10倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中, 多肽以比具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少100倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中, 多肽以比具有SEQ ID NO:2中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域大至少1000倍的结合亲和力结合CD47。在一些实施方案中, 片段包括长度小于10个氨基酸、长度为约10个氨基酸、长度为约20个氨基酸、长度为约30个氨基酸、长度为约40个氨基酸、长度为约50个氨基酸、长度为约60个氨基酸、长度为约70个氨基酸、长度为约80个氨基酸、长度为约90个氨基酸、长度为约100个氨基酸或长度超过约100个氨基酸的多肽。片段保留与CD47结合的能力。优选地, SIRP- α D1变体多肽和其片段以比SIRP- α 多肽结合于CD47更高的亲和力结合于CD47。举例来说, 在一些实施方案中, SIRP- α D1变体多肽或其片段以小于 1×10^{-8} M、小于 5×10^{-9} M、小于 1×10^{-9} M、小于 5×10^{-10} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中, SIRP- α D1变体多肽或其片段以介于约500nM与100nM之间、介于约100nM与50nM之间、介于约50nM与10nM之间、介于约10nM与5nM之间、介于约5nM与1nM之间、介于约1nM与500pM之间、介于约500pM与100pM之间、介于约100pM与50pM之间或介于约50pM与10pM之间的 K_D 结合于CD47。

[0198] 在一些实施方案中, 本文描述一种包含具有根据以下的序列的SIRP- α D1变体的多肽: EEELQX₁IQPKSVLVAAGETATLRCTX₂TS LX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNN MDFSIRIGX₉X₁₀X₁₁X₁₂ADAGTYCYX₁₃KFRKGSPDDVEFKSGAGTE LSVRAKPS (SEQ ID NO: 218), 其中 X_1 为V、L或I; X_2 为A、V、L或I; X_3 为I、S、T或F; X_4 为E、L或V; X_5 为K或R; X_6 为E或Q; X_7 为H、R或P; X_8 为S、G、L或T; X_9 为任何氨基酸; X_{10} 为任何氨基酸; X_{11} 为任何氨基酸; X_{12} 为任何氨

基酸;并且 X_{13} 为V或I;并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。

[0199] 在一些实施方案中,多肽具有SEQ ID NO:212的序列, X_9 为A。在本公开的此方面中的任何上述实施方案中, X_9 为N。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_{10} 为I。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_9 为N并且 X_{10} 为P。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_9 为N并且 X_{11} 为不是S、T或C的任何氨基酸。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_{11} 为T。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_{11} 为不是T的氨基酸。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_{12} 为P。在本公开的此方面中的任何前述实施方案中, X_9 为N并且 X_{12} 为不是P的任何氨基酸。

[0200] 在一些实施方案中,本文描述一种包含具有根据以下的序列的SIRP- α D1变体的多肽:EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLCTX₂TS LX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNN MDFSIRIGX₉ITX₁₀ADAGTYXCX₁₁KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSV RAKPS (SEQ ID NO:219),其中 X_1 为V、L或I; X_2 为A、V、L或I; X_3 为I、S、T或F; X_4 为E、L或V; X_5 为K或R; X_6 为E或Q; X_7 为H、R或P; X_8 为S、G、L或T; X_9 为N; X_{10} 为不是P的任何氨基酸;并且 X_{11} 为V或I;并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO:1的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代。

[0201] 在本公开的另一方面中,本文公开了包括具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的SIRP- α D1变体多肽或其片段的组合物。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽或其片段以与SIRP- α 多肽结合于CD47的亲和力相比更高的亲和力结合于CD47。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽以小于 1×10^{-8} M或小于 1×10^{-9} M、小于 1×10^{-10} M或小于 1×10^{-11} M的 K_D 结合于CD47。在一些实施方案中,将上述SIRP- α D1变体多肽连接或融合至第二多肽。在一些实施方案中,第二多肽包括但不限于Fc多肽、Fc变体、HSA多肽、白蛋白肽、PEG聚合物或前述各项的片段。

[0202] 在不限制前述内容的情况下,在一些实施方案中,SIRP- α D1变体多肽是选自表6中所示的SEQ ID NO:53-87以及213中的任一个。

[0203] 表6.SIRP- α 变体多肽

SEQ ID NO:	氨基酸序列
53	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAPKS
54	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ RQGPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAPKS
55	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQ RQGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAPKS
56	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQ RQGPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAPKS

[0205]

57	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
58	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR QGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
59	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQK QGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
60	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR EGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
61	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGHFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
62	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
63	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
64	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ REGPFRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS
65	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ REGPFRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS
66	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ REGPFRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS
67	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ REGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS
68	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
69	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
70	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQR EGPFRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKS GAGTELSVRAKPS
71	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
72	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
73	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
74	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS

[0206]

75	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
76	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
77	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
78	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
79	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
80	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
81	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
82	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
83	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
84	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
85	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
86	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
87	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ KEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS
213	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITVADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS

[0207] 在一些实施方案中,多肽包括高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与表6中所提供的任何变体具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)。

[0208] 在一些实施方案中,多肽包括高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与表6中的SEQ ID NO:80、81或85 具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)。

[0209] III.Fc结构域变体和融合构建体

[0210] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处

具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0211] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0212] 靶向细胞表面抗原的抗体可触发与免疫细胞上的Fc受体(FcR)接合相关的免疫刺激和效应功能。存在许多对特定类别的抗体,包括IgG(γ 受体)、IgE(η 受体)、IgA(α 受体)以及IgM(μ 受体)具特异性的Fc 受体。Fc区与细胞表面上的Fc受体的结合可触发许多生物反应,包括抗体包被的颗粒的吞噬(抗体依赖性细胞介导的吞噬作用,或ADCP)、免疫复合物的清除、抗体包被的细胞被杀伤细胞裂解(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,或ADCC)以及炎性介质的释放、胎盘转移以及免疫球蛋白产生的控制。另外,补体的C1组分与抗体的结合可活化补体系统。补体的活化对于细胞病原体的裂解可能是重要的。然而,补体的活化也可以刺激炎症反应,并且也可能参与自体免疫性超敏反应或其他免疫性病症。具有减少或消除的结合某些Fc受体的能力的变体Fc区可适用于开发治疗性抗体和Fc-融合多肽构建体,其通过靶向、活化或中和配体功能而起作用,而不损害或破坏局部细胞或组织。

[0213] 在一些实施方案中,SIRP- α D1多肽构建体包含与Fc结构域单体键联的非天然存在的高亲和力SIRP- α D1变体,所述Fc结构域单体形成具有消融或降低的效应功能的Fc结构域。

[0214] 在一些实施方案中,Fc结构域单体是指包括第二和第三抗体恒定结构域(例如CH2和CH3)的多肽链。在一些实施方案中,Fc结构域单体还包括铰链结构域。在一些实施方案中,Fc结构域单体属于任何免疫球蛋白抗体同种型,包括IgG、IgE、IgM、IgA以及IgD。另外,在一些实施方案中,Fc结构域单体属于任何IgG亚型(例如 IgG1、IgG2、IgG2a、IgG2b、IgG2c、IgG3以及IgG4)。在一些实施方案中,Fc结构域单体相较于野生型Fc结构域单体序列包括多达十种变化(例如1-10、1-8、1-6、1-4个氨基酸取代、添加或插入、缺失或其组合),所述变化改变Fc结构域和Fc受体之间的相互作用。

[0215] 如本文所用,术语“Fc结构域”是指两个Fc结构域单体的二聚体。在野生型Fc结构域中,两个Fc结构域单体通过两个CH3抗体恒定结构域之间的相互作用以及在两个二聚化Fc结构域单体的铰链结构域之间形成的一个或多个二硫键而二聚化。在一些实施方案中,使Fc结构域突变以缺乏效应功能,例如“死Fc结构域”。在一些实施方案中,Fc结构域中的每个Fc结构域单体在CH2抗体恒定结构域中包括氨基酸取代以降低Fc结构域与Fc受体(诸如Fc γ 受体(Fc γ R)、Fc α 受体(Fc α R)或Fc ϵ (Fc ϵ R))之间的相互作用或结合。

[0216] 在一些实施方案中,使高亲和力SIRP- α D1变体(例如表2、5以及6中所描述的任何变体)融合至免疫球蛋白的Fc结构域单体或Fc 结构域单体的片段。在一些实施方案中,免疫球蛋白的Fc结构域单体或Fc结构域单体的片段能够与另一Fc结构域单体形成Fc结构域。在一些实施方案中,免疫球蛋白的Fc结构域单体或Fc结构域单体的片段不能与另一个Fc结构域单体形成Fc结构域。在一些实施方案中,使Fc结构域单体或Fc结构域的片段融合至本

公开的多肽以增加多肽的血清半衰期。在一些实施方案中,融合至本公开的多肽的Fc结构域单体或Fc结构域单体的片段与第二Fc结构域单体二聚化以形成Fc结构域,所述Fc结构域结合Fc受体,或者替代地,Fc结构域单体结合Fc受体。在一些实施方案中,融合至多肽以增加多肽的血清半衰期的Fc结构域或Fc结构域的片段不诱导任何免疫系统相关反应。

[0217] 在一些实施方案中,本文所提供的SIRP- α 多肽或构建体包括连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体以及连接至第二Fc结构域单体的抗体可变结构域,其中第一和第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域(例如异二聚Fc结构域)。Fc结构域为存在于免疫球蛋白C端的蛋白质结构。Fc结构域包括两个Fc结构域单体,所述两个Fc结构域单体通过CH3抗体恒定结构域之间的相互作用而二聚化。野生型Fc结构域形成结合于Fc受体(例如Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa、Fc γ RIIIb以及Fc γ RIV)的最小结构。

[0218] Fc结构域不直接参与使抗体与其靶标结合,但可参与各种效应功能,诸如抗体参与抗体依赖性细胞毒性。在一些实施方案中,本公开的SIRP- α 多肽或构建体中的Fc结构域包含氨基酸取代、添加或插入、缺失或其任何组合,所述变化导致降低的效应功能,诸如降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、降低的补体依赖性细胞溶解(CDC)、降低的抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)或其任何组合。在一些实施方案中,本公开的SIRP- α 多肽或构建体的特征为与人Fc受体的结合减少(例如极少结合或不结合)以及与补体蛋白C1q的结合减少(例如极少结合或不结合)。在一些实施方案中,本公开的SIRP- α 构建体的特征为与人Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIb、Fc γ RIIIb或其任何组合以及C1q的结合减少(例如极少结合或不结合)。为了改变或降低抗体依赖性效应功能,诸如ADCC、CDC、ADCP或其任何组合,在一些实施方案中,本公开的SIRP- α 构建体中的Fc结构域属于IgG类并且在E233、L234、L235、G236、G237、D265、D270、N297、E318、K320、K322、A327、A330、P331或P329(根据Kabat(Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD.(1991))的EU索引编号)处包含一个或多个氨基酸取代。

[0219] 在一些实施方案中,本文所描述的包含非天然Fc区的多肽构建体与包含天然Fc区的多肽构建体相比展现减少或消除的与Fc γ 受体CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64中的至少一个的结合。在一些情况下,本文所描述的多肽构建体展现减少或消除的与CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64Fc γ 受体的结合。

[0220] CDC是指补体级联反应因补体组分C1q结合于抗体Fc而活化的细胞毒性形式。在一些实施方案中,本文所描述的包含非天然Fc区的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的C1q结合减少。在一些情况下,如本文所描述的包含非天然Fc区的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现降低的CDC。在一些实施方案中,如本文所描述的包含非天然Fc区的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的CDC降低。在一些情况下,如本文所描述的包含非天然Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现可忽略的CDC。

[0221] 在一些实施方案中,本文中的Fc变体相对于野生型序列被最低程度糖基化的或具有降低的糖基化。在一些实施方案中,以N297A突变或通过使N297突变为不是N的任何氨基

酸来完成去糖基化。在一些实施方案中,通过破坏基序N-Xaa1-Xaa2-Xaa3来完成去糖基化,其中N=天冬酰胺;Xaa1=除P(脯氨酸)外的任何氨基酸;Xaa2=T(苏氨酸)、S(丝氨酸)或C(半胱氨酸);并且Xaa3=除P(脯氨酸)外的任何氨基酸。在一个实施方案中,N-Xaa1-Xaa2-Xaa3基序是指如根据 Kabat等人,1991所指定的残基297-300。在一些实施方案中,对N、Xaa1、Xaa2或Xaa3中的任何一个或多个的突变均引起Fc变体的去糖基化。

[0222] 在一些实施方案中,抗体IgG恒定区的变体(例如Fc变体)具有降低的特异性结合Fc γ 受体的能力或具有降低的诱导吞噬作用的能力。在一些实施方案中,抗体IgG恒定区的变体(例如Fc变体)具有降低的特异性结合Fc γ 受体的能力并且具有降低的诱导吞噬作用的能力。举例来说,在一些实施方案中,使Fc结构域突变以缺乏效应功能,这是“死”Fc结构域的典型特征。举例来说,在一些实施方案中,Fc结构域包括已知使Fc结构域与Fc γ 受体之间的相互作用最小化的特定氨基酸取代。在一些实施方案中,Fc结构域单体来自IgG1抗体并且包括氨基酸取代L234A、L235A、G237A以及N297A(如根据 Kabat等人,1991的EU编号系统所指定)中的一个或多个。在一些实施方案中,此类IgG1Fc变体中包括一个或多个额外突变。人IgG1Fc变体的此类额外突变的非限制性实例包括E318A和K322A。在一些情况下,人IgG1Fc变体与野生型人IgG1序列相比总共具有多达12、11、10、9、8、7、6、5或4或更少个突变。在一些实施方案中,此类IgG1Fc变体中包括一个或多个额外缺失。举例来说,在一些实施方案中,使表7中的SEQ ID NO:88中所提供的Fc IgG1重链恒定区的C端赖氨酸缺失,例如以在细菌或哺乳动物细胞中产生多肽时增加多肽的同质性。在一些情况下,人IgG1Fc变体与野生型人IgG1序列相比总共具有多达12、11、10、9、8、7、6、5或4或更少个缺失。在一些实施方案中,IgG1Fc变体具有根据SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:137中任一个的序列。

[0223] 在一些实施方案中,Fc结构域单体来自IgG2或IgG4抗体并且包括氨基酸取代A330S、P331S或A330S与P331S。前述氨基酸位置是根据Kabat等人(1991)来定义。可通过在抗体的与“标准”Kabat编号序列具有序列同源性的区域进行比对来确定给定抗体的氨基酸残基的Kabat编号。在一些实施方案中,Fc变体包含含有A330S、P331S以及N297A氨基酸取代(如根据Kabat等人(1991)的EU编号系统所指定)中的一个或多个的人IgG2Fc序列。在一些实施方案中,此类IgG2 Fc变体中包括一个或多个额外突变。人IgG2Fc变体的此类额外突变的非限制性实例包括V234A、G237A、P238S、V309L以及H268A(如根据Kabat等人(1991)的EU编号系统所指定)。在一些情况下,人IgG2 Fc变体与野生型人IgG2序列相比总共具有多达12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或更少个突变。在一些实施方案中,此类IgG2Fc变体中包括一个或多个额外缺失。举例来说,在一些实施方案中,使表7中的SEQ ID NO:89中所提供的Fc IgG2重链恒定区的C端赖氨酸缺失,例如以在细菌或哺乳动物细胞中产生多肽时增加多肽的同质性。在一些情况下,人IgG2Fc变体与野生型人IgG2序列相比总共具有多达12、11、10、9、8、7、6、5或4或更少个缺失。

[0224] 当Fc变体为IgG4Fc变体时,在一些实施方案中,此类Fc变体包含S228P突变(如根据Kabat等人(1991)所指定)。在一些情况下,人IgG4Fc变体与野生型人IgG4序列相比总共具有多达12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个突变。

[0225] 在一些实施方案中,Fc变体包括IgG1Fc区的突变L234A、L235A、G237A或N297A中的至少一个或IgG2Fc区的突变A330S、P331S或N297A中的至少一个。在一些实施方案中,Fc

变体包括IgG1 Fc区的突变L234A、L235A、G237A或N297A中的至少两个或IgG2 Fc区的突变A330S、P331S或N297A中的至少两个。在一些实施方案中,Fc变体包括IgG1Fc区的突变L234A、L235A、G237A或N297A 中的至少三个或由IgG2Fc区的突变A330S、P331S以及N297A组成。在一些实施方案中,Fc变体由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成。

[0226] 在一些实施方案中,与野生型人IgG Fc区相比Fc变体展现减少的与受试者的Fc受体的结合。在一些实施方案中,与野生型人IgG Fc 区相比Fc变体展现消除的与受试者的Fc受体的结合。在一些实施方案中,与野生型人IgG Fc区相比Fc变体展现吞噬作用减少。在一些实施方案中,与野生型人IgG Fc区相比Fc变体展现消除的吞噬作用。

[0227] SEQ ID NO:88和SEQ ID NO:89提供Fc IgG1和IgG2重链恒定区的氨基酸序列。在一些实施方案中,Fc变体为如表7中所示的 SEQ ID NO:90-95的任何变体。

[0228] 表7.Fc变体的氨基酸序列

[0229]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
88	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	STKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPEPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
92	VECPPEPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0230]	93	VECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
	94	ERKSSVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
	95	ERKSSVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG

[0231] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性在本文中也称为ADCC,是指如下细胞毒性形式,其中所分泌的Ig结合至存在于某些细胞毒性细胞(例如天然杀伤(NK)细胞和嗜中性粒细胞)上的Fc受体(FcR),使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合于携带抗原的靶细胞,并且随后杀灭靶细胞。抗体依赖性细胞介导的吞噬作用在本文中也称为ADCP,是指如下细胞毒性形式,其中所分泌的Ig结合至存在于某些吞噬细胞(例如巨噬细胞)上的Fc受体(FcR),使得这些吞噬细胞效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶细胞,并且随后吞噬并消化靶细胞。针对靶细胞表面的配体特异性高亲和力IgG抗体可刺激细胞毒性或吞噬细胞,并且可用于此类杀伤。在一些实施方案中,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现降低的ADCC或ADCP。在一些实施方案中,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的ADCC或ADCP降低。在一些实施方案中,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现消除的ADCC或ADCP。

[0232] 补体引导的细胞毒性在本文中也称为CDC,是指补体级联反应因补体组分C1q结合于抗体Fc而活化的细胞毒性形式。在一些实施方案中,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的C1q结合减少。在一些情况下,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现降低的CDC。在一些实施方案中,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的CDC降低。在一些情况下,包含如本文所描述的Fc变体的多肽构建体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现可忽略的CDC。

[0233] 本文中的Fc变体包括与野生型人IgG Fc区相比展现减少的与Fc γ 受体的结合的那些Fc变体。举例来说,在一些实施方案中,如实施例中所描述,Fc变体所展现的与Fc γ 受

体的结合比野生型人IgG Fc区所展现的与Fc γ 受体的结合少。在一些情况下,Fc变体具有减少了10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100% (完全消除的效应功能) 的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,减少的结合是关于任何一个或多个Fc γ 受体,例如CD16a、CD32a、CD32b、CD32c或CD64。

[0234] 在一些情况下,本文所公开的Fc变体与其野生型人IgG Fc区相比展现吞噬作用减少。此类Fc变体与其野生型人IgG Fc区相比展现吞噬作用减少,其中吞噬活性减少为例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些情况下,Fc变体与其野生型人IgG Fc区相比展现消除的吞噬作用。

[0235] 在一些实施方案中,使本文所公开的Fc变体与一个或多个融合配偶体偶联。在一些情况下,融合配偶体为治疗性部分。在一些情况下,选择融合配偶体以能够靶向所表达的蛋白质、纯化、筛选、展示等。在一些实施方案中,融合配偶体还影响与Fc受体结合的程度或吞噬作用减少的程度。如本文所描述,在一些实施方案中,当Fc变体偶联至融合配偶体时,它形成如下文所描述的多肽构建体。

[0236] 在一些实施方案中,使融合配偶体经由接头序列键联至Fc变体序列。在一些实施方案中,接头序列通常包含少量的氨基酸,诸如不到十个氨基酸,不过也利用更长的接头。在一些情况下,接头的长度小于10、9、8、7、6或5个氨基酸或更短。在一些情况下,接头的长度为至少10、11、12、13、14、15、20、25、30或35个氨基酸或更长。任选地,在一些实施方案中,采用可裂解接头。

[0237] 在一些实施方案中,融合配偶体为靶向或信号序列,所述靶向或信号序列将Fc变体蛋白和任何相关融合配偶体引导至所期望的细胞位置或胞外培养基。在一些实施方案中,某些信号传导序列使蛋白质的目标为分泌至生长培养基中或位于细胞的内膜和外膜之间的周质空间中。在一些实施方案中,融合配偶体为编码肽或蛋白质从而实现纯化或筛选的序列。此类融合配偶体包括但不限于多组氨酸标签(His- 标签)(例如His6和His10)或用于固定金属亲和色谱(IMAC)系统(例如 Ni²⁺亲和柱)的其他标签、GST融合物、MBP融合物、Strep-标签、细菌酶BirA的BSP生物素化靶序列以及由抗体靶向的表位标签(例如 c-myc标签、flag-标签等)。

[0238] 在一些实施方案中,此类标签适用于纯化、筛选或两者。举例来说,在一些实施方案中,使用His-标签通过将其固定至Ni²⁺亲和柱来纯化Fc变体并且然后在纯化后,使用相同His-标签将抗体固定至 Ni²⁺涂布的板以进行ELISA或如本文别处所描述的其他结合测定。在一些实施方案中,融合配偶体使得能够使用选择方法来筛选如本文所描述的Fc变体。

[0239] 实现多种选择方法的各种融合配偶体为可获得的。举例来说,通过使Fc变体文库的成员融合至基因III蛋白,可采用噬菌体展示。在一些实施方案中,融合配偶体使Fc变体能够被标记。或者,在一些实施方案中,融合配偶体结合于表达载体上的特定序列,从而使融合配偶体和相关Fc变体能够与编码它们的核酸共价或非共价键联。

[0240] 在一些实施方案中,当融合配偶体为治疗性部分时,治疗性部分为例如肽、蛋白质、抗体、siRNA或小分子。偶联至本公开的Fc变体的治疗性抗体的非限制性实例包括但不限于识别CD47的抗体。偶联至本公开的Fc变体的治疗性多肽的非限制性实例包括但不限于结合CD47的多肽,包括SIRP- α 多肽。在此类情况下,使结合CD47 的多肽连接或融合至本公开的Fc变体。结合CD47的多肽的实例包括但不限于抗CD47抗体或其片段以及CD47的配体

(诸如SIRP- α)或其片段。结合CD47的多肽的额外实例包括但不限于SIRP- α 的天然存在的形式以及其突变体。

[0241] 在一些实施方案中,本文公开一种包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、de1G236 以及N297A的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域单体为相同的(即同二聚体)。在一些实施方案中,Fc结构域单体为不同的(即异二聚体)。在一些实施方案中,Fc结构域二聚体中的Fc结构域单体中的至少一个为由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域二聚体中的Fc结构域单体中的至少一个为由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2 Fc区。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc融合物的野生型型式相比展现消除或减少的与C1q的结合。在一些实施方案中,Fc结构域二聚体中的Fc结构域单体中的至少一个为包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、de1G236以及N297A的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc变体与野生型人IgG4Fc区相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体与其人IgG4Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与CD16a和CD32b Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,Fc变体以大于约 5×10^{-6} M的KD结合于Fc γ 受体。

[0242] 在一些实施方案中,Fc变体还包含结合CD47的多肽。在一些实施方案中,Fc变体与人IgG Fc区的野生型型式相比展现消除或减少的与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,结合CD47的多肽在啮齿动物和非人灵长类动物中不引起急性贫血。在一些实施方案中,结合 CD47的多肽在人中不引起急性贫血。

[0243] 在一些实施方案中,结合CD47的多肽为信号调控蛋白 α (SIRP- α) 多肽或其片段。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包含SIRP- α D1变体,所述SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列: EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGP GRX₄LIYNQX₅EGX₆FPRVTTVSDX₇TKRNNMDFSIRIGX₈ITPADAG TYYCX₉KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS(SEQ ID NO:51),其中X₁为V或I;X₂为A或I;X₃为I或F;X₄为E或V;X₅为K 或R;X₆为H或P;X₇为L或T;X₈为不是N的任何氨基酸;并且 X₉为V或I。在一些实施方案中,SIRP- α 多肽包含SIRP- α D1变体,其中X₁为V或I;X₂为A或I;X₃为I或F;X₄为E;X₅为K或R; X₆为H或P;X₇为L或T;X₈不为N;并且X₉为V。

[0244] 在一些实施方案中,本文公开一种包含以下各项的多肽:SIRP- α D1变体,其中SIRP- α D1变体为非天然存在的高亲和力SIRP- α D1 结构域,其中SIRP- α D1变体以比天然存在的D1结构域的亲和力大至少10倍的亲和力结合于人CD47;以及Fc结构域单体,其中Fc 结构域单体与包含第二Fc结构域单体的第二多肽键联以形成Fc结构域,其中Fc结构域具有消除或降低的效应功能。在一些实施方案中,非天然存在的高亲和力SIRP- α D1结构域在残基80处包含氨基酸突变。

[0245] 在一些实施方案中,本文公开一种SIRP- α D1变体,其中SIRP- α D1变体以小于250nM的KD结合来自第一物种的CD47;并且其中 SIRP- α D1变体以小于250nM的KD结合来自第二物种的CD47;并且来自第一物种的CD47的KD与来自第二物种的CD47的KD在彼此的100

倍以内;其中第一物种和第二物种选自由以下各项组成的组:人、啮齿动物以及非人灵长类动物。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体结合来自至少3个不同物种的CD47。在一些实施方案中,非人灵长类动物为食蟹猴。

[0246] 在一些实施方案中,本文公开一种包含以下各项的多肽:(a) SIRP- α D1结构域,所述SIRP- α D1结构域以小于250nM的KD结合人CD47;以及(b)Fc结构域单体,所述Fc结构域单体键联至SIRP- α D1结构域的N端或C端,其中所述多肽在啮齿动物和非人灵长类动物中不引起急性贫血。在一些实施方案中,多肽为人SIRP- α 的非天然存在的变体。在一些实施方案中,体内施用所述多肽在施用后第一周内使得血红蛋白减少不到50%。在一些实施方案中,在人中施用所述多肽在施用后第一周内使得血红蛋白减少不到50%。在一些实施方案中,多肽还包含至少一个Fc变体,其中Fc变体包含选自以下的 Fc结构域单体:(i) 由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1Fc区;(ii) 由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2 Fc区;或(iii) 包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A的人IgG4Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域单体为由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1Fc区。在一些实施方案中,Fc结构域单体为由突变A330S、P331S以及N297A 组成的人IgG2Fc区。

[0247] 本公开的SIRP- α 构建体包括C端使用常规基因或化学手段(例如化学缀合)借助于接头连接至Fc结构域单体的N端的SIRP- α 结构域或其变体。在一些实施方案中,在多肽与Fc结构域单体之间插入接头(例如间隔区)。在一些实施方案中,使本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽融合至不能形成二聚体的Fc结构域单体。在一些实施方案中,使本公开的多肽融合至能够与另一Fc结构域单体形成二聚体(例如异二聚体)的Fc结构域单体。在一些实施方案中,使本发明的多肽融合至Fc结构域单体,并且此融合蛋白形成同二聚体。在一些实施方案中,使本公开的多肽融合至第一Fc结构域单体,并且使不同的蛋白质或肽(例如抗体可变区)融合至第二Fc结构域单体。在一些实施方案中,使SIRP- α D1结构域或其变体连接至第一Fc结构域单体,并且使治疗性蛋白质(例如细胞因子、白细胞介素、抗原、类固醇、抗炎剂或免疫调节剂)连接至第二Fc结构域单体。在一些实施方案中,第一和第二Fc结构域单体形成异二聚体。

[0248] 在不受前述内容限制的情况下,在一些实施方案中,使SIRP- α D1 变体多肽(例如表2、5以及6中所描述的任何变体)融合至Fc多肽或 Fc变体多肽,诸如Fc结构域单体。包括SIRP- α D1变体多肽和融合的Fc变体多肽的多肽的实例包括但不限于表8中所示的SEQ ID NO: 96-137、214以及216。

[0249] 表8. 包含融合至Fc变体的SIRP- α D1变体的多肽

[0250]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
96	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYCYCIKFRKGGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYCYCVKFRKGGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYCIKFRKGGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT

[0251]

	EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	EEELQVIQPKDSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	EEELQVIQPKDSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	EEELQVIQPKDSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	EEELQIIQPKDSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	EEELQVIQPKDSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	EEELQIIQPKDSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	EEELQIIQPKDSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	EEELQVIQPKDSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV

[0252]

	HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFPRTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYCKFRKGSPPDVEFKSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSFLTUVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE

[0253]

	EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
117	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTRNNMDFSIIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFL

[0254]

	YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSV LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSV LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSV LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIKIGNITPADAGTYCICKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVSV LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQ KEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISINITPADAGTYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPSISKYGPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0255]

131	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDTTKRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
132	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDTTKRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
133	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDTTKRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
134	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFRVTTVSDTTKRNNMDF SIRIGNITPADAGTY YCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSAAAPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
135	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFRVTTVSDLT KRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
136	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFRVTTVSDTTKRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
137	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR EGPFRVTTVSDTTKRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCIKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
214	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFRVTTVSDLT KRNNMDF SIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPSEKSSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
216	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR

[0256]

QGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYCIKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0257] 在一些实施方案中,多肽包含高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与表8中所提供的任何变体具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)。

[0258] 在一些实施方案中,多肽包含高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与表8中的SEQ ID NO:98-104、107-113、116-122或135-137具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)。

[0259] 在一些实施方案中,多肽包含(a)信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1变体,其中SIRP- α D1变体包含以下氨基酸序列: EEX₁X₂QX₃IQPKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSLX₁₁PVGPIQW FRGA GPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMD FX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTYCYCX₂₆KX₂₇RK GSPDX₂₈X₂₉EX₃₀KSGA GTELSVRX₃₁KPS(SEQ ID NO:47),其中X₁为E或G;X₂为L、I 或V;X₃为V、L或I;X₄为S或F;X₅为L或S;X₆为S或T;X₇为A或V;X₈为I或T;X₉为H、R或L;X₁₀为A、V、I或L;X₁₁为I、T、S或F;X₁₂为A或G;X₁₃为E、V或L;X₁₄为K或R;X₁₅为E或Q;X₁₆为H、P或R;X₁₇为D或E;X₁₈为S、L、T或G;X₁₉为K或R;X₂₀为E或N;X₂₁为S或P;X₂₂为S或R;X₂₃为S或G;X₂₄为任何氨基酸;X₂₅为任何氨基酸;X₂₆为V或I;X₂₇为F、L或V;X₂₈为D或不存在;X₂₉为T或V;X₃₀为F或V;并且X₃₁为A或G;并且其中SIRP- α D1变体相对于具有根据SEQ ID NO: 1至10中任一个的序列的野生型SIRP- α D1结构域具有至少两个氨基酸取代;以及(b)Fc变体,所述Fc变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc结构域单体独立地为(i)包含N297A突变的人IgG1Fc区;(ii)包含L234A、L235A以及G237A突变的人IgG1Fc区;(iii)包含L234A、L235A、G237A以及N297A突变的人IgG1Fc区;(iv)包含N297A突变的人IgG2Fc区;(v)包含A330S和P331S突变的人IgG2Fc区;(vi)包含A330S、P331S以及N297A突变的人IgG2Fc区;(vii)包含S228P、E233P、F234V、L235A以及delG236突变的人IgG4Fc区;或(viii)包含S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A突变的人IgG4Fc区。

[0260] 在一些实施方案中,多肽包含SIRP- α D1变体,其中SIRP- α D1变体包含根据SEQ ID NO:47的氨基酸序列;Fc变体,所述Fc变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中Fc结构域二聚体中的Fc结构域单体中的一个包含含有L234A、L235A、G237A以及N297A突变的人IgG1Fc区。

[0261] Fc结构域单体的二聚化

[0262] 在一些实施方案中,使SIRP- α D1变体多肽(例如表2、5以及6中所描述的任何变体)在N端或在C端融合至第一Fc结构域单体。在一些实施方案中,第一Fc结构域单体不能形成Fc结构域或二聚体。在一些实施方案中,第一Fc结构域单体与第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域或二聚体。在一些实施方案中,第一和第二Fc结构域单体包括促进第一和第二结构域单体之间的异二聚化的氨基酸取代。

[0263] 在一些实施方案中,Fc结构域中的两个Fc结构域单体中的每一个包括促进两个单体的异二聚化的氨基酸取代。在一些实施方案中,例如由包括融合至第一Fc结构域单体的

SIRP- α D1变体多肽的第一亚单位和包括第二Fc结构域单体(例如在不存在SIRP- α D1变体多肽或任何其他多肽的情况下)的第二亚单位形成了SIRP- α 构建体。在一些实施方案中,构建体具有键联至Fc结构域的单个SIRP- α D1变体多肽(例如单臂)。在一些实施方案中,构建体具有键联至Fc结构域的两个SIRP- α D1变体多肽(例如双臂)。在一些实施方案中, K_D 为约500nM的SIRP- α D1变体特别适用于双臂构建体。在一些实施方案中, K_D 为约50nM的SIRP- α D1变体特别适用于双臂构建体。在一些实施方案中, K_D 为约5nM的SIRP- α D1变体适用于双臂构建体和单臂构建体。在一些实施方案中, K_D 为约500pM的SIRP- α D1变体适用于双臂构建体和单臂构建体。在一些实施方案中, K_D 为约100pM的SIRP- α D1变体适用于双臂构建体和单臂构建体。在一些实施方案中, K_D 为约50pM的SIRP- α D1变体适用于双臂构建体和单臂构建体。在一些实施方案中, K_D 为约10pM的SIRP- α D1变体适用于双臂构建体和单臂构建体。

[0264] 在一些实施方案中,通过在两个Fc结构域单体中引入不同但相容的取代(诸如“杵入臼”残基对和电荷残基对)来促进Fc结构域单体的异二聚化。杵和臼的相互作用有利于异二聚体形成,而杵-杵和臼-臼相互作用归因于空间位阻和有利相互作用的缺失而妨碍同二聚体形成。臼是指当蛋白质中的原始氨基酸用具有较小侧链体积的不同氨基酸替换时形成的空隙。杵是指当蛋白质中的原始氨基酸用具有较大侧链体积的不同氨基酸替换时形成的突起。举例来说,在一些实施方案中,被替换的氨基酸位于Fc结构域单体的CH3抗体恒定结构域中,并且参与两个Fc结构域单体的二聚化。在一些实施方案中,在一个CH3抗体恒定结构域中形成臼以容纳另一CH3抗体恒定结构域中的杵,使得杵和臼氨基酸起到促进或有利于两个Fc结构域单体异二聚化的作用。在一些实施方案中,在一个CH3抗体恒定结构域中形成臼以更好地容纳另一CH3抗体恒定结构域中的原始氨基酸。在一些实施方案中,在一个CH3抗体恒定结构域中形成杵以与另一CH3抗体恒定结构域中的原始氨基酸形成额外的相互作用。

[0265] 在一些实施方案中,通过用具有较小侧链的氨基酸(诸如丙氨酸、缬氨酸或苏氨酸)替换具有较大侧链的氨基酸(诸如酪氨酸或色氨酸),例如CH3抗体恒定结构域中的Y407V突变来构建臼。类似地,在一些实施方案中,通过用具有较大侧链的氨基酸替换具有较小侧链的氨基酸,例如CH3抗体恒定结构域中的T366W突变来构建杵。在一些实施方案中,一个Fc结构域单体包括杵突变T366W,而另一个Fc结构域单体包括臼突变T366S、L358A以及Y407V。在一些实施方案中,使本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽融合至包括杵突变T366W的Fc结构域单体以限制不需要的杵-杵同二聚体形成。表9中包括杵入臼氨基酸对的实例,但不限于这些,而表10中提供了杵入臼Fc变体和SIRP- α -Fc融合物的实例。

[0266] 表9. 杵入臼氨基酸对

[0267]	Fc 结构域单体 1	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L358A Y407V	T394W Y407T	T394S Y407A	T366W T394S
	Fc 结构域单体 2	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A

[0268] 表10. Fc变体和SIRP- α -Fc融合物的实例

[0269]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYN QRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIKIGAITPADAGTYCIKFRKKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYN QRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIKIGAITPADAGTYCIKFRKKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
141	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG

[0270]

	GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0271] 除了杵入臼策略之外,在一些实施方案中,还使用静电转向(electrostatic steering)来控制Fc结构域单体的二聚化。静电转向是指利用肽、蛋白质结构域以及蛋白质

中的带相反电荷的氨基酸之间的有利静电相互作用来控制更有序的蛋白质分子的形成。具体地说,为使用静电转向控制Fc结构域单体的二聚化,将构成CH3-CH3界面的一个或多个氨基酸残基用带正电荷或带负电荷的氨基酸残基替换,使得相互作用视所引入的特定带电荷氨基酸而定变得静电有利或不利。在一些实施方案中,将界面中的带正电荷的氨基酸(诸如赖氨酸、精氨酸或组氨酸)用带负电荷的氨基酸(诸如天冬氨酸或谷氨酸)替换。在一些实施方案中,将界面中的带负电荷的氨基酸用带正电荷的氨基酸替换。在一些实施方案中,将带电荷的氨基酸引入相互作用的CH3抗体恒定结构域中的一个或两个中。在一些实施方案中,将带电荷的氨基酸引入两个Fc结构域单体的相互作用的CH3抗体恒定结构域中促进如受由带电荷的氨基酸之间的相互作用产生的静电转向作用控制的Fc结构域单体的异二聚体的选择性形成。表11包括了静电转向氨基酸对的实例,但不限于这些。

[0272] 表11. 静电转向氨基酸对

[0273]	Fc 结构域单体 1	K409 D	K409 D	K409 E	K409 E	K392 D	K392 D	K392 E	K392 E	K409 D K392 D	K370 E K409 D K439 E
	Fc 结构域单体 2	D399 K	D399 R	D399 K	D399 R	D399 K	D399 R	D399 K	D399 R	D399 K D356 K	D356 K E357 K D399 K

[0274] 特别是在构建双特异性抗体的背景下用于控制Fc结构域单体的异二聚化的其他方法为可获得的。

[0275] 在一些实施方案中,第一Fc结构域单体和第二Fc结构域单体各自相对于人IgG1的序列包括以下氨基酸取代中的一个或多个: T366W、T366S、L368A、Y407V、T366Y、T394W、F405W、Y349T、Y349E、Y349V、L351T、L351H、L351N、L351K、P353S、S354D、D356K、D356R、D356S、E357K、E357R、E357Q、S364A、T366E、L368T、L368Y、L368E、K370E、K370D、K370Q、K392E、K392D、T394N、P395N、P396T、V397T、V397Q、L398T、D399K、D399R、D399N、F405T、F405H、F405R、Y407T、Y407H、Y407I、K409E、K409D、K409T以及K409I。

[0276] 在一些实施方案中,Fc结构域单体包含:(a)相对于野生型人 IgG1的以下氨基酸取代中的一个:T366W、T366S、L368A、Y407V、T366Y、T394W、F405W、Y349T、Y349E、Y349V、L351T、L351H、L351N、L351K、P353S、S354D、D356K、D356R、D356S、E357K、E357R、E357Q、S364A、T366E、L368T、L368Y、L368E、K370E、K370D、K370Q、K392E、K392D、T394N、P395N、P396T、V397T、V397Q、L398T、D399K、D399R、D399N、F405T、F405H、F405R、Y407T、Y407H、Y407I、K409E、K409D、K409T或K409I;或(b)(i)相对于人IgG1Fc区的N297A突变;(ii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L235A以及G237A突变;(iii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L235A、G237A以及N297A突变;(iv)相对于人IgG2Fc区的N297A突变;(v)相对于人IgG2Fc区的A330S和P331S突变;(vi)相对于人IgG2Fc区的A330S、P331S以及N297A突变;(vii)相对于人

IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A以及delG236突变;或(viii)相对于人IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A突变。在一些实施方案中,Fc结构域单体包含:(a)相对于野生型人IgG1的以下氨基酸取代中的一个:T366W、T366S、L368A、Y407V、T366Y、T394W、F405W、Y349T、Y349E、Y349V、L351T、L351H、L351N、L351K、P353S、S354D、D356K、D356R、D356S、E357K、E357R、E357Q、S364A、T366E、L368T、L368Y、L368E、K370E、K370D、K370Q、K392E、K392D、T394N、P395N、P396T、V397T、V397Q、L398T、D399K、D399R、D399N、F405T、F405H、F405R、Y407T、Y407H、Y407I、K409E、K409D、K409T或K409I;并且(b)还包含(i)相对于人IgG1Fc区的N297A突变;(ii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L235A以及G237A突变;(iii)相对于人IgG1Fc区的L234A、L235A、G237A以及N297A突变;(iv)相对于人IgG2Fc区的N297A突变;(v)相对于人IgG2Fc区的A330S和P331S突变;(vi)相对于人IgG2Fc区的A330S、P331S以及N297A突变;(vii)相对于人IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A以及delG236突变;或(viii)相对于人IgG4Fc区的S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A突变。

[0277] 在一些实施方案中,第一和第二Fc结构域单体包括不同的氨基酸取代。在一些实施方案中,第一Fc结构域单体包括T366W。在一些实施方案中,第二Fc结构域单体包括T366S、L368A以及Y407V。在一些实施方案中,第一Fc结构域单体包括D399K。在一些实施方案中,第二Fc结构域单体包括K409D。

[0278] IV. 血清白蛋白

[0279] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0280] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236以及N297A的人IgG4Fc区。

[0281] 与血清白蛋白融合可改善蛋白质药物的药代动力学,并且在一些实施方案中,使本公开的包括本文所描述的高亲和力和SIRP- α D1变体的多肽与血清白蛋白连接。

[0282] 血清白蛋白为球状蛋白质,所述球状蛋白质在哺乳动物血液中为丰富的。血清白蛋白在肝脏中产生,并且可构成血清蛋白的约一半。它是单体的并且可溶于血液。血清白蛋白的最重要的功能中的一些包括运输激素、脂肪酸以及体内的其他蛋白质;缓冲pH值;以及维持体液在血管与身体组织之间的适当分配所需的渗透压。在优选的实施方案中,血清白蛋白为人血清白蛋白(HSA)。在一些实施方案中,使HSA连接至本公开的多肽的C端以增加多肽的血清半衰期。在一些实施方案中,使HSA的N端连接至本公开的多肽的C端。在一些实施方案中,使HSA直接或通过接头连接至多肽的C端。在一些实施方案中,使HSA直接或通过接头连接至多肽的N端。

[0283] 在一些实施方案中,人血清白蛋白包含如表12中所示的UniProt ID NO:P02768

(SEQ ID NO:12)的氨基酸(aa) 25-609的序列。在一些实施方案中,连接至高亲和力SIRP- α D1变体(例如表2、5以及6中所描述的任何SIRP- α D1变体)的HSA包括UniProt ID NO:P02768的序列的氨基酸25-609(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,HSA相对于SEQ ID NO:12包括C34S或K573P取代。在一些实施方案中,HSA相对于SEQ ID NO:12包括C34S和K573P取代。

[0284] 表12.HSA的序列

[0285]	SEQ ID NO:	描述	氨基酸序列
	12	UniProt ID NO: P02768,	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLLQQCF FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLF GDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLLQ
[0286]		AA 25-609	HKDDNPPLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCSLQKFGE RAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVH TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES KDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLV EEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVP QVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFV EKCKKADDKETCFEAEKGKLVAASQAALGL

[0287] 在一些实施方案中,使血清白蛋白基因融合至本公开的多肽或通过化学手段(例如化学缀合)连接至多肽。在一些实施方案中,在多肽与HSA之间插入间隔区。本文在别处详细描述了间隔区的一些实例。在一些实施方案中,间隔区为A或AAAL。在一些实施方案中,在本公开的多肽中的HSA融合使得多肽的保留延长并且增加半衰期。

[0288] 包含SIRP- α D1变体多肽和融合的HSA的多肽包括但不限于表13中所提供的SEQ ID NO:150-159。

[0289] 表13. 包含融合至HSA的SIRP- α 变体的多肽

[0290]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
150	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RVLIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY YCIKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKD LGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNEVTEFAKTCVAD ESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPER NECFLQHKDDNP NL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY EIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPK AEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLLLR LAKTY ETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNL IKQNC ELF E QLGEYKFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK

[0291]

	KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
151	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGP GRELIYNQRQGPFPRTTVSDLTNRNNMDFSIRIGNITPADAGT YYCVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFP KAFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKT YETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
152	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RVLIYNQRQGPFPRTTVSDTTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTY YCIKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKD LGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVAD ESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPER NECFLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY EIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPK AEFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKTY ETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELF QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES LVNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
153	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGP GRELIYNQRQGPFPRTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGT YYCVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFP KAFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKT YETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE

[0292]

	SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
154	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RVLIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTY YCIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKD LGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNEVTEFAKTCVAD ESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPER NECFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY EIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPK AEFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVLLLRRLAKTY ETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELF QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
155	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGP GRELIYNQREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGT YYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFP KAFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVLLLRRLAKT YETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
156	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGP RELIYNQREGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFK DLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNEVTEFAKTCVA DESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFP KAFAEVSKLVTDLTKEVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVLLLRRLAKT YETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC

[0293]

	CKHPEAKRMPCAE DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
157	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RELIYNQREGPFPRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFK DLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVA DESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACL PKL DEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFP KA EFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDY SVVLLRLAKT YET TLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAE DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
158	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RELIYNQREGPFPRVTTVSDTTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFK DLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVA DESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACL PKL DEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFP KA EFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDY SVVLLRLAKT YET TLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAE DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
159	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPG RELIYNQREGPFPRVTTVSDTTNRNNMDFSIRIGAITPADAGTY YCVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFK DLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVA DESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACL PKL DEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFP KA EFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDY SVVLLRLAKT YET TLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF

[0294]

EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGL
--

[0295] 在一些实施方案中,多肽包括高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与表13中所提供的任何变体具有至少 85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)。

[0296] 在一些实施方案中,多肽包括高亲和力SIRP- α D1结构域,所述高亲和力SIRP- α D1结构域与表13中的SEQ ID NO:154、155以及159具有至少85%序列同一性(例如至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)。

[0297] V. 白蛋白结合肽

[0298] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0299] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0300] 与血清蛋白结合可改善蛋白质药物的药代动力学,并且具体地说,在一些实施方案中,使本文所描述的多肽与结合血清蛋白的肽或蛋白质融合。

[0301] 如本文所用,术语“结合白蛋白的肽”是指具有对于血清白蛋白的亲合力或结合血清白蛋白的功能的具有约12至16个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,结合白蛋白的肽来源于人、小鼠或大鼠。

[0302] 在一些实施方案中,使本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体(例如表2、5以及6中所提供的任何变体)的多肽融合至对血清白蛋白展示结合活性的结合白蛋白的肽以增加多肽的半衰期。可用于在此所描述的方法和组合物中的各种结合白蛋白的肽为可获得的。在一些实施方案中,结合白蛋白的肽包括序列DICLPRWGCLW(SEQ ID NO: 160)。在一些实施方案中,使结合白蛋白的肽基因融合至本公开的多肽或通过化学手段(例如化学缀合)连接至多肽。

[0303] 在一些实施方案中,在多肽与结合白蛋白的肽之间插入接头(例如间隔区)以允许融合蛋白的额外结构和空间柔性。本文中进一步详细描述了特定接头(例如间隔区)和其氨基酸序列。在一些实施方案中,使结合白蛋白的肽融合至本公开的多肽的N端或C端。在一个实例中,使结合白蛋白的肽的N端通过肽键直接融合至本公开的多肽的C 端。在另一个实例中,使结合白蛋白的肽的C端通过肽键直接融合至本公开的多肽的N端。在一些实施方案中,结合白蛋白的肽融合至本公开的多肽通过其结合于血清白蛋白而使得多肽的保留延长。

[0304] VI. 聚乙二醇 (PEG) 聚合物

[0305] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0306] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0307] 在一些实施方案中,使包括高亲和力SIRP- α D1结构域(例如表2、5以及6中所提供的任何变体)的多肽融合至聚合物(例如聚乙二醇, PEG)。在一些实施方案中,聚合物连接至蛋白质药物“掩盖”蛋白质药物使其不受宿主免疫系统影响。另外,在一些实施方案中,某些聚合物(诸如亲水性聚合物)为疏水性蛋白质和药物提供水溶性。举例来说,在一些实施方案中,此类聚合物包括PEG、聚唾液酸链以及PAS链分子。在一些实施方案中,使诸如PEG等聚合物共价连接至多肽中的半胱氨酸取代或添加。在一些实施方案中,相对于表2、5以及6中所提供的序列中任一个的序列,多肽中的半胱氨酸取代为I7C、A16C、S20C、T20C、A45C、G45C、G79C、S79C或A84C。在一些实施方案中,使用肽合成、基因修饰、分子克隆或其任何组合来在多肽中引入半胱氨酸残基添加。在一些实施方案中,使用半胱氨酸-马来酰亚胺缀合将聚合物(例如PEG)连接至半胱氨酸残基。在一些实施方案中,使用诸如化学缀合等常规化学方法将诸如PEG等聚合物在 N端或C端或在内部位置共价连接至包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽。

[0308] VII. 双特异性构建体

[0309] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0310] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0311] 在一些实施方案中,具有高亲和力SIRP- α D1变体(例如表2、5 以及6中所提供的任何变体)的多肽包含双特异性构建体。双特异性构建体是指具有两个靶标相互作用结构域的构建体。在一些实施方案中,双特异性构建体包括Fc结构域和两个靶标相互作用结构域:(1) SIRP- α D1结构域或其变体(例如表2、5以及6中所提供的任何变体) 以及(2) 抗体可变结构域。在一些实施方案中,双特异性构建体包括第一多肽和第二多肽。在一些实施方案

中,第一多肽具有式A-L-B,其中A包括SIRP- α D1结构域或其变体,L为接头,并且B包括第一Fc结构域单体。在一些实施方案中,第二多肽具有式A'-L'-B',其中A'包括抗体可变结构域,L'为接头;并且B'包括第二Fc结构域单体。在一些实施方案中,第一和第二多肽的取向分别为B-L-A和B'-L'-A'。在一些实施方案中,在双特异性构建体中第一和第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域。在一些实施方案中,双特异性构建体属于任何免疫球蛋白抗体同种型(例如IgG、IgE、IgM、IgA以及IgD)。SIRP- α D1结构域的变体包括野生型人SIRP- α 的D1结构域和相对于野生型D1结构域的一个或多个氨基酸取代(例如如表2、5以及6中所描述的任何SIRP- α D1变体)。在一些实施方案中,SIRP- α D1变体以比野生型人SIRP- α D1结构域更高的结合亲和力结合于CD47。在一些实施方案中,双特异性构建体中的抗体可变结构域靶向细胞抗原(例如癌细胞上的细胞抗原)。

[0312] 抗体可变结构域是指抗体轻链和重链中包括互补决定区(CDR,例如CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2以及CDR H3)和构架区(FR)的氨基酸序列的部分。抗体的可变结构域可赋予抗体结合于特定抗原的能力。可构建许多不同的抗体可变结构域分子。在一些实施方案中,所用的抗体可变结构域分子包括但不限于单链Fv。

[0313] 在一些实施方案中,双特异性构建体中的抗体可变结构域靶向细胞抗原(例如癌细胞上或免疫细胞上的细胞抗原)。一些蛋白质在癌细胞中以比在非癌细胞中更高的水平表达。举例来说,癌症抗原为优先由癌细胞表达的蛋白质(例如它在癌细胞上以比在非癌细胞上更高的水平表达),并且在一些情况下它仅由癌细胞表达。在一些实施方案中,由与高亲和力SIRP- α 结构域或其变体形成Fc结构域的抗体可变结构域靶向的蛋白质(例如由癌细胞表达的蛋白质)包括但不限于: 5T4、AGS-16、ALK1、ANG-2、B7-H3、B7-H4、c-fms、c-Met、CA6、CD123、CD19、CD20、CD22、EpCAM、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD98、CEA、CEACAM5、CLDN18.2、CLDN6、CS1、CXCR4、DLL-4、EGFR、EGP-1、ENPP3、EphA3、ETBR、FGFR2、纤连蛋白、FR- α 、GCC、GD2、磷脂酰肌醇聚糖-3、GPNMB、HER-2、HER3、HLA-DR、ICAM-1、IGF-1R、IL-3R、LIV-1、间皮素、MUC16、MUC1、NaPi2b、粘连蛋白-4、Notch 2、Notch 1、PD-L1、PD-L2、PDGFR- α 、PS、PSMA、SLTRK6、STEAP1、TEM1、VEGFR、CD25、CD27L、DKK-1或CSF-1R。在一些实施方案中,未对双特异性构建体中的抗体可变结构域进行工程改造以结合人蛋白质。

[0314] 在一些实施方案中,双特异性构建体的Fc结构域中的第一和第二Fc结构域单体中的每一个包括促进第一和第二Fc结构域单体异二聚化的一个或多个氨基酸取代。本文进一步详细描述了促进Fc结构域单体异二聚化的方法,参见例如杵入臼策略和静电转向策略。

[0315] 在一些实施方案中,使双特异性构建体的Fc结构域突变以缺少一个或多个效应功能,这是“死Fc结构域”的典型特征。在一些实施方案中,双特异性构建体的Fc结构域来自IgG1抗体并且相对于SEQ ID NO:161(表14)的序列包括氨基酸取代L14A、L15A以及G17A,以减少Fc结构域与Fc γ 受体之间的相互作用或结合。在一些实施方案中,Fc结构域单体来自IgG1抗体并且包括氨基酸取代L234A、L235A、G237A以及N297A(如根据Kabat等人,1991的EU编号系统所指定)中的一个或多个。在一些实施方案中,本文所描述的Fc变体为最低程度糖基化的或具有降低的糖基化。在一些实施方案中,以N297A突变或通过使N297突变为不是N的任何氨基酸(如根据Kabat等人,(1991)的EU编号系统所指定)来完成去糖基化。在一些实施方案中,对双特异性构建体进行设计,使得它对由不同细胞类型表达的蛋白质(例如

受体,诸如Fc受体)具有优先结合。研究已证明,抗体的铰链、恒定结构域(例如CH2和CH3恒定结构域)或铰链和恒定结构域中的氨基酸取代可有效改变抗体对在不同类型的细胞(例如调控T细胞和效应T细胞)上表达的特定受体(例如Fc受体)的结合亲和力。具有氨基酸取代A111S和P112S(相对于SEQ ID NO:162,表14)的IgG2与野生型IgG2相比展示显著减少的与Fc γ RIIa 131H的结合。在一些实施方案中,本文中的Fc变体为最低程度糖基化的或具有降低的糖基化。在一些实施方案中,以N297A突变或通过使N297突变为不是N的任何氨基酸(如根据Kabat等人,(1991)的EU编号系统所指定)来完成去糖基化。在一些实施方案中,双特异性构建体包括IgG2或IgG4亚类的Fc结构域。在一些实施方案中,包括IgG2亚类的Fc结构域的双特异性构建体相对于SEQ ID NO:162(表14)包括氨基酸取代A111S和P112S。在一些实施方案中,Fc变体包含含有A330S、P331S以及N297A氨基酸取代(如根据Kabat等人,(1991)的EU编号系统所指定)中的一个或多个的人IgG2Fc序列。

[0316] 表14. IgG氨基酸序列

[0317]	SEQ ID NO:	氨基酸序列
	161	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
[0318]		LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	162	ERKCCVCEPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0319] 图1中示出了SIRP- α 构建体的实例,所述SIRP- α 构建体包含借助于接头连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体以及第二Fc结构域单体,其中第一和第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域。在一些实施方案中,不存在连接至第二Fc单体的蛋白质或抗体可变结构域。在一些实施方案中,SIRP- α 构建体包括借助于接头连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体以及借助于接头连接至第二Fc结构域单体的抗体可变结构域,其中第一和第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域(如图2中所示)。在一些实施方案中,SIRP- α 构建体包括借助于接头连接至第一Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体以及借助于接头连接至第二Fc结构域单体的治疗性蛋白质(例如细胞因子、白细胞介素、抗原、类固醇、抗炎剂或免疫调节剂),其中第一和第二Fc结构域单体组合形成Fc结构域(如图3中所示)。在一些实施方案中,先前描述的SIRP- α 构建体(例如如图1-3中所示的SIRP- α 构建体)的Fc结构域中的两个Fc结构域单体中的每一个包括促进两个单体异二聚化的氨基酸取代。本文中详细描述了促进两个Fc结构域单体异二聚化的不同策略(例如杆入臼策略、静电转向策略)以及Fc结构域氨基酸取代。举例来说,图4A说明了具有连接至Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体的SIRP- α 构建体,所述Fc结构域单体包括杆突变,例如T366W,以

限制不需要的杵-杵同二聚体形成。图4B说明了具有连接至Fc结构域单体的SIRP- α D1结构域或其变体的SIRP- α 构建体,所述Fc结构域单体包括白突变,例如T366S、L358A以及Y407V。在一些实施方案中,将类似的Fc结构域异二聚化策略应用于图2和3中所描述的构建体中的Fc结构域。在一些实施方案中,SIRP- α 构建体包括SIRP- α D1结构域或其变体连接至Fc结构域单体的融合蛋白(如图5A中所示)。在一些实施方案中,此融合蛋白形成同二聚体(如图5B中所示)。

[0320] 与融合配偶体偶联的本公开的Fc变体优选与包含天然或野生型(未突变)抗体Fc区的类似多肽构建体相比展现减少或消除的与Fc γ 受体CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64中的至少一个的结合。在一些情况下,本文所描述的Fc变体或融合配偶体展现减少或消除的与CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64Fc γ 受体的结合。

[0321] 在一些实施方案中,与融合配偶体偶联的本公开的Fc变体与包含天然或野生型(未突变)Fc区的类似多肽构建体相比展现减少的与补体组分C1q的结合以及降低的CDC。在一些情况下,Fc变体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的C1q结合减少。在一些情况下,Fc变体与包含天然或野生型(未突变)Fc区的多肽构建体相比展现降低的CDC。在一些实施方案中,Fc变体与包含野生型Fc区的多肽构建体相比展现至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的CDC降低。

[0322] VIII. 接头

[0323] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α)D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0324] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0325] 在本公开中,使用接头来描述多肽或蛋白质结构域或相关蛋白质部分之间的键联或连接。在一些实施方案中,接头为Fc结构域单体、结合白蛋白的肽或HSA与高亲和力SIRP- α D1变体之间的键联或连接。在一些实施方案中,接头连接SIRP- α D1变体的C端和Fc结构域单体、结合白蛋白的肽或HSA的N端,使得两种多肽在串联系列中彼此连接。

[0326] 在一些实施方案中,接头为简单的共价键(例如肽键)、合成聚合物(诸如聚乙二醇(PEG)聚合物)或由化学反应(例如化学缀合)形成的任何种类的键。当接头为肽键时,在一些实施方案中,一个蛋白质结构域C端的羧酸基团与另一蛋白质结构域N端的氨基在缩合反应中反应形成肽键。在一些实施方案中,由合成手段通过常规有机化学反应或通过从宿主细胞天然产生来形成肽键,其中可通过宿主细胞中必需的分子机构(例如DNA聚合酶和核糖体)将编码串联系列中的两种蛋白质(例如Fc结构域单体和高亲和力SIRP- α D1变体)的DNA序列的核酸分子直接转录并翻译成编码两种蛋白质的连续多肽。

[0327] 当接头为合成聚合物(例如PEG聚合物)时,在一些实施方案中,将聚合物在每个末端用反应性化学官能团官能化以与两种蛋白质的连接末端处的末端氨基酸反应。

[0328] 当接头(除了上文提到的肽键)是由化学反应制成时,在一些实施方案中,分别以合成方式将化学官能团(例如胺、羧酸、酯、叠氮化物或其他官能团)连接至一种蛋白质的C端和另一种蛋白质的N端。在一些实施方案中,两个官能团然后通过合成化学手段反应形成化学键,从而将两种蛋白连接在一起。

[0329] 间隔区

[0330] 在本公开中,在一些实施方案中,Fc结构域单体、结合白蛋白的肽或HSA与本公开的多肽之间的接头为包括约1-200个氨基酸的氨基酸间隔区。合适的肽间隔区包括含有诸如甘氨酸和丝氨酸等柔性氨基酸残基的肽接头。表15中提供了接头序列的实例。在一些实施方案中,间隔区含有基序,例如GS、GG、GGS、GGG、GGGS (SEQ ID NO:163)、GGSG (SEQ ID NO:164)或SGGG (SEQ ID NO:165)的多个或重复基序。在一些实施方案中,间隔区含有包括GS的基序2至12个氨基酸,例如GS、GSGS (SEQ ID NO:166)、GSGSGS (SEQ ID NO:167)、GSGSGSGS (SEQ ID NO:168)、GSGSGSGSGS (SEQ ID NO:169)或GSGSGSGSGSGS (SEQ ID NO:170)。在一些实施方案中,间隔区含有包括GGS的基序的3至12个氨基酸,例如GGS、GGS GGS (SEQ ID NO:171)、GGS GGS GGS (SEQ ID NO:172)以及 GGS GGS GGS GGS (SEQ ID NO:173)。在一些实施方案中,间隔区含有包括GGSG (SEQ ID NO:164)的基序的4至12个氨基酸,例如GGSG (SEQ ID NO:164)、GGS GGS GGS (SEQ ID NO:174)或 GGS GGS GGS GGS (SEQ ID NO:175)。在一些实施方案中,间隔区含有GGGS (SEQ ID NO:163)的基序,例如GGGS GGS GGS GGS (SEQ ID NO:176)。在一些实施方案中,间隔区含有不是甘氨酸和丝氨酸的氨基酸,例如AAS (SEQ ID NO:177)、AAAL (SEQ ID NO:178)、AAAK (SEQ ID NO:179)、AAAR (SEQ ID NO:180)、EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO:181)、GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO:182)、AEAAAKEAAKA (SEQ ID NO:183)、KESGSVSSEQLAQFRSLD (SEQ ID NO:184)、GGGGAGGGG (SEQ ID NO:185)、GENLYFQSGG (SEQ ID NO:186)、SACYCELS (SEQ ID NO:187)、RSIAT (SEQ ID NO:188)、RPACKIPNDLKQKVMNH (SEQ ID NO:189)、GGSAGGSGSGSSGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG (SEQ ID NO:190)、AAANSSIDLISVPVDSR (SEQ ID NO:191)或 GGS GGS SEGGG SEGGG SEGGG SEGGG SEGGG GGS (SEQ ID NO:192)。

[0331] 在一些实施方案中,间隔区含有基序,例如EAAAK (SEQ ID NO:193)的多个或重复基序。在一些实施方案中,间隔区含有基序,例如诸如(XP)_n等富含脯氨酸的序列和PAPAP (SEQ ID NO:194)的多个或重复基序,其中X为任何氨基酸(例如A、K或E)并且n为1-5。

[0332] 表15. 接头序列

[0333]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
163	GGGGS
164	GGSG
165	SGGG
166	GSGS
167	GSGSGS
168	GSGSGSGS
169	GSGSGSGSGS
170	GSGSGSGSGSGS
171	GGSGGS
172	GGSGGSGGS
173	GGSGGSGGSGGS
174	GGSGGGSG
175	GGSGGGSGGGSG
176	GGGGSGGGGSGGGGS
177	AAS
178	AAAL
179	AAAK
180	AAAR
181	EGKSSGSGSESKST
182	GSAGSAAGSGEF
183	AEAAAKEAAKA
184	KESGSVSSEQLAQFRSLD
185	GGGGAGGGG
186	GENLYFQSGG
187	SACYCELS
188	RSIAT
189	RPACKIPNDLKQKVMNH
190	GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGS

[0334]

	GTGSG
191	AAANSSIDLISVPVDSR
192	GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGG SGGGS
193	EAAAK
194	PAPAP

[0335] 在一些实施方案中,视所涉及的两种蛋白质和在最终蛋白质融合多肽中所期望的柔性程度来调节所用的肽间隔区和氨基酸的长度。在一些实施方案中,调节间隔区的长度以确保适当的蛋白质折叠并且避免聚集体形成。在一些实施方案中,间隔区(诸如HSA与本文所公开的多肽之间的间隔区)为A或AAAL(SEQ ID NO:178)。

[0336] IX. 载体、宿主细胞以及蛋白质制备

[0337] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0338] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0339] 在一些实施方案中,本公开的多肽由宿主细胞产生。宿主细胞是指一种运载工具,所述运载工具包括从相应核酸表达本文所描述的多肽和融合多肽所需要的必需细胞组分,例如细胞器。在一些实施方案中,核酸包括在通过转化、转染、电穿孔、磷酸钙沉淀、直接显微注射、感染等引入宿主细胞中的核酸载体中。在一些实施方案中,核酸载体的选择取决于要使用的宿主细胞。在一些实施方案中,宿主细胞是原核(例如细菌)或真核(例如哺乳动物)来源的。

[0340] 在一些实施方案中,通过在合适的条件下培养用核酸,优选是含有编码多肽构建体(例如Fc变体、接头以及融合配偶体)的核酸的表达载体转化的宿主细胞以诱导或引起多肽构建体的表达来产生多肽,例如包含SIRP- α D1变体(例如表2、5以及6中所提供的任何变体)和融合配偶体(诸如Fc变体、HSA以及结合白蛋白的肽)的多肽构建体。在一些实施方案中,适于表达的条件随所选表达载体和宿主细胞而变化。在一些实施方案中,使用多种合适的宿主细胞,包括但不限于哺乳动物细胞、细菌、昆虫细胞以及酵母。举例来说,可从美国典型培养物保藏中心获得的ATCC[®]细胞系目录中描述了在本公开中使用的多种细胞系。在一些实施方案中,本公开的Fc变体在细胞中被表达,所述细胞通过细胞系的基因工程改造或细胞培养条件的改变(诸如诸如添加基夫碱)或通过使用天然非糖基化宿主(诸如原核生物(大肠杆菌等))进行了优化而不使由此类细胞所表达的蛋白质发生糖基化,并且在某些情况下,不需要修饰Fc中的糖基化序列。

[0341] 核酸载体构建和宿主细胞

[0342] 可通过多种方法来制备编码本公开的多肽的氨基酸序列的核酸序列。这些方法包括但不限于寡核苷酸介导(或定点)诱变和PCR诱变。在一些实施方案中,使用标准技术(例如基因合成)来获得编码本公开的多肽的核酸分子。或者,使用标准技术(例如QuikChange[™]诱变)使编码野生型SIRP- α D1结构域的核酸分子突变为包括特定氨基酸取代。在一些情况下,使用核苷酸合成仪或PCR技术合成核酸分子。

[0343] 在一些实施方案中,将编码多肽构建体,例如包含SIRP- α D1变体(例如表2、5以及6中所提供的任何变体)和融合配偶体(诸如Fc变体、HSA以及结合白蛋白的肽)的多肽构建体的核酸合并至表达载体中以表达蛋白质。可利用多种表达载体来进行蛋白质表达。表达载体可包括自我复制、染色体外载体或整合到宿主基因组中的载体。载体还可包括各种组分或元件。举例来说,在一些实施方案中,载体组分包括但不限于转录和翻译调控序列,诸如启动子序列、核糖体结合位点、信号序列、转录起始和终止序列、翻译起始和终止序列、3' 和

5' 非翻译区 (UTR) 以及增强子或激活子序列;复制起点;选择标记物基因;以及编码感兴趣的多肽的核酸序列以及转录终止序列。在一些实施方案中,表达载体包含与控制或调控序列、可选择标记物、任何融合配偶体、额外元件或其任何组合可操作连接的蛋白质。术语“可操作地连接”意味着将核酸置于与另一核酸序列的功能关系中。通常,这些表达载体包括可操作地连接至编码Fc变体的核酸的转录和翻译调控核酸,并且典型地适合于用于表达蛋白质的宿主细胞。可使用选择基因或标记物,诸如但不限于抗生素抗性基因或荧光蛋白基因来例如通过抗生素或荧光表达而选择含有表达载体的宿主细胞。各种选择基因为可获得的。

[0344] 在一些实施方案中,对载体的组分或元件进行优化以使得表达载体与宿主细胞类型相容。在本公开中使用的表达载体包括但不限于使蛋白质能够在哺乳动物细胞、细菌、昆虫细胞、酵母中以及体外系统中表达的那些表达载体。

[0345] 在一些实施方案中,使用哺乳动物细胞作为宿主细胞来产生本公开的多肽。哺乳动物细胞类型的实例包括但不限于人胚胎肾 (HEK) (例如HEK293、HEK 293F) 细胞、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、HeLa、COS、PC3、Vero、MC3T3、NS0、Sp2/0、VERY、BHK、MDCK、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20、T47D、NS0 (不内源地产生任何免疫球蛋白链的鼠骨髓瘤细胞系)、CRL7030 以及HsS78Bst细胞。在一些实施方案中,使用大肠杆菌细胞作为宿主细胞来产生本公开的多肽。大肠杆菌菌株的实例包括但不限于大肠杆菌294 (ATCC[®] 31,446)、大肠杆菌λ1776 (ATCC[®] 31,537、大肠杆菌BL21 (DE3) (ATCC[®] BAA-1025) 以及大肠杆菌RV308 (ATCC[®] 31,608)。

[0346] 不同的宿主细胞具有用于蛋白质产物的翻译后加工和修饰 (例如糖基化) 的特征和特定机构。在一些实施方案中,选择适当的细胞系或宿主系统以确保所表达的多肽的正确修饰和加工。在将载体引入宿主细胞中来产生蛋白质后,将宿主细胞在适当改良的常规培养基中培养以诱导启动子,选择转化体或扩增编码所需序列的基因。

[0347] 在一些实施方案中,使多肽构建体,例如包含SIRP-αD1变体 (例如表2、5以及6中所提供的任何变体) 和融合配偶体 (诸如Fc变体、HSA以及结合白蛋白的肽) 的多肽构建体在哺乳动物表达系统 (包括使用诸如逆转录病毒或腺病毒等病毒将表达构建体引入哺乳动物细胞中的系统) 中表达。在一些实施方案中,利用人、小鼠、大鼠、仓鼠或灵长类动物细胞。合适的细胞还包括已知的研究细胞,包括但不限于Jurkat T细胞、NIH3T3、CHO、COS以及293细胞。或者,在一些实施方案中,使蛋白质在细菌细胞中表达。细菌表达系统是本领域中熟知的,并且包括大肠杆菌、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、乳脂链球菌 (*Streptococcus cremoris*) 以及变铅青链霉菌 (*Streptococcus lividans*)。在一些情况下,包含Fc变体的多肽构建体是在昆虫细胞,诸如但不限于Sf9和Sf21细胞;或酵母细胞,诸如但不限于来自酵母属、毕赤酵母属、克鲁维酵母属、汉逊酵母属以及耶氏酵母属的有机体中制备。在一些情况下,使用不含细胞的翻译系统使包含Fc变体的多肽构建体在体外表达。来源于原核 (例如大肠杆菌) 和真核 (例如小麦胚芽、兔网织红细胞) 细胞的体外翻译系统为可获得的,并且在一些实施方案中,基于感兴趣的蛋白质的表达水平和功能特性进行选择。举例来说,如本领域技术人员所了解,体外翻译是一些展示技术,例如核糖体展示所需要的。另外,在一些实施方案中,通过化学合成方法来产生Fc变体,所述化学合成方法诸如但不限于液相肽合成

和固相肽合成。在使用诸如细菌提取物等非糖基化系统进行体外转录的情况下,即使在存在天然糖基化位点的情况下Fc也不会被糖基化并且因此将等效地获得Fc的失活。

[0348] 在一些实施方案中,多肽构建体包括以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用的非天然氨基酸、氨基酸类似物、氨基酸模拟物或其任何组合。天然编码的氨基酸通常指20种常见氨基酸(丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸以及缬氨酸)以及吡咯赖氨酸和硒半胱氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构的化合物,例如与氢、羧基、氨基以及R基团结合的碳,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。在一些实施方案中,此类类似物具有被修饰的R基团(诸如正亮氨酸)或被修饰的肽骨架,但通常保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。

[0349] 蛋白质制备、回收以及纯化

[0350] 在一些实施方案中,使用于产生本公开的多肽的宿主细胞在适于培养所选宿主细胞的培养基中生长。适合用于哺乳动物宿主细胞的培养基的实例包括最小必需培养基(MEM)、杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM)、Expi293™表达培养基、补充有胎牛血清(FBS)的DMEM以及RPMI-1640。适合用于细菌宿主细胞的培养基的实例包括路尼亚肉汤(Luria broth, LB)加上必要的补充物,诸如选择剂,例如氨苄青霉素。在一些实施方案中,在合适的温度(诸如约20℃至约39℃,例如约25℃至约37℃,优选为37℃)和CO₂水平(诸如约5%至10%)下培养宿主细胞。在一些实施方案中,培养基的pH值为约pH 6.8至pH 7.4,例如pH 7.0,这主要取决于宿主有机体。如果在表达载体中使用诱导型启动子,那么可在适合活化启动子的条件下诱导蛋白质表达。

[0351] 在一些实施方案中,蛋白质回收涉及例如通过渗透压冲击、超声处理或裂解来破坏宿主细胞。在细胞被破坏后,通过离心或过滤去除细胞碎片。然后可以进一步纯化蛋白质。在一些实施方案中,通过各种蛋白质纯化方法来纯化本公开的多肽,例如通过色谱法(例如离子交换色谱法、亲和色谱法以及尺寸排阻色谱法)、离心、差异溶解度或通过任何其他用于蛋白质纯化的标准技术。举例来说,在一些实施方案中,通过适当地选择亲和柱,诸如蛋白质A柱(例如POROS蛋白质A色谱)以及将其与色谱柱(例如POROS HS-50阳离子交换色谱)、过滤、超滤、脱盐以及渗析程序组合来分离和纯化蛋白质。在一些实施方案中,使多肽缀合至标记物序列,诸如肽,以促进纯化。标记物氨基酸序列的实例为六聚组氨酸肽(His₆-标签),六聚组氨酸肽可以微摩尔亲和力结合于镍官能化琼脂糖亲和柱。作为替代,可使用对应于来源于流感血球凝集素蛋白的表位的血球凝集素“HA”标签。

[0352] 在一些实施方案中,例如在基因治疗的情形中,通过施用含有编码本公开的多肽的核酸分子的载体诸如病毒载体(例如,逆转录病毒载体、腺病毒载体、痘病毒载体(例如痘苗病毒载体,诸如改良的安卡拉痘苗病毒(MVA))、腺相关病毒载体以及甲病毒载体)而由受试者(例如人)的细胞产生本公开的多肽,例如包含SIRP- α D1变体(例如表2、5以及6中所提供的任何变体)和融合配偶体(诸如Fc变体、HSA以及结合白蛋白的肽)的多肽构建体。一旦载体在受试者细胞内(例如通过转化、转染、电穿孔、磷酸钙沉淀、直接显微注射、感染等),即可用于表达本文所公开的多肽。在一些情况下,多肽由细胞分泌。在一些实施方案中,如果治疗疾病或病症是所期望的结果,那么不需要进一步的动作。在一些实施方案中,

如果需要收集蛋白质,那么从受试者收集血液,并且通过各种方法从血液中纯化蛋白质。

[0353] X. 药物组合物和制剂

[0354] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0355] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0356] 本公开以包括本文所描述的多肽,诸如具有高亲和力SIRP- α D1 变体的多肽的药物组合物为特征。在一些实施方案中,本公开的药物组合物包括本公开的多肽作为治疗性蛋白质。在一些实施方案中,在治疗中将本公开的包括本文所描述的多肽的药物组合物与其他药剂或组合物(例如治疗剂、生物制剂、小分子或其任何组合)组合使用。在一些实施方案中,将一种或多种额外治疗活性剂,诸如例如小分子、化学化合物或生物化合物,诸如多核苷酸和多肽,包括但不限于 siRNA、短多肽以及具有治疗活性的抗体任选配制到本文所描述的多肽的药物组合物中。在一些实施方案中,通过将具有所期望的纯度的本文所描述的多肽构建体与任选的药理学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂以冻干制剂或水溶液的形式混合来制备本文所描述的多肽构建体的制剂以进行储存。在一些实施方案中,本公开的药物组合物包括编码本公开的多肽的核酸分子(DNA或RNA,例如mRNA)或含有此类核酸分子的载体。

[0357] 药物组合物中的可接受的载体、赋形剂或稳定剂优选在施用的剂量和浓度下对接受者无毒。在一些实施方案中,可接受的载体、赋形剂或稳定剂包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐、HEPES、TAE以及其它有机酸;抗氧化剂,诸如抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(例如例如氯化六甲铵;氯化十八烷基二甲基苯甲基铵;苯扎氯铵、苜蓿氯铵;酚醇、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;以及间甲酚);低分子量(例如小于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如人血清白蛋白、明胶、葡聚糖以及免疫球蛋白;亲水聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、组氨酸以及赖氨酸;单糖、二糖以及其他碳水化合物,诸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖以及山梨糖醇;螯合剂,诸如EDTA糖,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;甜味剂和其他调味剂;填料,诸如微晶纤维素、乳糖、玉米淀粉以及其他淀粉;结合剂;添加剂;着色剂;成盐反离子,诸如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);非离子表面活性剂,诸如TWEENTM、PLURONICSTM以及聚乙二醇(PEG);或其任何组合。

[0358] 在一些实施方案中,包含本文所描述的多肽的药物组合物呈水溶性形式,诸如以药理学上可接受的盐形式存在,所述药理学上可接受的盐意在包括酸加成盐与碱加成盐。术语“药理学上可接受的酸加成盐”是指与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸以及诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲

酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等有机酸形成的保留游离碱的生物有效性并且以其他方式不为不希望的那些盐。术语“药学上可接受的碱加成盐”包括衍生自无机碱的那些碱加成盐,诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。特别优选的是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐以及镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺以及叔胺;取代胺,包括天然存在的取代胺;环胺;以及碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺以及乙醇胺的盐。要用于体内施用的制剂优选是无菌的。这可通过经无菌过滤膜过滤或其他方法来完成。

[0359] 在一些实施方案中,以可注射制剂的形式胃肠外施用本公开的药物组合物。在一些实施方案中,使用无菌溶液或任何药学上可接受的液体作为媒介物来配制用于注射的药物组合物。药学上可接受的媒介物包括但不限于无菌水、生理盐水以及细胞培养基(例如杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(DMEM)、 α -改良伊格尔培养基(α -MEM)以及F-12 培养基)。各种配制方法为可获得的。

[0360] 在一些实施方案中,将本文所描述的多肽配制成免疫脂质体。脂质体为包含各种类型的脂质、磷脂或表面活性剂的小囊泡,适用于将治疗剂递送给哺乳动物。可通过本领域已知的各种方法来制备含有抗体或Fc融合物的脂质体。在一些实施方案中,将脂质体的组分排列成双层形式,类似于生物膜的脂质排列。在一些实施方案中,通过在包含磷脂酰胆碱、胆固醇以及PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物存在的情况下的逆相蒸发方法来产生脂质体。在一些实施方案中,使脂质体通过限定孔径的过滤器挤出以产生具有所期望的直径的脂质体。在一些实施方案中,脂质体内任选含有化学治疗剂或其他治疗活性剂。

[0361] 在一些实施方案中,将本文所描述的多肽构建体和其他治疗活性剂包埋在通过包括但不限于凝聚技术、界面聚合的方法制备的微胶囊(例如使用羟甲基纤维素或明胶微胶囊或聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)、胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒以及纳米胶囊)以及粗乳液中。

[0362] 在一些实施方案中,制备持续释放制剂。合适的持续释放制剂的实例包括固体疏水性聚合物的半透性基质,所述基质呈成形制品(例如膜或微胶囊)的形式。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯、L-谷氨酸和 γ 乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物(诸如LUPRON DEPOTTM,其为由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林组成的可注射微球)、聚D-(-)-3-羟基丁酸以及ProLease[®](可从Alkermes商购获得,其为由合并至聚DL-丙交酯-共-乙交酯(PLG)的基质中的所需生物活性分子组成的基于微球的递送系统)。一些持续释放制剂使得分子的释放能够历时几个月,例如一个月至六个月,而其他制剂在更短的时间段(例如数天至数周)内释放本公开的药物组合物。

[0363] 在一些实施方案中,药物制剂中的本文所描述的多肽的浓度从约0.1变到100重量%。在一些情况下,本文所描述的多肽的浓度在0.003至1.0摩尔范围内。在一些情况下,药物制剂中的肽的浓度从约5 mg/mL变到约50mg/mL(例如从约10mg/mL到约40mg/mL或从约20mg/mL到约30mg/mL)。在一些实施方案中,为了治疗患者,施用治疗有效剂量的本文所描述的多肽。术语“治疗有效剂量”是指产生其施用所要达到的效果的剂量。确切的剂量将取决于治疗的目的。在一些实施方案中,剂量在每千克体重0.01至100mg范围内或更大,例如

每千克体重0.1、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50 mg。在一些实施方案中,因多肽构建体降解、系统与局部递送以及新蛋白酶合成的速率以及年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、药物相互作用以及病状的严重程度而进行调整是必要的。

[0364] 在一些实施方案中,向有需要的受试者施用本文所描述的组合物和制剂。在一些实施方案中,在体内进行此类施用。在一些实施方案中,离体进行此类施用。在一些实施方案中,以多种方式进行包含本文所描述的多肽的药物组合物的施用,所述方式包括但不限于经口、皮下、静脉内、鼻内、耳内(intraotically)、经皮肤、表面(例如凝胶、药膏、洗剂、乳膏等)、腹膜内、肌肉内、肺内(例如,可从Aradigm 商购获得的AERx[®]可吸入技术,或可从Inhale Therapeutics商购获得的Inhance[™]肺部递送系统)、经阴道、胃肠外、经直肠或眼内。在一些实施方案中,根据引入的方式相应地配制药物组合物。

[0365] 在一些实施方案中,用于基因治疗的药物组合物处于可接受的稀释剂中,或者包括里面包埋基因递送媒介物的缓释基质。在一些实施方案中,用作体内基因递送运载工具的载体包括但不限于逆转录病毒载体、腺病毒载体、痘病毒载体(例如痘苗病毒载体,诸如改良的安卡拉痘苗病毒)、腺相关病毒载体以及甲病毒载体。

[0366] XI. 途径、剂量以及施用

[0367] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0368] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i) 由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii) 由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii) 包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0369] 在一些实施方案中,将包括本公开的多肽作为治疗性蛋白质的药物组合物配制成用于例如静脉内施用、胃肠外施用、皮下施用、肌肉施用、动脉内施用、鞘内施用或腹膜内施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制成用于口腔、鼻部、喷雾、气雾剂、直肠或阴道施用或经由所述途径进行施用。对于可注射制剂,各种有效的药物载体为可获得的。

[0370] 在一些实施方案中,借助于基因递送来施用包括编码本公开的多肽的核酸分子或含有此类核酸分子的载体的药物组合物。基因递送的各种方法为可获得的。在一些实施方案中,用于体内基因递送和表达的载体包括但不限于逆转录病毒载体、腺病毒载体、痘病毒载体(例如痘苗病毒载体,诸如改良的安卡拉痘苗病毒(MVA))、腺相关病毒载体以及甲病毒载体。在一些实施方案中,直接向受试者施用编码本公开的多肽的mRNA分子。

[0371] 本公开的药物组合物的剂量取决于诸多因素,包括施用途径、所要治疗的疾病以及受试者的身体特征,例如年龄、体重、总体健康状况。在一些实施方案中,单一剂量内所含的本公开的多肽的量为有效预防、延缓或治疗疾病而不诱导显著毒性的量。在一些实施方案中,本公开的药物组合物包括在0.01至500mg/kg范围内(例如0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、150、200、250、300、350、400、450或

500mg/kg) 的剂量的本公开的多肽,并且在一个更特定的实施方案中,为约0.1 至约50mg/kg,并且在一个更特定的实施方案中,为约1至约30 mg/kg。在一些实施方案中,由医师根据疾病的程度和受试者的不同参数来调整剂量。

[0372] 在一些实施方案中,在细胞培养物或实验动物中通过标准药理学程序来确定治疗剂和本文所描述的多肽的毒性,例如通过测定LD₅₀ (对群体的50%致死的剂量)或LD₁₀₀ (对群体的100%致死的剂量)。在一些实施方案中,在形成对在人体中使用无毒的剂量范围时使用从这些细胞培养测定和动物研究获得的数据。本文所描述的蛋白质的剂量优选位于包括具有很小毒性或没有毒性的有效剂量的循环浓度范围内。在一些实施方案中,视所采用的剂型和所利用的施用途而定,在此范围内改变剂量。在一些实施方案中,由个别医师根据患者的状况来选择确切的制剂、施用途以及剂量。

[0373] 在一些实施方案中,以与剂量配方相容的方式并且以治疗有效的量施用药物组合物,以引起疾病或病症症状的改善或补救。在一些实施方案中,以多种剂型施用药物组合物,例如静脉内剂型、皮下剂型以及口服剂型(例如可摄取溶液、药物释放胶囊)。通常,以0.1-100 mg/kg (例如1-50mg/kg) 给予治疗性蛋白质。在一些实施方案中,例如每天、每周、每月、每半年、每年一次或多次(例如1-10次或更多次)或按医学需要向有需要的受试者施用包括本公开的多肽的药物组合物。可以单次或多次剂量方案提供剂量。在一些实施方案中,施用之间的时间安排随医疗状况改善而减少或者随患者健康状况下降而增加。

[0374] XII. 治疗方法

[0375] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0376] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i) 由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii) 由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii) 包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0377] 另外,在一些实施方案中,本文公开了治疗方法,所述治疗方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1 结构域在残基80处具有氨基酸突变;并且相对于野生型SIRP- α D1 结构域在选自以下各项组成的组的残基处具有至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0378] 在一些实施方案中,本公开提供用于治疗患有与SIRP- α 或CD47 活性相关的疾病和病症,诸如癌症和免疫性疾病(例如自体免疫疾病和炎性疾病)的患者的药物组合物和治疗方法。在一些实施方案中,以增加受试者中靶细胞(例如癌细胞)的吞噬的方法向受试者施用本文所描述的多肽。在一些实施方案中,以杀灭受试者中的癌细胞的方法向受试者施用多肽。在一些实施方案中,以消除受试者中的调控性T 细胞的方法向受试者施用多肽。在一些实施方案中,以增加受试者中的造血干细胞移植的方法向受试者施用本文所描述的多

肽,其中所述方法包括调节受试者中SIRP- α 与CD47之间的相互作用。在一些实施方案中,以改变受试者中的免疫反应(例如抑制免疫反应)的方法向受试者施用本文所描述的多肽。在一些实施方案中,将前述方法与其他方法相结合来治疗疾病。在一些实施方案中,本文公开一种多肽(例如SIRP- α D1变体)与第二治疗剂的组合。在一些实施方案中,所述组合包含多肽(例如SIRP- α D1变体)和第二治疗剂,其中第二治疗剂为抗体。在一些实施方案中,所述组合包含含有SIRP- α D1结构域的 SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处具有至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基 56、残基66以及残基92;以及抗体。在一些实施方案中,所述组合包含具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137 或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体。

[0379] 在一些实施方案中,将前述方法与其中施用多肽是治疗选择的用于治疗疾病的策略一起使用。前述方法的非限制性实例包括使用抗体或蛋白质片段。举例来说,在一些实施方案中,将抗体或蛋白质片段与本文所公开的Fc变体多肽组合施用。在一些实施方案中,使用本文所公开的多肽构建体来改善其他药剂的吞噬作用。

[0380] 治疗方法包括向患有疾病(例如癌症)的受试者施用(i)包括 SIRP- α D1变体的多肽以及任选地(ii)抗体。在一些实施方案中,在治疗受试者的疾病(例如癌症)之前,例如由编码SIRP- α 基因的两个等位基因中的每一个测定受试者中的SIRP- α 的氨基酸序列。在该治疗方法中,首先测定来自受试者的生物样品中的SIRP- α 多肽的氨基酸序列。然后,为受试者施用治疗有效量的本公开的多肽。在一些实施方案中,所施用的高亲和力SIRP- α D1变体具有与受试者的生物样品中的SIRP- α 多肽相同的氨基酸序列,除了引入增加SIRP- α 多肽对CD47 的亲合力的氨基酸变化。多肽中的高亲和力SIRP- α D1变体优选在施用多肽之后在受试者中具有最小免疫原性。

[0381] 在一些实施方案中,除了本文所公开的多肽以外,还施用抗体。在一些实施方案中,将抗体与多肽共施用。在一些实施方案中,例如以具有多肽与抗体的药物组合物的形式同时施用抗体。或者,在施用多肽之前或之后施用抗体。在一些实施方案中,基本上同时(例如在距离彼此一周、6天、5天、4天、3天、2天、1天、12小时、6小时、3小时、2小时、1小时内或基本上同时)施用多肽和抗体,随后单独施用抗体。在一些实施方案中,首先施用抗体,随后基本上同时(即在距离彼此一周、6天、5天、4天、3天、2天、1天、12小时、6小时、3小时、2小时、1小时内或基本上同时)施用多肽和抗体。

[0382] 以本文所公开的组合物或方法共施用或提供的抗体是指靶向诸如癌细胞或免疫系统的细胞(诸如T细胞,例如调控性T细胞)等细胞的抗体。抗体可属于任何免疫球蛋白抗体同种型,例如IgG、IgE、IgM、IgA或IgD。在一些实施方案中,抗体为人IgG1同种型抗体。在一些实施方案中,抗体为人IgG2同种型抗体。在一些实施方案中,抗体为人IgG4同种型抗体。

[0383] 本文中的术语“抗体”是以最广泛的含义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、抗体片段以及抗体样蛋白质,只要它们展现所期望的活性即可。“抗体片段”包括完整抗体的一部分,优选为完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂以及 Fv片段、双功能抗

体、线性抗体、单链抗体分子以及多特异性抗体。单克隆抗体是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,例如群体中的个别抗体具有相同的一级序列,除了可以少量存在的可能的天然存在的突变。单克隆抗体可为高度特异性的并且针对单个抗原位点(例如癌症抗原上的表位)。与典型地包括针对不同表位的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,每种单克隆抗体通常针对抗原上的单个表位。修饰语“单克隆”表示抗体如从基本上同质的抗体群体获得时的特征,并且不应解释为需要通过任何特定方法来产生抗体。在一些实施方案中,本公开的组合物中的抗体引起抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。使用此类策略治疗的疾病的非限制性实例包括癌症,诸如血液学癌症,例如白血病(例如急性骨髓性白血病);免疫病症(例如以增强受试者的受损或减弱的免疫反应,或者替代地限制受试者的过于活跃的免疫反应);和病原性感染。

[0384] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用本文所描述的多肽(例如SIRP- α D1变体)和靶向癌症抗原的抗体。在一些实施方案中,抗体或抗体样蛋白质所靶向的癌症抗原为来源于胞内肿瘤相关抗原(TAA)的暴露的肽与表面上的人白细胞抗原(HLA) I类分子的复合物(也称为MHC/肽复合物)。由本公开的组合物中的抗体或抗体样蛋白质靶向的此类癌症抗原(例如暴露于癌细胞表面的肽与HLA分子的复合物)的非限制性实例包括:NY-ESO-1/LAGE1、SSX-2、MAGE家族(MAGE-A3)、gp100/pm117、Melan-A/MART-1、gp75/TRP1、酪氨酸酶、TRP2、CEA、PSA、TAG-72、未成熟层粘连蛋白受体、MOK/RAGE-1、WT-1、Her2/neu、EphA3、SAP-1、BING-4、Ep-CAM、MUC1、PRAME、存活素、间皮素、BRCA1/2(突变的)、CDK4、CML66、MART-2、p53(突变的)、Ras(突变的)、 β -连环蛋白(突变的)、TGF- β RII(突变的)、HPV E6、E7。此类抗体的实例包括ESK1(WT-1)、RL1B(Her2-E75)、Pr20(PRAME)以及3.2G1(hCG β)。

[0385] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;和相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及靶向癌症抗原的抗体。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;和相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,所述抗体靶向NY-ESO-1/LAGE1、SSX-2、MAGE家族(MAGE-A3)、gp100/pm117、Melan-A/MART-1、gp75/TRP1、酪氨酸酶、TRP2、CEA、PSA、TAG-72、未成熟层粘连蛋白受体、MOK/RAGE-1、WT-1、Her2/neu、EphA3、SAP-1、BING-4、Ep-CAM、MUC1、PRAME、存活素、间皮素、BRCA1/2(突变的)、CDK4、CML66、MART-2、p53(突变的)、Ras(突变的)、 β -连环蛋白(突变的)、TGF- β RII(突变的)、HPV E6、E7。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;和相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为ESK1(WT-1)、RL1B(Her2-E75)、Pr20(PRAME)以及3.2G1(hCG β)。

[0386] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159的序列的多肽;以及靶向癌症抗原的抗体。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及靶向以下物质的抗体:NY-ESO-1/LAGE1、SSX-2、MAGE家族 (MAGE-A3)、gp100/pmel17、Melan-A/MART-1、gp75/TRP1、酪氨酸酶、TRP2、CEA、PSA、TAG72、未成熟层粘连蛋白受体、MOK/RAGE-1、WT-1、Her2/neu、EphA3、SAP-1、BING-4、Ep-CAM、MUC1、PRAME、存活素、间皮素、BRCA1/2 (突变的)、CDK4、CML66、MART-2、p53 (突变的)、Ras (突变的)、 β -连环蛋白 (突变的)、TGF- β RII (突变的)、HPV E6、E7。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为ESK1 (WT-1)、RL1B (Her2-E75)、Pr20 (PRAME) 以及3.2G1 (hCG β)。

[0387] 在一些实施方案中,抗体例如通过结合于由癌细胞表达的蛋白质来靶向癌细胞。一些蛋白质在癌细胞中以比在非癌细胞中更高的水平表达。举例来说,癌症抗原为优先由癌细胞表达的蛋白质 (例如它在癌细胞中以比在非癌细胞上更高的水平表达),并且在一些情况下,它仅由癌细胞表达。由本公开的组合物中的抗体靶向的蛋白质 (例如由癌细胞表达的蛋白质) 的非限制性实例包括:4-1BB、5T4、AGS-16、ALK1、ANG-2、B7-H3、B7-H4、c-fms、c-Met、CA6、CCR4、CD123、CD19、CD20、CD22、CD27、EpCAM、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD98、CEA、CEACAM5、CLDN18.2、CLDN6、CS1、CTLA-4、CXCR4、DLL-4、EGFR、EGP-1、ENPP3、EphA3、ETBR、FGFR2、纤连蛋白、FR- α 、卷曲受体、GCC、GD2、磷脂酰肌醇聚糖-3、GPNMB、HER-2、HER3、HLA-DR、ICAM-1、IGF-1R、IL-3R、LAG-3、LIV-1、间皮素、MUC16、MUC1、NaPi2b、粘连蛋白-4、Notch 2、Notch 1、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2、PDGFR- α 、PS、PSMA、SLTRK6、STEAP1、TEM1、VEGFR、CD25、CD27L、DKK-1、CSF-1R或其任何组合。在一些实施方案中,将本文所描述的多肽与检查点抑制剂组合施用,诸如CTLA-4 (例如伊匹单抗、曲美木单抗)、PD-1 (例如纳武单抗、匹地利珠单抗、也称为派姆单抗的 MK3475、BMS936559 以及MPDL3280A) 以及LAG-3 (例如 BMS986016) 的抗体抑制剂。

[0388] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自由以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,所述抗体靶向由癌细胞表达的蛋白质。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自由以下各项组成的组的残基处具有的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,所述抗体靶向4-1BB、5T4、AGS-16、ALK1、ANG-2、B7-H3、B7-H4、c-fms、c-Met、CA6、CCR4、CD123、CD19、CD20、CD22、CD27、EpCAM、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD98、CEA、CEACAM5、CLDN18.2、CLDN6、CS1、CTLA-4、CXCR4、DLL-4、EGFR、EGP-1、ENPP3、EphA3、ETBR、FGFR2、纤连蛋白、FR- α 、卷曲受体、GCC、GD2、磷脂酰肌醇聚糖-3、GPNMB、HER-2、HER3、HLA-DR、ICAM-1、IGF-1R、IL-3R、LIV-1、间皮素、MUC16、MUC1、NaPi2b、

粘连蛋白-4、Notch 2、Notch 1、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2、PDGFR- α 、PS、PSMA、SLTRK6、STEAP1、TEM1、VEGFR、CD25、CD27L、DKK-1、CSF-1R或其任何组合。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为CTLA-4(例如伊匹单抗、曲美木单抗)、PD-1(例如纳武单抗、匹地利珠单抗、也称为派姆单抗的MK3475、BMS936559以及MPDL3280A)或LAG-3(例如BMS986016)的抗体抑制剂。

[0389] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,所述抗体靶向由癌细胞表达的蛋白质。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,所述抗体靶向4-1BB、5T4、AGS-16、ALK1、ANG-2、B7-H3、B7-H4、c-fms、c-Met、CA6、CCR4、CD123、CD19、CD20、CD22、CD27、EpCAM、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD98、CEA、CEACAM5、CLDN18.2、CLDN6、CS1、CTLA-4、CXCR4、DLL-4、EGFR、EGP-1、ENPP3、EphA3、ETBR、FGFR2、纤连蛋白、FR- α 、卷曲受体、GCC、GD2、磷脂酰肌醇聚糖-3、GPNMB、HER-2、HER3、HLA-DR、ICAM-1、IGF-1R、IL-3R、LAG-3、LIV-1、间皮素、MUC16、MUC1、NaPi2b、粘连蛋白-4、Notch 2、Notch 1、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2、PDGFR- α 、PS、PSMA、SLTRK6、STEAP1、TEM1、VEGFR、CD25、CD27L、DKK-1、CSF-1R或其任何组合。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为CTLA-4(例如伊匹单抗、曲美木单抗)、PD-1(例如纳武单抗、匹地利珠单抗、也称为派姆单抗的MK3475、BMS936559以及MPDL3280A)或LAG-3(例如BMS986016)的抗体抑制剂。

[0390] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用本文所描述的多肽(例如SIRP- α D1变体)和免疫肿瘤学抗体。在一些实施方案中,本公开的组合物中所用的抗体包括但不限于:西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗、派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、MEDI0680、MEDI16469、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MEDI6383、RG7888、伊匹单抗、曲美木单抗、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、enoblituzumab、凡地吐单抗、万利鲁单抗、莫加珠单抗、SAR650984、达雷木单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-艾美坦辛、帕妥珠单抗、埃罗妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、RG7155、FPA008、帕尼单抗、本妥昔单抗-维度汀、MSB0010718C、贝利木单抗、贝伐珠单抗、地诺单抗、帕尼单抗、雷莫芦单抗、耐昔妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗、阿特珠单抗、度伐鲁单抗、MEDI0680、匹地利珠单抗或BMS-93659、抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CS1抗体、抗CD38抗体、抗EGFR抗体、抗PD1抗体、抗RANKL抗体、抗OX40抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD274抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD137抗体、抗4-1BB抗体、抗B7-H3抗体、抗FZD7抗体、抗CD27抗体、抗CCR4抗体、抗CD38抗体、抗CSF1R抗体、抗CSF抗体、抗CD30抗体、抗BAFF抗体、抗VEGF抗体或抗VEGFR2抗体。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:

残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92；以及抗体，其中所述抗体为抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CS1抗体、抗CD38抗体、抗EGFR抗体、抗PD1 抗体、抗RANKL抗体、抗OX40抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD274抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD137抗体、抗4-1BB抗体、抗B7-H3抗体、抗FZD7抗体、抗CD27抗体、抗CCR4抗体、抗CD38抗体、抗CSF1R抗体、抗CSF抗体、抗CD30抗体、抗BAFF 抗体、抗VEGF抗体或抗VEGFR2抗体。在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用多肽，所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的 SIRP- α D1变体，或其片段，所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变；以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变：残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92；以及抗体，其中所述抗体为西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗、派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、MEDI0680、MEDI16469、阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MEDI6383、RG7888、伊匹单抗、曲美木单抗、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、enoblituzumab、凡地吐单抗、万利鲁单抗、莫加珠单抗、SAR650984、达雷木单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-艾美坦辛、帕妥珠单抗、埃罗妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、RG7155、FPA008、帕尼单抗、本妥昔单抗-维度汀、MSB0010718C、贝利木单抗、贝伐珠单抗、地诺单抗、帕尼单抗、雷莫芦单抗、耐昔妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗、阿特殊单抗、度伐鲁单抗、MEDI0680、匹地利珠单抗或BMS-93659。

[0391] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用多肽，所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体，或其片段，所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变；以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变：残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92；以及抗体，其中所述抗体为曲妥珠单抗。

[0392] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用多肽，所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体，或其片段，所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变；以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变：残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92；以及抗体，其中所述抗体为利妥昔单抗。

[0393] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用多肽，所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体，或其片段，所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变；以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变：残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92；以及抗体，其中所述抗体为西妥昔单抗。

[0394] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用多肽，所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体，或其片段，所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变；以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变：残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92；以及抗体，其中所述抗体为达雷木单抗。

[0395] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用多肽，所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体，或其片段，所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处

具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为贝利木单抗。

[0396] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为贝伐珠单抗。

[0397] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为地诺单抗。

[0398] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为帕尼单抗。

[0399] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为雷莫芦单抗。

[0400] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为耐昔妥珠单抗。

[0401] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为纳武单抗。

[0402] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为派姆单抗。

[0403] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α

D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为阿维鲁单抗。

[0404] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为阿特殊单抗。

[0405] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为度伐鲁单抗。

[0406] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为MEDI0680。

[0407] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为匹地利珠单抗。

[0408] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的SIRP- α D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92;以及抗体,其中所述抗体为BMS-93659。

[0409] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CS1抗体、抗CD38抗体、抗EGFR抗体、抗PD1抗体、抗RANKL抗体、抗OX40抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD274抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD137抗体、抗4-1BB抗体、抗B7-H3抗体、抗FZD7抗体、抗CD27抗体、抗CCR4抗体、抗CD38抗体、抗CSF1R抗体、抗CSF抗体、抗CD30抗体、抗BAFF抗体、抗VEGF抗体或抗VEGFR2抗体。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗、派姆单抗、纳武单抗、匹地利珠单抗、MEDI0680、MED16469、阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MEDI6383、RG7888、伊匹单抗、曲美木单抗、乌瑞鲁单抗、PF-05082566、

enoblituzumab、凡地吐单抗、万利鲁单抗、莫加珠单抗、SAR650984、达雷木单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-艾美坦辛、帕妥珠单抗、埃罗妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、奥滨尤妥珠单抗、RG7155、FPA008、帕尼单抗、本妥昔单抗- 维度汀、MSB0010718C、贝利木单抗、贝伐珠单抗、地诺单抗、帕尼单抗、雷莫芦单抗、耐昔妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗、阿特殊单抗、度伐鲁单抗、MEDI0680、匹地利珠单抗或 BMS-93659。

[0410] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为曲妥珠单抗。

[0411] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或 152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为利妥昔单抗。

[0412] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为西妥昔单抗。

[0413] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为达雷木单抗。

[0414] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为贝利木单抗。

[0415] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为贝伐珠单抗。

[0416] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为地诺单抗。

[0417] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为帕尼单抗。

[0418] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为雷莫芦单抗。

[0419] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为耐昔妥珠单抗。

[0420] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括具有根据SEQ ID NO: 78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽;以及抗体,其中所述抗体为纳武单抗。

[0421] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-

104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为派姆单抗。

[0422] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为阿维鲁单抗。

[0423] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为阿特殊单抗。

[0424] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为度伐鲁单抗。

[0425] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为MEDI0680。

[0426] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为匹地利珠单抗。

[0427] 在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用具有根据SEQ ID NO:78-85、98-104、107-113、116-122、135-137或152-159中任一个的序列的多肽；以及抗体，其中所述抗体为BMS-93659。

[0428] 在一些实施方案中，本文所公开的多肽增强利妥昔单抗的抗肿瘤活性。在一些实施方案中，本文所公开的多肽增强利妥昔单抗在 Raji-NSG异种移植模型中的抗肿瘤活性。在一些实施方案中，本文所公开的多肽增强非人灵长类动物(NHP)中利妥昔单抗介导的B细胞清除。

[0429] 在一些实施方案中，将本公开的多肽和药物组合物用于各种癌症治疗中。适合根据本公开治疗的癌症包括但不限于实体瘤癌症、血液学癌症、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、膀胱癌、胰腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肺癌、支气管癌、肝癌、卵巢癌、结肠和直肠癌、胃癌、胃部癌症、胆囊癌、胃肠道基质瘤癌症、甲状腺癌、头颈癌、口咽癌、食管癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、默克尔细胞癌、病毒诱导的癌症、成神经细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肾细胞癌、肾盂癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、神经胶质瘤、脑肿瘤以及癌瘤。在一些实施方案中，适合根据本公开治疗的癌症病状包括转移性癌症。在一些实施方案中，适合根据本公开治疗的癌症为实体瘤或血液学癌症。

[0430] 在一些实施方案中，抗体通过结合于由免疫系统的细胞表达的蛋白质来靶向免疫系统的细胞，诸如T细胞，例如调控性T细胞。在一些实施方案中，本文所公开的方法包括施用本文所描述的多肽(例如SIRP-a D1变体)以及抗体，所述抗体靶向免疫系统的细胞。由免疫系统的细胞表达的蛋白质的实例包括但不限于41BB、CD40、CD40L、CD163、CD206、CTLA4、PD1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM、CCR4、CD25、CD103、KIRg1、Nrp1、CD278、Gpr83、TIGIT、CD154、CD160以及PD1H。在一些实施方案中，对抗体进行

设计,使得它对与免疫系统的其他细胞相比由T细胞(例如调控性T细胞)表达的蛋白质(例如受体)具有优先结合。在一些实施方案中,本公开的组合物中的抗体包括IgG1、IgG2以及IgG4亚类的Fc结构域。

[0431] 在一些实施方案中,本公开的方法包括改变受试者中的免疫反应。所述方法包括向受试者施用包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽以及抗体,从而改变受试者中的免疫反应。在一些实施方案中,改变免疫反应包括抑制免疫反应。

[0432] 在一些实施方案中,将本公开的多肽和药物组合物用于各种治疗中以治疗免疫性疾病。适合根据本公开治疗的自体免疫疾病和炎性疾病包括但不限于多发性硬化症、类风湿性关节炎、脊柱关节病、系统性红斑狼疮、抗体介导的炎症或自体免疫疾病、移植抗宿主病、败血症、糖尿病、银屑病、动脉粥样硬化、舍格伦综合征、进行性系统性硬化症、硬皮病、急性冠状动脉综合征、缺血再灌注、克罗恩氏病、子宫内膜异位症、肾小球性肾炎、重症肌无力、特发性肺纤维化、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、血管炎以及炎性自体免疫性肌炎。

[0433] 在一些实施方案中,将多肽递送至细胞涉及使细胞与本文所描述的组合物中的一种或多种接触。

[0434] 此类治疗选择的有效剂量视许多不同的因素而变化,包括施用手段、靶位点、患者的生理状态、患者是人还是动物、施用的其他药物以及治疗是预防性还是治疗性的。在一些实施方案中,患者为人,但也治疗非人哺乳动物,例如伴侣动物,诸如狗、猫、马等;实验室哺乳动物,诸如兔、小鼠、大鼠等;等。在一些实施方案中,调整治疗剂量以优化安全性和功效。

[0435] 在一些实施方案中,治疗剂量在每千克宿主体重约0.0001至100 mg,并且更通常0.01至30mg范围内。在一些实施方案中,例如剂量为每千克体重1mg或30mg或在1-30mg/kg范围内。在一些实施方案中,示例性治疗方案需要每周施用一次或每两周一次或每月一次或每3至6个月一次。在一些实施方案中,多次施用本文所描述的治疗剂和多肽构建体。在一些实施方案中,单个剂量之间的间隔是每周、每月或每年。在一些实施方案中,如由测量患者中的治疗实体的血液水平所指示,间隔也是不规则的。或者,以持续释放制剂的形式施用本文所描述的治疗剂或多肽构建体,在这种情况下,较低频率施用为可能的。在一些实施方案中,剂量和频率视患者中多肽的半衰期而变化。

[0436] 在预防性应用中,在一些实施方案中,在长时间段内以相对不频繁的间隔施用相对低的剂量。在一些实施方案中,患者在其余生中持续接受治疗。在其他治疗应用中,需要以相对短的间隔施用相对高的剂量直到疾病进展减缓或终止,并且优选直到患者展示疾病症状部分或完全改善。此后,在一些实施方案中,为患者施用预防性方案。

[0437] 如本文中所用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等是指出于获得效果的目的施用药剂或执行程序。在一些实施方案中,就完全或部分预防疾病或其症状而言,效果是预防性的。在一些实施方案中,就影响疾病或疾病症状的部分或完全治愈而言,效果是治疗性的。

[0438] XIII. 试剂盒

[0439] 在一些实施方案中,本文公开了多肽,所述多肽包含含有SIRP- α D1结构域的信号调控蛋白 α (SIRP- α) D1变体,或其片段,所述变体相对于野生型SIRP- α D1结构域在残基80处具有氨基酸突变;以及相对于野生型SIRP- α D1结构域在选自以下各项组成的组的残基处

的至少一个额外氨基酸突变:残基6、残基27、残基31、残基47、残基53、残基54、残基56、残基66以及残基92。

[0440] 在一些实施方案中,本文还公开了包含Fc变体的多肽,其中Fc 变体包含具有两个Fc结构域单体的Fc结构域二聚体,其中每个Fc 结构域单体独立地选自(i)由突变L234A、L235A、G237A以及N297A 组成的人IgG1Fc区;(ii)由突变A330S、P331S以及N297A组成的人IgG2Fc区;或(iii)包含突变S228P、E233P、F234V、L235A、delG236 以及N297A的人IgG4Fc区。

[0441] 还提供了试剂盒,所述试剂盒包括本文所描述的多肽以及其使用说明书。任选地,试剂盒还可包括至少一种额外试剂。作为非限制性实例,化学治疗剂或抗肿瘤抗体可用作至少一种额外的药剂。在一些实施方案中,试剂盒包括指示试剂盒内容物的预期用途的标签。术语标签包括在试剂盒上提供或与试剂盒一起提供或以其他方式伴随试剂盒的任何书写或记录的材料。

[0442] 在一些实施方案中,试剂盒包括(i)包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽;任选地(ii)抗体;以及(iii)将(i)和(ii)(如果提供)施用给患有疾病的受试者的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包括(i)包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽;以及(ii)将(i)与抗体,例如未提供于试剂盒中的抗体一起施用给患者疾病的受试者的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包括(i)抗体;以及(ii)将(i)与包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽一起施用给患有疾病的受试者的说明书。

[0443] 在一些实施方案中,使用试剂盒来治疗患有诸如以下癌症的受试者:实体瘤癌症、血液学癌症、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、膀胱癌、胰腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肺癌、支气管癌、肝癌、卵巢癌、结肠和直肠癌、胃癌、胃部癌症、胆囊癌、胃肠道基质瘤癌症、甲状腺癌、头颈癌、口咽癌、食管癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、默克尔细胞癌、病毒诱导的癌症、成神经细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肾细胞癌、肾盂癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、神经胶质瘤、脑肿瘤、癌瘤或其任何组合。在一些实施方案中,使用试剂盒来治疗患有实体瘤癌症或血液学癌症的受试者。

[0444] 在一些实施方案中,使用试剂盒来治疗患有免疫性疾病的受试者。在一些实施方案中,免疫性疾病为自体免疫疾病或炎性疾病,诸如多发性硬化症、类风湿性关节炎、脊柱关节病、系统性红斑狼疮、抗体介导的炎症或自体免疫疾病、移植物抗宿主病、败血症、糖尿病、银屑病、动脉粥样硬化、舍格伦综合征、进行性系统性硬化症、硬皮病、急性冠状动脉综合征、缺血再灌注、克罗恩氏病、子宫内膜异位症、肾小球性肾炎、重症肌无力、特发性肺纤维化、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、血管炎、炎性自体免疫性肌炎或其任何组合。

实施例

[0445] 实施例1-SIRP- α D1变体多肽

[0446] 产生本公开的多肽

[0447] 使用常规的分子克隆和蛋白质表达技术产生本公开的包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽。表2和5中列出了SIRP- α D1变体中相对于野生型SIRP- α D1结构域的可能的氨基酸取代。使用熟知的分子生物学技术将编码本公开的多肽的核酸分子克隆到针对在细菌或哺

乳动物细胞中的表达而优化过的载体中。在诱导蛋白质表达之后,收集细胞并且使用亲和柱色谱法从细胞培养物上清液中纯化所表达的多肽。然后通过SDS-PAGE分析纯化的多肽,随后进行考马斯蓝染色(Coomassie Blue staining)以确认存在预期大小的蛋白质条带。

[0448] 使用本领域中可获得的技术,例如噬菌体展示、酵母展示、表面等离子体共振 (SPR)、闪烁迫近测定、ELISA、ORIGEN免疫测定 (IGEN)、荧光猝灭、荧光转移或任何合适的生物测定,筛选纯化的多肽与CD47的结合。所需多肽以比野生型SIRP- α 更高的亲和力结合于CD47,例如人CD47。

[0449] SIRP- α D1变体多肽的结合亲和力

[0450] 在一系列实验中,使用常规的分子克隆和蛋白质表达技术产生野生型SIRP- α D1结构域和高亲和力SIRP- α D1变体的多肽。使用SPR 如下测定与人CD47的结合:简言之,使用补充有0.01%吐温 (Tween) -20的磷酸盐缓冲盐水 (PBS, pH 7.4) (PBST) 作为运行缓冲液在Biacore T100仪器 (GE Healthcare) 或Proteon XPR36 (Bio-rad, Hercules, CA) 上分析人CD47 (R and D Systems, 目录号4670-CD, 或内部制备成单体胞外结构域, ECD) 与野生型SIRP- α 和SIRP- α D1变体多肽变体的结合。按照制造商的建议通过标准胺偶联将200至1000 RU的配体于10mM乙酸钠缓冲液 (pH 4.5) 中固定在Biacore芯片CM4 传感器或Proteon GLC芯片上。以100 μ L/min的流速注射若干浓度的分析物 (或SIRP- α D1变体多肽) (例如在至少0.1倍至10倍KD值范围内) 两分钟,随后为十分钟的解离时间。在每次分析物注射之后,使用注射30秒的Pierce IgG洗脱缓冲液 (Life Technologies, 目录号 21004) 与4M NaCl的2:1混合物使表面再生。通过基线分析并且在实验开始和结束时注射相同的分析物来确认表面完全再生。所有的传感图是使用参考表面和缓冲液注射进行双重参考的并且拟合为1:1朗格缪尔 (Langmuir)。分析物主要是单体的CD47ECD或不含Fc的 SIRP- α 。芯片上的配体可为单体的或Fc融合物。表16中提供了结合数据。在25 $^{\circ}$ C下进行所有SPR测定。

[0451] 表16. SIRP- α 变体多肽和相关的K_D值

[0452]

SEQ ID NO:	人 CD47 K_D (M)
2	0.5×10^{-6}
53	4.5×10^{-10}
54	2.7×10^{-9}
55	6.2×10^{-10}
56	2.0×10^{-10}
57	3.6×10^{-10}
58	1.6×10^{-10}
59	1.4×10^{-8}
60	3.8×10^{-10}
61	3.8×10^{-10}
62	1.3×10^{-10}
63	8.9×10^{-11}
64	5.45×10^{-9}
65	8.00×10^{-10}
66	4.70×10^{-10}
67	2.06×10^{-10}
68	2.51×10^{-10}
69	2.40×10^{-9}
71	4.94×10^{-9}
72	7.38×10^{-10}
73	4.48×10^{-10}
74	2.76×10^{-10}
75	1.33×10^{-9}
76	7.41×10^{-9}
77	1.14×10^{-10}
78	1.44×10^{-11}
79	2.17×10^{-10}
80	4.72×10^{-11}
85	1.19×10^{-10}

[0453] 还已确定,在位置54处具有谷氨酸或天冬氨酸残基改善了 SIRP- α D1变体多肽小鼠CD47的结合。作为一个非限制性实例,下表17中识别的SIRP- α D1变体多肽展示与小鼠CD47的高亲和力结合。如先前所描述使用SPR将若干SIRP- α D1变体多肽与人CD47 的结合亲和力同与小鼠CD47的结合亲和力相比较,并且适当时使用小鼠CD47蛋白质代替人CD47。表18中呈现了结果。

[0454] 表17.具有改善的与小鼠CD47的结合的SIRP- α 变体多肽序列

[0455]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
195	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTMTSLFPVGPIQWFRGAGPG RELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC CVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
196	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLKPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
197	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
198	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
199	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRDGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
200	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
201	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGMPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
202	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSPDVEFKSGAGTELSVRAKPS
203	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSSEPDVEFKSGAGTELSVRAKPS
204	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRDGPFRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
205	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYC VKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
206	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGR

[0456]		ELIYNQRDGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRKPS
	207	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRDGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRKPS
	208	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRKPS
	209	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRDGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRKPS
	210	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRDGPFPVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRKPS

[0457] 表18.SIRP- α 变体多肽与人和小鼠CD47的结合

SEQ ID NO:	K _D (M) -人	K _D (M) -小鼠
96	1.04 x 10 ⁻¹¹	3.32 x 10 ⁻⁸
97	1.55 x 10 ⁻⁹	>100 nM
100	2.69 x 10 ⁻⁹	6.32 x 10 ⁻⁸
104	9.19 x 10 ⁻¹¹	8.04 x 10 ⁻⁹
86	1.44 x 10 ⁻¹¹	4.30 x 10 ⁻⁸
85	8.23 x 10 ⁻¹¹	1.14 x 10 ⁻⁸
204	3.49 x 10 ⁻⁹	5.21 x 10 ⁻⁹
206	5.26 x 10 ⁻⁹	3.33 x 10 ⁻⁹
209	4.46 x 10 ⁻⁹	4.11 x 10 ⁻⁹
210	6.79 x 10 ⁻⁹	6.01 x 10 ⁻⁹

[0459] 还已确定,可使存在于某些SIRP- α D1变体多肽中的部分糖基化最小化或消除的N80A突变赋予增加与含有此类突变的SIRP- α D1变体多肽相关的同质性的功能益处。当在大肠杆菌中表达SIRP- α 变体多肽时,由于在大肠杆菌中缺乏糖基化系统,与哺乳动物系统相比,将不会发生N80的糖基化。表19表明大肠杆菌中所产生的SIRP- α D1 变体多肽与人CD47之间的有效结合仍可发生,因此证实去糖基化不影响结合亲和力,SIRP- α D1变体仍可以所述结合亲和力结合于 CD47。除了N80A突变,还可通过使N80突变为不是N的任何氨基酸或通过破坏基序N-Xaa1-Xaa2,其中N=天冬酰胺;Xaa1=除P(脯氨酸)外的任何氨基酸;Xaa2=T(苏氨酸)、S(丝氨酸)或C(半胱氨酸)来完成去糖基化,其中所述基序是指SIRP- α D1变体多肽的残基 80-82。通过使P83突变为缬氨酸或不是P的其他残基,在N80处可发生增加的糖基化,并且可产生同质糖基化的SIRP- α D1变体多肽。

[0460] 氨基酸P83还可影响糖基化程度。将P83变成任何氨基酸均可增加N80处的糖基化效率。在HEK293FS哺乳动物细胞中表达在位置 83处具有缬氨酸(V)的SIRP- α D1变体(SEQ ID NO:213)。将所表达的蛋白质大小与在位置83处具有野生型氨基酸残基(例如脯氨酸,P)的 SIRP- α D1变体(SEQ ID NO:71)相比较。在蛋白质凝胶上对所表达的蛋白质的分子量分析(图18)表明,具有P83V突变的变体(SEQ ID NO: 213,泳道2)与在位置83处未突变的变体

(泳道1)相比具有更高分子量(例如约22kDa)。如图18中所示,当残基83突变为Val时,哺乳动物细胞宿主中所表达的SIRP- α 变体多肽主要为更高分子量(约 22kDa)的分子,表明可增加N80处糖基化的效率。

[0461] 表19.具有各种糖基化型态的SIRP- α 变体多肽序列的代表性结合数据

SEQ ID NO:	K _D (M)	表达系统
53	4.5 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
58	1.6 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
60	3.8 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
63	8.9 x 10 ⁻¹¹	大肠杆菌
55	6.2 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
62	1.3 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
57	3.6 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
56	2.0 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
61	3.8 x 10 ⁻¹⁰	大肠杆菌
54	2.7 x 10 ⁻⁹	大肠杆菌
59	1.4 x 10 ⁻⁸	大肠杆菌
2	0.5 x 10 ⁻⁶	大肠杆菌
53	5.2 x 10 ⁻¹⁰	哺乳动物细胞
77	1.14 x 10 ⁻¹⁰	哺乳动物细胞
74	2.76 x 10 ⁻¹⁰	哺乳动物细胞
73	4.48 x 10 ⁻¹⁰	哺乳动物细胞
72	7.38 x 10 ⁻¹⁰	哺乳动物细胞
75	1.33 x 10 ⁻⁹	哺乳动物细胞
71	4.94 x 10 ⁻⁹	哺乳动物细胞
76	7.41 x 10 ⁻⁹	哺乳动物细胞

[0464] 实施例2-单臂和双特异性SIRP- α 多肽的产生

[0465] 在此实施例中如先前所描述通过SPR来测定包含 (i) SIRP- α -Fc 融合蛋白和 (ii) 融合至多肽 (诸如抗原结合域) 的Fc结构域单体的异二聚体的构建体结合CD47与抗原 (例如EGFR) 的能力。表20中提供了用于形成异二聚体的Fc融合蛋白。测试了三种单功能 (例如结合一个靶标) SIRP- α -Fc融合物。图6A中以A、B、C的形式描绘这些融合蛋白。第一单功能SIRP- α -Fc融合物 (“A”) 为SEQ ID NO:136的同二聚体。第二和第三单功能SIRP- α -Fc融合物为 (i) SIRP- α -Fc融合物和 (ii) 未融合至另一多肽的Fc结构域单体的异二聚体。使用图4A和4B 中描绘的杆和臼突变工程改造策略来产生这些融合物。由SEQ ID NO:139(Fc变体) 与SEQ ID NO:142 (SIRP- α -Fc融合物) 的异二聚化形成一种单功能SIRP- α -Fc融合物 (“B”)。由SEQ ID NO:139(Fc变体) 与 SEQ ID NO:138 (SIRP- α -Fc融合物) 的异二聚化形成另一种单功能 SIRP- α -Fc融合物 (“C”)。由SEQ ID NO:127 (SIRP- α -Fc融合物) 与SEQ ID NO:144 (键联至Fc变体的爱必妥 (Erbix) 的抗原结合区) 的异二聚化形成双功能 (例如结合两个靶标) SIRP- α -Fc融合物 (“D”)。SEQ ID NO:220代表爱必妥抗体的轻链。

[0466] 表20.用于形成异二聚体的Fc融合蛋白的氨基酸序列

[0467]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR VLIYNQRQGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC IKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD

	VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP PSREEMTKNQVSLTSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLW CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
[0468] 144	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKG LEWLGVIWSSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSN DTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CRKTHTCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
220	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNN WPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
217	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYC VKFRKGSPPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPECPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC EVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0469] 简言之,如上文所描述通过胺化学将CD47固定在Proteon GLC 芯片上。在第一次注射中,在100nM下在PBST中以30uL/min注射分析物(例如A、B、C、D以及爱必妥)60s,并且通过SPR测定与CD47表面的结合。在第二次注射中,注射100nM EGFR-ECD(HEK293细胞中产生的表皮生长因子受体胞外结构域),并且测量EGFR-ECD与结合CD47的分析物的结合。如图6B中标记为“爱必妥”的曲线所示以及图6A中所说明,爱必妥未结合芯片上的CD47,并且因此因此在第二次注射中它不能结合EGFR。如图6B中标记为“A”、“B”以及“C”的曲线所示以及图6A中所说明,SIRP- α -Fc融合物(例如A、B以及C)结合CD47,但在第二次注射中不结合EGFR。由于如标记为“B”和“C”的曲线所示,更高量的分子与芯片上可获得的相同CD47位点结合,单体蛋白质或具有一个SIRP- α D1结构域的蛋白质(例如B和C)具有比二聚体蛋白质(例如A)更高的共振单位,指示与固定的CD47的结合以及可忽略的与EGFR-ECD的结合(例如单功能

性)。如图6B中标记为“D”的曲线所示,异二聚体SIRP- α -爱必妥-Fc结合芯片上的CD47并且也能够第二次注射中结合EGFR-ECD,指示与固定的CD47的结合以及与EGFR-ECD的结合(例如双功能性)。

[0470] 实施例3-在鼠中测试对CD47具有高结合亲和力的多肽

[0471] 使用各种癌症(例如实体瘤和血液学癌症)的基因工程改造的小鼠模型来测试本公开的多肽与CD47的结合。在鼠中注射本公开的多肽,稍后解剖该小鼠以检测多肽和CD47的复合物的存在。检测中使用对SIRP- α 或CD47具特异性的抗体。

[0472] 实施例4-测试多肽的免疫原性

[0473] 在免疫原性测定中测试包括高亲和力SIRP- α D1变体的多肽。在T细胞增殖测定中,经由计算机模拟并且在体外对多肽进行测试,其中一些可商购获得。选择在体外T细胞增殖测定中引起最小免疫原性反应并且对CD47展示比野生型SIRP- α 更大的结合亲和力的多肽来进行进一步的开发。

[0474] 实施例5-测试多肽的体内毒性

[0475] 将相较于野生型SIRP- α 对CD47展示各种程度的增加的结合亲和力的包括不同高亲和力SIRP- α D1变体的不同多肽注射至动物癌症模型(例如小鼠癌症模型)中,以测定不同结合亲和力对在有机体中的毒性的影响。还可使用非人灵长类动物(NHP)来测试高亲和力SIRP- α D1变体,因为对于非人灵长类(NHP)CD47和小鼠CD47来说的交叉反应性水平可能不同。

[0476] 实施例6-Fc变体的Fc γ 受体结合

[0477] 除了它们调节靶功能的能力外,治疗性单克隆抗体和含有Fc的融合蛋白还能够引发两种主要免疫效应机制:抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)。ADCC由结合至活化的Fc γ 受体的Fc区介导,并且测试包含本文所描述的Fc变体的多肽构建体的Fc γ 受体结合。如下表21中所示,与相应的野生型IgG Fc相比,多肽构建体展示降低的与一种或多种Fc γ 受体的结合。关于IgG1, IgG1Fc的突变L234A、L235A、G237A以及N297A使得与野生型 IgG1或缺少这些突变中的一个或多个的构建体相比与Fc γ 受体 CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64的结合严重丧失。因此,突变L234A、L235A、G237A(例如IgG1AAA)以及无糖基化或去糖基化突变N297A使得与所研究的Fc γ 受体的结合完全丧失。由于已知Fc γ 受体结合对吞噬作用是重要的,所以突变L234A、L235A、G237A以及N297A可使得包含Fc变体的构建体的吞噬减少。

[0478] 此实施例中使用以下材料和方法。在Protein XPR36仪器(Bio-Rad, Hercules, CA)上使用补充有0.01%吐温-20的磷酸盐缓冲盐水(PBS, pH 7.4)作为运行缓冲液分析了人Fc γ 受体RI(CD64)、RIIA(CD32a)、RIIB/C(CD32b/c)以及RIIIA(CD16a)(R&D Systems, 目录号分别为1257-FC-050、1330-CD-050、1875-CD-050以及4325-FC-050)与Fc变体构建体的结合。通过亲和素-中性亲和素相互作用将约400共振单位(RU)的最低程度生物素化Fc构建体固定在NLC传感器芯片(Bio-rad, Hercules, CA)的流动池上。根据制造商的说明书使用Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-LC-生物素和等摩尔比的接头:蛋白质进行生物素化。以0、61、185、555、1666以及5000nM的标称浓度以“一次性(one-shot)”动力学模式注射分析物(hFc γ R)。监测缔合和解离时间分别持续90s和600s。在每次注射之后,使用Pierce IgG洗脱缓冲液(Life Technologies, 目录号21004)与4M NaCl的2:1v/v混合物使表面再

生。通过在实验开始和结束时注射Fc变体来确认表面完全再生。通过将中间点数据(不含固定的蛋白质)从反应点数据(固定的蛋白质)扣除并且然后将缓冲液“空白”分析物注射的反应从分析物注射的反应扣除,生物传感器数据为双重参考的。使用简单的结合等温线将双重参考的数据拟合为平衡分析。 K_D ,表观.对于对hFc γ RI具有强结合的Fc分子,还将数据全局上拟合为简单的朗格缪尔模型,并且由表观动力学速率常数的比率计算 $K_{D,表观}$ 值($K_{D,表观} = k_{d,表观}/k_{a,表观}$)。

[0479] 如表21中所示,IgG2Fc区的突变A330S、P331S以及N297A 使得与野生型IgG或缺少这些突变的构建体相比与Fc γ 受体CD16a、CD32a、CD32b、CD32c以及CD64的结合严重丧失。因此,突变A330S 和P331S以及无糖基化或去糖基化突变N297A使得与所研究的Fc γ 受体的结合完全丧失。由于已知Fc γ 受体结合对吞噬作用是重要的,所以预期突变A330S、P331S以及N297A使得Fc变体的吞噬减少。还提供了IgG4和各种突变的结合数据。

[0480] 表21.Fc γ 受体结合于Fc变体的结合数据(K_D)。

FC 描述	CD16a	CD32a	CD32b/c	CD64
IgG1	370 nM	400 nM	2000 nM	0.004 nM
IgG1_AAA	-	2300 nM	-	8000 nM
IgG1_N297A	-	-	-	150 nM
IgG1_AAA_N297A	-	-	-	-
IgG2	-	420 nM	-	700 nM
IgG2_A330S、P331S	-	390 nM	-	900 nM
IgG2_N297A	-	-	-	-
IgG2_A330S、P331S、N297A	-	-	-	-
IgG4	4100 nM	720 nM	710 nM	1 nM
IgG4_S228P	3000 nM	810 nM	850 nM	1 nM
IgG4_S228P、L235E	2400 nM	1200 nM	1100 nM	60 nM
IgG4_S228P、E233P、F234V、L235A、delG236	-	1600 nM	-	2100 nM

[0481] 结合不存在由“-”表示

[0482] 实施例7-Fc变体的C1q结合测定

[0484] 补体依赖性细胞毒性(CDC)由补体蛋白C1q和补体级联反应的活化介导。通过酶联免疫吸附测定(ELISA)来测定各种浓度的C1q补体与各种SIRP- α Fc构建体的结合。在pH7.4的PBS中以5 μ g/mL制备 SIRP- α Fc融合物,并且在4 $^{\circ}$ C下用于涂布Nunc Immulon 4HBX ELISA 96孔板的重复孔(使用50 μ L/孔)过夜。次日,将板用洗涤缓冲液(PBS 和0.05%吐温-20)洗涤五次,并且与200 μ L/孔的阻断缓冲液(PBS和 0.5%BSA)在室温下孵育1小时。将板洗涤五次,并且在室温下与0、0.13、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3、100 μ g/mL C1q在测定缓冲液(PBS, 0.5%BSA,0.05%吐温-20,0.25%CHAPS,5mM EDTA以及0.35% NaCl)中孵育2小时。将板洗涤并且与50 μ L/孔的2.0 μ g/mL的HRP缀合的山羊-抗人-C1q在分测定缓冲液中孵育1小时。将板洗涤五次,并且与TMB(1-Step Ultra TMB-ELISA,Thermo Sci.目录号34028)存在下孵育约10分钟。最后,添加50 μ L/孔Pierce/Thermo Sci.终止溶液(0.16M硫酸,目录号

N600),并且使用570nm参考波长读取板在450 nm处的吸光度。运行缺少SIRP- α -Fc融合物的孔以控制C1q或HRP 缀合的检测抗体与板的非特异性结合。运行缺少C1q的孔以控制HRP 缀合的检测抗体与SIRP- α -Fc融合物或与板的非特异性结合。

[0485] 如图14中所示,野生型IgG1 (SEQ ID NO:123) 与野生型IgG2 (SEQ ID NO:126) 以剂量依赖性方式结合C1q。相反,IgG1变体IgG1_AAA (SEQ ID NO:124);IgG1_N297A (SEQ ID NO:125);以及IgG1_AAA_N297A (SEQ ID NO:96) 展示显著降低并且最低程度可检测的C1q结合活性。同样,IgG2变体IgG2_A330S、P331S (SEQ ID NO:127);IgG2_N297A (SEQ ID NO:128);以及IgG2_N297A、A330S、P331S (SEQ ID NO:129) 也展示显著降低并且最低程度可检测的C1q结合活性。IgG1和IgG2变体的这种降低并且最低程度可检测的C1q结合活性与不结合C1q的野生型IgG4 (SEQ ID NO:130) 类似。

[0486] 实施例8-野生型Fc和Fc变体的制备

[0487] 使用本文所描述的方法并且根据本公开的实施方案,已制备了表 7的野生型Fc多肽和Fc变体。

[0488] 实施例9-SIRP- α 变体和Fc变体多肽的制备

[0489] 使用本文所描述的方法并且根据本公开的实施方案,制备如下表 22中所示的以下SIRP- α D1变体-Fc变体多肽。通过如实施例1中所描述的方法测定与人CD47的结合。

[0490] 表22.SIRP- α 变体Fc变体多肽的CD47结合亲和力

[0491]

SEQ ID NO:	K _D (M)
96	3.51×10^{-11}
97	1.09×10^{-9}
98	8.73×10^{-11}
99	8.95×10^{-10}
100	1.79×10^{-9}
101	8.90×10^{-10}
102	3.79×10^{-10}
103	2.56×10^{-10}
104	9.19×10^{-11}
105	3.16×10^{-11}
106	8.11×10^{-10}
107	2.19×10^{-11}
108	4.78×10^{-10}
109	2.15×10^{-9}
110	6.53×10^{-10}
111	3.15×10^{-10}
112	2.22×10^{-10}
113	1.32×10^{-10}
114	3.43×10^{-11}
115	4.98×10^{-10}
135	3.46×10^{-9}
136	1.19×10^{-10}

[0492] 实施例10-SIRP- α -Fc变体的吞噬作用

[0493] 为了获得吞噬作用的定量测量,利用吞噬作用测定,其中将原代人巨噬细胞和GFP

+或CFSE标记的肿瘤细胞与本文所描述的Fc变体多肽构建体共培养。采用以下材料和方法：

[0494] 肿瘤细胞系的培养

[0495] 将DLD-1-GFP-萤光素酶细胞MM1R和N87维持在补充有10%热灭活胎牛血清(Gibco)、1%青霉素/链霉素(Gibco)以及1%Glutamax (Gibco)的包含RPMI (Gibco)的生长培养基中。使DLD-1-GFP-萤光素酶和N87细胞生长为贴壁单层,并且使MM1R细胞悬浮生长。

[0496] 人单核细胞源性巨噬细胞的衍生和培养

[0497] 将全血血沉棕黄层用磷酸盐缓冲盐水(PBS,Gibco)1:2稀释。将稀释的血液分到两个管中并且用20ml Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare) 覆盖。将管以400×g离心30分钟。从界面收集外周血单核细胞(PBMC),通过添加40ml PBS洗涤两次,以100×g离心10分钟,并且再悬浮于FACS缓冲液(PBS加上0.5%牛血清白蛋白(Gibco))中。根据制造商的方案,使用单核细胞分离试剂盒II(Miltenyi Biotec)和LS柱(Miltenyi Biotec)通过负选择纯化CD14+单核细胞。在补充有10%人AB血清(Corning)、1%青霉素/链霉素以及1%Glutamax的包含IMDM(Gibco)的25ml分化培养基中,将CD14+单核细胞以每个培养皿1000万个细胞接种至15cm组织培养板(Corning)中。将细胞培养七至十天。

[0498] 体外吞噬作用测定

[0499] 通过用20ml PBS洗涤两次并且在37℃下在10ml TrypLE Select (Gibco)中孵育10分钟使DLD-1-GFP-萤光素酶和N87细胞脱离培养板。用细胞刮刀(Corning)移去细胞,离心,在PBS中洗涤,并且再悬浮于IMDM中。根据制造商的说明书将MM1R和N87细胞用Celltrace CFSE细胞增殖试剂盒(Thermo Fisher)进行标记,并且再悬浮于IMDM中。通过用20ml PBS洗涤两次并且在37℃下在10ml TrypLE Select中孵育20分钟使巨噬细胞脱离培养板。用细胞刮刀(Corning)移去细胞,在PBS中洗涤,并且再悬浮于IMDM中。

[0500] 在含有100,000个DLD-1GFP萤光素酶、MM1R或N87细胞、1000nM至64pM的SIRP- α -Fc变体五倍连续稀释液以及1 μ g/ml的西妥昔单抗(Absolute Antibody)、达雷木单抗或相同同种型的对照抗体(Southern Biotech)的超低附着U形底96孔板(Corning)中集中进行吞噬作用测定。将板在37℃下在含有5%二氧化碳的湿润孵育器中预孵育30分钟,然后添加50,000个巨噬细胞。将板在37℃下在含有5%二氧化碳的湿润孵育器中孵育两小时。通过在400xg下离心5分钟使细胞沉淀,并且在250 μ l FACS缓冲液中洗涤。将巨噬细胞在含有10 μ l人FcR阻断试剂(Miltenyi Biotec)、0.5 μ l抗CD33BV421 (Biolegend)以及0.5 μ l抗CD206APC-Cy7 (Biolegend)的50 μ l FACS 缓冲液中冰上染色15分钟。将细胞在200 μ l FACS缓冲液中洗涤,在250 μ l PBS中洗涤,并且在于PBS中1:1000稀释的50 μ l固定的死活细胞鉴定染料(Fixable Viability Dye)eFluor 506(ebioscience)中冰上染色30分钟。将细胞在250 μ l FACS缓冲液中洗涤两次并且在75 μ l Cytofix(BD Biosciences)中冰上固定30分钟。将细胞在175 μ l FACS 缓冲液中洗涤并且再悬浮于75 μ l FACS缓冲液中。在FACS Canto II (BD Biosciences)上分析细胞,并且用Flowjo 10.7(Treestar)进行后续数据分析。通过对e506阴性群体进行设门来排除死细胞。将已吞噬肿瘤细胞的巨噬细胞鉴定为关于CD33、CD206以及GFP或CFSE为阳性的细胞。测试了包含融合至相应Fc变体的SIRP- α D1结构域变体的五种多肽构建体的体外吞噬作用：

[0501] 1) (SEQ ID NO:105)

[0502] EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFRVTTV SDTT

KRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFASTFRVSVLTVVHQDNLGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLD
SDGSFFLYSKLTV DKSRLWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0503] 2) (SEQ ID NO:127)

[0504] EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFPRTTV SDTT
KRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0505] 3) (SEQ ID NO:96)

[0506] EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFPRTTTT SDT
TKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDNLGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0507] 4) (SEQ ID NO:124)

[0508] EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFPRTTV SDTT
KRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDNLGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PVLDSGSFFLY SKLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0509] 5) (SEQ ID NO:134)

[0510] EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQGPFPRTTV SDTT
KRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYIKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAAAPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDNLGKEY
KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PVLDSGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0511] 结果

[0512] 图7示出了在SEQ ID NO:105 (Fc变体IgG2A330S、P331S、N297A)和SEQ ID NO:127 (Fc变体IgG2A330S、P331S)存在下人单核细胞源性巨噬细胞对DLD-1-GFP-萤光素酶肿瘤细胞的吞噬作用。具体地说,图7表明SEQ ID NO:105 (Fc变体IgG2A330S、P331S、N297A) (在存在或不存在对照抗体IgG1,k的情况下)作为单一药剂在吞噬作用测定中具有消除的吞噬作用,而它能够增加西妥昔单抗 (CTX) 吞噬作用 (SEQ ID NO:105+CTX)。相比之下,具有Fc变体 IgG2_A330S、P331S (SEQ ID NO:127+IgG1,k) 的多肽作为单一药剂具有可测量的吞噬活性。将吞噬肿瘤细胞并且为GFP⁺的巨噬细胞的百分比标示于y轴上 (图7)。将由添加SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:127产生的CD47结合位点的浓度标示于x轴上。将DLD-1-GFP-萤光素酶细胞和巨噬细胞与标示浓度的SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:127以及CTX (1 μ g/mL) 和对照抗体 (IgG1,k) 孵育。还将细胞与PBS加西妥昔单抗 (标记为PBS+CTX的线) 或PBS加相同同种

型的对照抗体 (标记为PBS+IgG1k的线) 孵育。

[0513] 图8示出了在SEQ ID NO:96 (Fc变体IgG1 L234A、L235A、G237A、N297A和SEQ ID NO:124 (Fc变体IgG1 L234A、L235A、G237A) 存在下人单核细胞源性巨噬细胞对DLD-1-GFP-荧光素酶肿瘤细胞的吞噬作用。具体地说,图8表明Fc变体IgG1 L234A、L235A、G237A、N297A (SEQ ID NO:96) 和Fc变体IgG1 L234A、L235A、G237A (SEQ ID NO:124) 作为单一药剂在吞噬作用测定中具有消除的吞噬作用。这些由分别标记为SEQ ID NO 96+IgG1,k和 SEQ ID NO:124+IgG1,k的线表示。有趣的是,多肽SEQ ID NO:96 与SEQ ID NO:124均增加肿瘤特异性抗体CTX的吞噬作用。如图8 中所示,将吞噬肿瘤细胞并且为GFP+的巨噬细胞的百分比标示于y 轴上。将由添加SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:124产生的CD47结合位点的浓度标示于x轴上。将DLD-1-GFP-荧光素酶细胞和巨噬细胞与1 μ g/mL的CTX和标示浓度的SEQ ID NO:96 (标记为SEQ ID NO:96+CTX的线) 或SEQ ID NO:124 (标记为SEQ ID NO:124+ CTX的线) 孵育。为了鉴定西妥昔单抗对吞噬作用的非特异性作用,将细胞和与西妥昔单抗相同同种型的对照抗体和标示浓度的SEQ ID NO:96 (标记为SEQ ID NO:96+IgG1,k的线) 或SEQ ID NO:124 (标记为SEQ ID NO:124+IgG1,k的线) 孵育。还将细胞与PBS加西妥昔单抗 (标记为PBS+CTX的线) 或PBS加相同同种型的对照抗体 (标记 为PBS+IgG1k的线) 孵育。

[0514] 图9示出了在SEQ ID NO:134 (Fc变体IgG4_S228P) 存在下人单核细胞源性巨噬细胞对DLD-1-GFP-荧光素酶肿瘤细胞的吞噬作用。具体地说,图9表明在体外吞噬作用中SEQ ID NO:134构建体作为单一药剂具有相当大的吞噬活性。如图9中所示,将吞噬肿瘤细胞并且为GFP+的巨噬细胞的百分比标示于y轴上。将由添加SEQ ID NO: 134产生的CD47结合位点的浓度标示于x轴上。将DLD-1-GFP-荧光素酶细胞和巨噬细胞与标示浓度的SEQ ID NO: 134 (标记为SEQ ID NO:134+培养基的线) 孵育。还将细胞与对照抗体 (IgG1,k;黑色方形) 孵育。

[0515] 实施例11-SIRP- α 变体和HSA多肽的制备

[0516] 另外,使用本文所描述的方法并且根据本公开的实施方案,通过融合至HSA多肽来表达如下表23中所示的SIRP- α D1变体多肽。通过如实施例1中所描述的方法测定与人CD47的结合。

[0517] 表23.融合至HSA多肽的SIRP- α 变体的CD47结合亲和力

[0518]	SEQ ID NO:	K _D (M)
	150	4.53 x 10 ⁻¹⁰
	151	5.54 x 10 ⁻⁹
	152	2.78 x 10 ⁻¹⁰
	153	4.24 x 10 ⁻⁹
	154	2.35 x 10 ⁻¹⁰
	155	1.11 x 10 ⁻⁸
	157	2.15 x 10 ⁻⁹
	158	1.09 x 10 ⁻⁹
	159	7.6 x 10 ⁻¹⁰

[0519] 实施例12-与SIRP- α 变体多肽相关的延长的半衰期

[0520] 如表24和图10中所示,与单独的SIRP- α D1变体相比,包含 Fc和HSA融合物的SIRP- α D1变体多肽可具有延长的半衰期。举例来说,如由SEQ ID NO:104表示的融合至Fc的SIRP-

α D1变体多肽和如由SEQ ID NO:159表示的融合至HSA的SIRP- α D1变体多肽相对于如由SEQ ID NO:85表示的未融合至Fc或HSA的SIRP- α D1变体多肽具有增加的半衰期。半衰期延长可归因于融合至Fc和HSA的 SIRP- α D1变体多肽结合于FcRn的能力,这可能与延长的循环有关。

[0521] 表24. 用SIRP- α 变体多肽进行单剂量治疗的半衰期测量

[0522]	SEQ ID NO:	剂量	半衰期(小时)
	104	10 mg/kg	41.10
	159	10 mg/kg	24.54
	85	10 mg/kg	8.20

[0523] 此实施例所用的方法如下。简言之,从Harlan Labs获得重约25 克的CD-1雄性小鼠,并且用于由SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:159 以及SEQ ID NO:85表示的化合物的单剂量PK研究。以5mg/mL的工作剂量配制每种化合物。基于每只小鼠的重量调整剂量的体积,确保每只小鼠以1、3以及10mg/kg进行给药。通过小鼠尾部静脉经静脉内施用化合物。每种化合物在每个剂量水平的每个时间点给予三只小鼠。在给药之后,在以下8个时间点取血对小鼠抽血:0.25、1、4、8、24、48、72以及120h。通过眼眶采血将500 μ L的全血收集到 microtainer 管中。将全血样品静置30分钟以使血清分离。然后将样品在4℃下以1000的RCF离心10分钟。然后在处理40分钟内将血清转移到0.5mL管中并保持冷冻直到分析。

[0524] 使用人Fc ELISA方案获得SEQ ID NO:104的数据。简言之,用 2 μ g/mL、100 μ L/孔的纯化的CD47在室温下在1倍抗原涂布缓冲液 (ImmunoChemistry Technologies,目录号6248) 中将Immulon 4HBX ELISA 96孔板(Thermo Scientific,目录号3855)涂布过夜。将孔用 200-300 μ L/孔的1x TBST(Tris缓冲盐水+0.05%吐温-20) (Thermo Scientific 20x,目录号28360)洗涤5次。将孔用200 μ L/孔的7.5% BSA的PBS溶液(GIBCO,目录号15260-037)阻断1-2小时。将孔用 200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤5次。添加50 μ L/孔的标准曲线、质量对照(QC)以及在TBS中1:4稀释的在正常CD1小鼠血清中稀释的未知样品。将标准曲线、QC以及未知样品在室温下孵育1小时。标准曲线的浓度如下:0.2500 μ g/mL;0.1250 μ g/mL;0.0625 μ g/mL; 0.0313 μ g/mL;0.0156 μ g/mL;0.0078 μ g/mL;0.0039 μ g/mL;0.0020 μ g/mL;0.0010 μ g/mL; 0.0005 μ g/mL;0.00025 μ g/mL;以及0.00000 μ g/mL。将质量对照(QC)冷冻并等分,并且在用于确保测定良好进行的作为对照的标准曲线的线性曲线上的“高”、“中”以及“低”浓度下的标准曲线蛋白质如下:QC高=0.125 μ g/mL;QC中=0.016 μ g/mL;并且QC低=0.004 μ g/mL。

[0525] 然后,将孔用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤5次。添加稀释至 1x TBST+1%BSA中的50 μ L/孔的0.25 μ g/mL Abbexa山羊抗人IgG Fc多克隆抗体(11.6mg/mL储备液,Abbexa目录号abx023511),并且在室温下孵育1小时。将板用200-300 μ L/孔的1x TBST洗板5次。添加稀释至TBST+1%BSA中的50 μ L/孔的0.125 μ g/mL ZyMax/Invitrogen兔抗山羊IgG-HRP缀合物(Thermo Scientific,目录号81-1620),并且在室温下孵育1小时。将板用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤6次。在室温下进行以下步骤和试剂:添加0 μ L/孔的室温 1-步Ultra TMB-ELISA(Thermo Scientific目录号34028),并且在室温下孵育2-5分钟直到显色充分。立即添加50 μ L/孔的室温终止溶液(0.16M硫酸,Thermo Scientific,目录号N600)并且充分混合。在分光光度计中在0.D.450下和0.D.570下立即读板。0.D.570读数为背景读数,将其从

0.D.450读数中扣除。使用如Molecular Devices SoftMax Pro或Graph Pad Prism等软件程序,使用4参数拟合曲线绘制标准曲线值,并且使用软件由标准曲线内插未知样品的浓度。

[0526] 使用His标签ELISA方案获得SEQ ID NO:85的数据。在室温下在1倍抗原涂布缓冲液(ImmunoChemistry Technologies,目录号6248)中用2 μ g/mL、100 μ L/孔的纯化的CD47将Immulon 4HBX ELISA 96孔板(Thermo Scientific,目录号3855)涂布过夜。以200-300 μ L/孔使用1x TBST(Tris缓冲盐水+0.05%吐温-20)(Thermo Scientific 20x,目录号28360)将孔洗涤5次。将孔用200 μ L/孔的7.5%BSA的PBS溶液(GIBCO,目录号15260-037)阻断1-2小时。将孔用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤5次。添加50 μ L/孔的标准曲线、质量对照(QC)以及在TBS中1:4稀释的在正常CD1小鼠血清中稀释的未知样品。将标准曲线、QC以及未知样品在室温下孵育1小时。标准曲线浓度如下:0.12500 μ g/mL;0.06250 μ g/mL;0.03125 μ g/mL;0.01563 μ g/mL;0.00781 μ g/mL;0.00391 μ g/mL;0.00195 μ g/mL;0.00098 μ g/mL以及0.00000 μ g/mL。将质量对照(QC)冷冻并等分,并且在用于确保测定良好进行的作为对照的标准曲线的线性曲线上的“高”、“中”以及“低”浓度下的标准曲线蛋白质如下:QC高=0.02 μ g/ml;QC中=0.01 μ g/ml;并且QC低=0.005 μ g/ml。

[0527] 此后,将孔用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤5次。添加稀释至 TBST+1%BSA中的50 μ L/孔的0.2 μ g/mL Abcam兔抗6x His标签 -HRP缀合的多克隆抗体(1mg/mL储备液,abcam目录号ab1187),并且在室温下孵育1小时。将板用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤6次。此后,在室温下进行以下步骤和试剂。添加50 μ L/孔的室温1-步Ultra TMB-ELISA(Thermo Scientific,目录号34028),并且在室温下孵育 3-5分钟直到显色充分。立即添加50 μ L/孔的室温终止溶液(0.16M硫酸,Thermo Scientific,目录号N600)并且充分混合。在分光光度计中在0.D.450下和0.D.570下立即读板。0.D.570读数为背景读数,将其从0.D.450读数中扣除。使用如Molecular Devices SoftMax Pro或Graph Pad Prism等软件程序,使用4参数拟合曲线绘制标准曲线值,并且使用软件由标准曲线内插未知样品的浓度。

[0528] 使用HSA ELISA方案获得SEQ ID NO:159的数据。在室温下在 1倍抗原涂布缓冲液(ImmunoChemistry Technologies,目录号6248)中用2 μ g/mL、100 μ L/孔的纯化的CD47将Immulon 4HBX ELISA 96孔板(Thermo Scientific,目录号3855)涂布过夜。以200-300 μ L/孔使用1x TBST(Tris缓冲盐水+0.05%吐温-20)(Thermo Scientific 20x,目录号 28360)将孔洗涤5次。将孔用200 μ L/孔的Li-Cor Odyssey阻断缓冲液(TBS)(Li-Cor,目录号927-50000)阻断2小时,并且不使用含有白蛋白的阻断缓冲液。将孔用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤5次。添加50 μ L/孔的标准曲线、质量对照(QC)以及在TBS中1:4稀释的在正常CD1小鼠血清中稀释的未知样品。将标准曲线、QC以及未知样品在室温下孵育1小时。

[0529] 标准曲线浓度如下:3.20 μ g/ml;1.60 μ g/ml;0.80 μ g/ml;0.40 μ g/ml;0.20 μ g/ml;0.10 μ g/ml;0.05 μ g/ml;0.025 μ g/ml;以及0.00 μ g/ml。将质量对照(QC)冷冻并等分,并且在用于确保测定良好进行的作为对照的标准曲线的线性部分上的“高”、“中”以及“低”浓度下的标准曲线蛋白质如下:QC高=0.6 μ g/ml;QC中=0.3 μ g/ml;QC低= 0.15 μ g/ml以及QC低=0.01 μ g/ml。

[0530] 此后,将孔用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤5次。添加稀释至 1x TBST中的50 μ L/孔的1 μ g/ml Thermo Scientific/Pierce兔抗 HSA-HRP缀合物(Thermo Scientific,目录号

PA1-26887),并且在室温下孵育1小时。将板用200-300 μ L/孔的1x TBST洗涤6次。此后,在室温下进行以下步骤和试剂。添加50 μ L/孔的室温1-步Ultra TMB-ELISA底物(Thermo Scientific,目录号34028),并且在室温下孵育3-5分钟直到显色充分。添加50 μ L/孔的室温TMB终止溶液(0.16 M硫酸溶液,Thermo Scientific,目录号N600)并且充分混合。在分光光度计中在0.D.450下和0.D.570下立即读板。0.D.570读数为背景读数,将其从0.D.450读数中扣除。使用如Molecular Devices SoftMax Pro或Graph Pad Prism等软件程序,使用4参数拟合曲线绘制标准曲线值,并且使用软件由标准曲线内插未知样品的浓度。

[0531] 实施例13-由SIRP- α 变体多肽展示的减少的血凝

[0532] 如图11中所示,SIRP- α D1变体多肽展示减少或消除的血凝。具体地说,当发生血凝时,如阳性对照B6H12所示,存在扩散的红色着色而不是红色点。对于图11中所测试的SIRP- α D1变体多肽,存在血凝减少或消除。

[0533] 此实施例所用的方法如下:从斯坦福大学血液中心(Stanford University Blood Center)接收人全血血沉棕黄层并且用磷酸盐缓冲盐水(PBS,Gibco)1:2稀释。将稀释的血液分到两个管中并且用20ml Ficoll-Paque Plus(GE Healthcare)覆盖。将管以400 $\times$ g离心30分钟。去除上清液,并且通过添加30mL的PBS并且在3500RPM下离心将红细胞沉淀物洗涤两次。此后,如下进行血凝测定:将人红细胞在PBS中稀释,并且于75 μ L的体积中以每孔400万个细胞转移至96孔聚苯乙烯板(Corning)。将所示蛋白质的五倍连续稀释液在75 μ L体积的PBS中添加至孔中,最终浓度为1000nM至0.488nM。作为阴性对照,将PBS单独添加至一排孔中。红细胞沉到孔底,形成小而明确的沉淀。作为阳性对照,用抗CD47抗体B6H12(ebioscience)处理细胞。此抗体在8与63nM之间的浓度下引起血凝,这是由大而扩散的细胞沉淀的形成指示。在所测试的构建体中,基于IgG2的多肽(SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:113)在4和8nM下引起轻微血凝。所有其他多肽构建体(基于IgG1和基于HSA)均未观察到血凝。

[0534] 实施例14-SEQ ID NO:211在小鼠同基因肿瘤模型中的抗肿瘤活性

[0535] 使用从Charles River实验室获得的C57BL/6小鼠(7周至10周龄雌性动物)。从冷冻储备液中回收小鼠结肠腺癌瘤细胞系MC38,并且使其在含有10%胎牛血清、青霉素-链霉素以及L-谷氨酰胺的RPMI 1640中生长。将细胞离心并且在无添加剂的情况下以 $2E+07$ 个细胞/mL的浓度再悬浮于不含血清的培养基中。在第-7天(即预定分期日之前7天时),用每只小鼠100 μ L(2.0×10^6 个细胞)的新鲜制备的含MC38的磷酸盐缓冲盐水(PBS)通过皮下注射植入小鼠左侧腹。当肿瘤达到约50mm³的平均体积时,将五十只具有确定的肿瘤和中等体重的动物随机分到5个处理组中(组1-5,n=每组10只小鼠)。从第1天开始,将组1至5的小鼠分别用媒介物(PBS)、抗mPD-L1(克隆 10F.9G2,200 μ g)、SEQ ID NO:211(200 μ g)、抗mPD-L1(200 μ g)+SEQ ID NO:211(100 μ g)或抗mPD-L1(200 μ g)+SEQ ID NO:211(200 μ g)进行处理。在第1天、第4天以及第7天通过每只小鼠腹膜内(IP)注射0.05mL来施用剂量。

[0536] 通过使SED ID NO:206基因融合至Fc结构域单体来产生SEQ ID NO:211。SEQ ID NO:206含有显示改善与小鼠CD47的结合的突变。表18中呈现了结合数据。

[0537] SEQ ID NO:211

[0538] EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRDGPFPRTTV SDTT KRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGIPDDVEFKSGAGTELSVRAPPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
PVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0539] 整个研究过程中直至第42天监测临床观察结果和体重。每周测量肿瘤大小两次,并且在研究完成后,使用微测径器(Mitutoyo,Aurora, Illinois)测量垂直的次要(宽度W和高度H)和主要(长度L)尺寸。使用椭圆体的体积公式($L \times W^x H/2$)来计算肿瘤体积(mm^3)。在研究期间,当个别动物中的肿瘤体积超过(或接近) $2,500\text{mm}^3$ 时,使研究动物经历人道牺牲。将到第42天时研究中剩余数目的动物用于存活分析。

[0540] 在所有五个小组中肿瘤生长至不同程度。在给予媒介物或SEQ ID NO:211($200\mu\text{g}$) (分别为组1和3)的小鼠中,第4周期间(从第25天)开始牺牲,并且这些组中的所有动物到第5周结束(第35天)时均死亡。在给予抗mPD-L1(单独或与SEQ ID NO:211组合;组2、4以及5)的小鼠中,在第5周期间(从第29天或第32天)开始牺牲,但这些动物的子集(40-70%)存活到预定研究结束(第42天)。图12示出了研究期间每个处理组的存活曲线。在数字上,抗mPD-L1加 $200\mu\text{g}$ SEQ ID NO:211处理组具有最高数目的存活动物,接着是抗mPD-L1加 $100\mu\text{g}$ SEQ ID NO:211处理组和单独抗mPD-L1组,分别为在第42天时10只小鼠保留7只(70%)、10只小鼠保留5只(50%)以及10只小鼠保留4只(40%) (表25)。媒介物(组1)和单独SEQ ID NO:211(组3)处理的中值存活分别为29和30.5天。单独抗mPD-L1(组2)和抗PD-L1加 $100\mu\text{g}$ SEQ ID NO:211(组4)处理的中值存活增加至42天。未测得抗mPD-L1加 $200\mu\text{g}$ SEQ ID NO:211处理(组5)的中值存活,因为在研究结束(第42天)时保留了超过50%的动物。

[0541] 表25.动物存活数据。

组	处理(3个 腹膜内剂 量-在第1 天、第4 天以及第 7天)	所指示日期的活动物数目												
		1	4	7	11	14	18	22	25	29	32	35	39	42
1	PBS	10	10	10	10	10	10	10	6	1	0	0	0	0
2	抗 mPD-L1 (200 µg)	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	7	5	4
3	SEQ ID NO: 211 (200 µg)	10	10	10	10	10	10	10	9	5	1	0	0	0
4	抗 mPD-L1 (200 µg) + SEQ ID NO: 211 (100ug)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	7	6	5
5	抗 mPD-L1 (200ug) + SEQ ID NO: 211 (200 µg)	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	7	7

[0543] 在媒介物处理组中肿瘤展现快速生长,表明在没有有效治疗的情况下持续肿瘤生长。与给予媒介物相比,给予200µg SEQ ID NO:211 (组3)仅在间歇时间点(第7天和第14天,对于原始与标准化的肿瘤体积)使得肿瘤生长显著减慢。与给予媒介物相比,给予单独或与SEQ ID NO:211组合的200µg抗mPD-L1(组2、4以及5)从第4天或第7天(分别对于原始或标准化肿瘤体积)使得肿瘤生长显著减慢(图13和表26)。相较于单独抗mPD-L1处理,在抗mPD-L1方案中增加SEQ ID NO:211(组2相较于组4或组2相较于组5)产生额外的肿瘤生长抑制。表26中提供了第22天肿瘤体积,包括肿瘤生长抑制(%TGI)。使用第22天用于比较,因为这一天是所有动物还活着的最后的时间点。抗mPD-L1加200µg SEQ ID NO:211组、抗mPD-L1加100µg SEQ ID NO:211组以及单独抗mPD-L1组在第22天相较于第1天的肿瘤生长抑制(%TGI)分别为83%、81%以及77%(表26)。

[0544] 表26. 肿瘤体积分析

组	药剂 (三个剂量, 第 1 天、 第 4 天以及 第 7 天, 腹膜内)	第 1 天肿瘤体积 (B, mm ³) 平均值±SD	第 22 天 [^] 肿瘤体积 (T, mm ³) 平均值±SD	第 22 天*相较于第 1 天		平均标准化 第 22 天 [^] 体 积 占第 1 天的 百分比
				T-B (mm ³) Δ肿瘤体 积	%TGI 占组 1 Δ 的百分比	
[0545]	1 媒介物	52 ± 13	2126 ± 599	2074.2	0%	4380%
	2 抗 mPD-L1 (200 μg)	52 ± 12	537 ± 464	484.6	77%	1062%
	3 SEQ ID NO: 211 (200 μg)	51 ± 12	1697 ± 679	1645.4	21%	3384%
	4 抗 mPD-L1 (200 μg) + SEQ ID NO: 211 (100 μg)	52 ± 13	456 ± 368	404.3	81%	959%
[0546]	5 抗 mPD-L1 (200 μg) + SEQ ID NO: 211 (200 μg)0	52 ± 11	399 ± 497	347.9	83%	728%

[0547] *第22天是所有组的所有动物都仍活着的最后一天。

[0548] 实施例15-优化用于治疗癌症的组合法

[0549] 将包括高亲和力SIRP-αD1变体的多肽与检查点抑制剂共施用以治疗小鼠模型的各种癌症,例如实体瘤和血液学癌症。癌症可被免疫系统识别,并且在某些情况下,免疫系统可参与消除肿瘤。诸如 CTLA-4、PD-1以及LAG-3等共抑制分子的阻断可参与扩大针对肿瘤的T细胞反应。将本文所描述的多肽与检查点抑制剂组合施用,所述检查点抑制剂诸如 CTLA-4的抗体抑制剂(例如伊匹单抗、曲美木单抗)、PD-1的抗体抑制剂(纳武单抗、匹地利珠单抗、也称为派姆单抗的MK3475、BMS936559以及MPDL3280A)以及LAG-3的抗体抑制剂(例如BMS986016)。

[0550] 用CTLA-4的抗体抑制剂和融合至本文所提供的IgG Fc变体的高亲和力SIRP-αD1变体(例如SIRP-α构建体)来处理BALB/c小鼠(例如淋巴瘤模型)中的确定的A20肿瘤。从第1天开始,用媒介物(PBS)、曲美木单抗(200μg)+SIRP-α构建体(100μg)或曲美木单抗(200

μg) + SIRP- α 构建体 (200 μg) 处理小鼠。在第1天、第4天以及第7天通过以每只小鼠0.05mL进行腹膜内 (IP) 注射来施用剂量。通过测量肿瘤体积每天测定肿瘤对组合疗法的响应。如果在第4天, 用组合疗法处理的小鼠的肿瘤体积未展示显著改善, 那么将曲美木单抗用伊匹单抗代替。类似地, 如果在第7天, 用组合疗法处理的小鼠的肿瘤体积未展示显著改善, 那么将曲美木单抗用伊匹单抗代替。预期虽然曲美木单抗和伊匹单抗靶向相同的检查点蛋白质, 但它们归因于它们的不同的Fc区而具有不同的治疗效力和与SIRP- α 构建体的协同作用。曲美木单抗为IgG2抗体, 可更有效固定补体, 而伊匹单抗为 IgG1抗体, 可适用于防止活化的T细胞的消除。

[0551] 实施例16-治疗表达上皮标记物的癌症的方法

[0552] 施用SIRP- α 多肽构建体, 诸如融合至IgG Fc变体的高亲和力 SIRP- α D1变体 (例如表2、5以及6中所提供的任何变体), 以治疗表达上皮细胞标记物的癌症。由例如SIRP- α D1构建体阻断CD47信号传导引起的增加的吞噬作用可能依赖于巨噬细胞的存在。因此, 利用将SIRP- α D1多肽构建体与靶向表达于癌细胞中或癌细胞上的上皮标记物的抗体组合施用用来治疗癌症, 从而降低副作用 (例如上皮细胞的吞噬作用) 的风险, 这是由于皮肤外周的巨噬细胞的丰度低。

[0553] 为表达上皮标记物 (例如EGFR或EpCAM) 的癌症的小鼠模型施用SIRP- α 构建体与靶向上皮标记物的抗体 (例如抗EGFR抗体或抗 EpCAM抗体) 的组合。靶向上皮标记物的抗体可识别癌细胞与非癌细胞, 例如皮肤外周的非癌细胞。然而, 预期皮肤外周的非癌细胞将不易吞噬, 因为皮肤附近巨噬细胞的丰度低。

[0554] 实施例17-由单臂SIRP- α -Fc融合物引起的吞噬作用

[0555] 为了获得对由具有单一SIRP- α 分子 (例如单臂分子) 的SIRP- α -Fc 融合物 (展示于图1、4A以及4B中) 诱导的吞噬作用的定量测量, 使用实施例8中所描述的方法使用不同细胞类型MM1R和N87细胞进行吞噬作用测定。

[0556] 测试了六种单臂构建体的体外吞噬作用。使用杵和臼策略产生这些单臂构建体。使用SEQ ID NO:136的同二聚体SIRP- α Fc融合物作为双臂比较 (对照)。由SEQ ID NO:139 (Fc变体) 与SEQ ID NO:138 (SIRP- α Fc融合物) 的异二聚体形成第一单臂SIRP- α Fc融合物 (例如 A)。由SEQ ID NO:141 (Fc变体) 与SEQ ID NO:140 (SIRP- α Fc融合物) 的异二聚体形成第二单臂SIRP- α Fc融合物 (例如B)。由SEQ ID NO:139 (Fc变体) 与SEQ ID NO:142 (SIRP- α Fc融合物) 的异二聚体形成第三单臂SIRP- α Fc融合物 (例如C)。由SEQ ID NO:141 (Fc变体) 与SEQ ID NO:143 (SIRP- α Fc融合物) 的异二聚体形成第四单臂 SIRP- α Fc融合物 (例如D)。由SEQ ID NO:147 (Fc变体) 与SEQ ID NO: 146 (SIRP- α Fc融合物) 的异二聚体形成第五单臂SIRP- α Fc融合物 (例如E)。由SEQ ID NO:149 (Fc变体) 与SEQ ID NO:148 (SIRP- α Fc融合物) 的异二聚体形成第六单臂SIRP- α Fc融合物 (例如F)。当作为单体测试时SIRP- α 单臂的CD47结合亲和力 (K_D) 如下: 约10pM (A、B)、约100pM (C、D) 以及约5nM (E、F)。下表27中提供序列。

[0557] 表27. 用于构建异二聚体的SIRP α -Fc融合物的氨基酸序列

[0558]

SEQ ID NO:	氨基酸序列
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRV LIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKF RKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
140	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRV LIYNQRQGPFPRTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYCKF RKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

[0559]

142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRE LIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVK FRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRE LIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVK FRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRQGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYV KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
148	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGR ELIYNQRQGPFRVTTVSDLTNRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYV KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

[0560] 图15-17示出了非极化人单核细胞源性巨噬细胞对多发性骨髓瘤细胞系1R (MM1R) 和胃癌细胞系N87的吞噬作用。在图15-16中，“+”和“-”分别表示添加或不添加达雷木单抗 (Dara)。在图17中，“+”和“-”分别表示添加或不添加赫赛汀 (Herceptin) / 曲妥珠单抗 (Her)。

[0561] 图15示出了在对照抗体(IgG1,k)存在下构建体A,例如“A-”作为单一药剂具有消除的吞噬作用,而它能够增加达雷木单抗(Dara)吞噬作用,例如“A+”。类似地,在对照抗体(IgG1,k)存在下构建体B,例如“B-”作为单一药剂具有消除的吞噬作用,而它能够增加达雷木单抗(Dara)吞噬作用,例如“B+”。吞噬MM1R并且为CFSE⁺的巨噬细胞的百分比标示于y轴上。由添加构建体A、B或对照构建体产生的CD47结合位点的浓度标示于x轴上。吞噬作用的水平与对照构建体(其为双臂SIRP- α)类似。由与抗CD47抗体孵育(例如B6H12(100nM))产生的吞噬作用的水平和与在Dara孵育(例如PBS+)类似。如图所示,单臂SIRP- α -Fc融合物可类似于双臂SIRP- α -Fc融合物增加Dara吞噬作用。

[0562] 图16示出了在对照抗体(IgG1,k)存在下构建体C,例如“C-”在吞噬作用测定中作为单一药剂具有消除的吞噬作用,而它能够增加达雷木单抗(Dara)吞噬作用,例如“C+”。类似地,在对照抗体(IgG1,k)存在下构建体D,例如“D-”在吞噬作用测定中作为单一药剂具有消除的吞噬作用,而它能够增加达雷木单抗(Dara)吞噬作用,例如“D+”。吞噬MM1R并且为CFSE⁺的巨噬细胞的百分比标示于y轴上。由添加构建体C、D或对照构建体产生的CD47结合位点的浓度标示于x轴上。吞噬作用的水平与对照构建体(其为双臂SIRP- α)类似。由与抗CD47抗体孵育(例如B6H12(100nM))产生的吞噬作用的水平和与在Dara孵育(例如PBS+)类似。如图所示,单臂SIRP- α -Fc融合物可类似于双臂SIRP- α -Fc融合物增加Dara吞噬作用。如图所示,单臂SIRP- α -Fc融合物可类似于双臂SIRP- α -Fc融合物增加Dara吞噬作用。

[0563] 图17示出了在低亲和力单臂SIRP- α 构建体(E、F)存在下的吞噬作用的表现类似于以上实施例。如图所示,这些低亲和力单臂SIRP- α 构建体(E、F)与赫赛汀的组合展示与单独赫赛汀(PBS+)类似的N87细胞吞噬作用。因此,5nM的CD47亲和力不足以使单臂SIRP- α -Fc融合物与赫赛汀组合进一步增强体外吞噬作用。

[0564] 实施例17-高亲和力SIRP- α D1变体的交叉反应性

[0565] 如先前所描述产生高亲和力SIRP- α D1变体的多肽。如实施例1中所描述使用如由Biacore T100仪器(GE Healthcare)和Proteon XPR36(Bio-rad,Hercules,CA)所测量的SPR来测定与人、小鼠以及大鼠CD47的结合。SEQ ID NO:215为工程改造的SIRP- α D1变体,不结合于人、小鼠或大鼠CD47并且被用作阴性对照。

[0566] 表28.高亲和力SIRP- α 变体的代表性跨物种CD47结合亲和力

SEQ ID NO:	K _D (M)		
	人	小鼠	大鼠
85	2.03x10 ⁻¹⁰	2.16 x 10 ⁻⁹	1.96 x 10 ⁻⁸
198	1.55 x 10 ⁻¹⁰	1.41 x 10 ⁻⁹	9.88 x 10 ⁻⁹
199	1.26 x 10 ⁻⁹	1.25 x 10 ⁻⁹	1.07 x 10 ⁻⁸
200	3.04 x 10 ⁻¹⁰	1.17 x 10 ⁻⁹	1.42 x 10 ⁻⁸
204	6.53 x 10 ⁻¹⁰	4.48 x 10 ⁻¹⁰	3.42 x 10 ⁻⁹
205	2.48 x 10 ⁻¹⁰	5.69 x 10 ⁻¹⁰	4.28 x 10 ⁻⁹
206	9.67 x 10 ⁻¹⁰	2.88 x 10 ⁻¹⁰	1.49 x 10 ⁻⁹
207	1.04 x 10 ⁻⁹	8.80 x 10 ⁻¹⁰	5.90 x 10 ⁻⁹
208	2.19 x 10 ⁻¹⁰	8.32 x 10 ⁻¹⁰	5.17 x 10 ⁻⁹
209	1.01 x 10 ⁻⁹	3.71 x 10 ⁻¹⁰	2.26 x 10 ⁻⁹
210	1.65 x 10 ⁻⁹	6.12 x 10 ⁻¹⁰	4.59 x 10 ⁻⁹
136	1.3904 x 10 ⁻¹⁰	1.1407 x 10 ⁻⁸	6.43 x 10 ⁻⁹
214	2.00 x 10 ⁻⁹	6.30 x 10 ⁻⁸	8.00 x 10 ⁻⁸
215	无结合	无结合	无结合

[0568] SEQ ID NO:215:

[0569] EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPRGPIQWFRGAGPGRELIYNRKEGHFPRVTT VSDLT
KRNNMDFSIRIGNITPADAGTYCYVKFRKSGPDDVEFKSGAGTELSVRAPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
PVLDSGDSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSL.SPGK

[0570] 实施例18-高亲和力SIRP- α 构建体在小鼠异种移植肿瘤模型中的抗肿瘤活性

[0571] 购得6周至10周龄的动物免疫缺陷型NOD scid γ (NSG) 小鼠 (NOD.Cg-Prkdc^{scid}
Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ;50只雌鼠,加上备用鼠)。使人淋巴瘤细胞系GFP-Luc-Raji细胞在含有10%
胎牛血清、青霉素、链霉素以及L-谷氨酰胺的RPMI 1640中生长。然后将细胞离心并且以1.0
 $\times 10^7$ 个细胞/mL的浓度再悬浮于不含添加剂的无血清培养基中,并且与MatrigelTM
(Trevigen, Gaithersburg, MD) 1:1组合。在第-11天(即预定分期日之前11天时),用每只小
鼠200 μ L (1.0 $\times 10^6$ 个细胞)的新鲜制备的GFP-Luc-Raji:Matrigel混合物通过皮下注射植
入小鼠左侧腹。当肿瘤达到约55mm³的平均体积时,将五十只具有确定的肿瘤和中等体重的
动物随机分到5个处理组中(组1-5, n=每组10只小鼠)。从第1天开始,分别用(1) SEQ ID
NO:215[10mg/kg (mpk),每周3次];(2) SEQ ID NO:104(10mpk,每周3次);(3) 利妥昔单抗
(5mpk,每周2次)+SEQ ID NO:100(10mpk,每周3次);(4) 利妥昔单抗(5 mpk,每周2次)+SEQ
ID NO:104(10mpk,每周3次);或(5) 利妥昔单抗(5mpk,每周2次)+SEQ ID NO:215(10mpk,每
周3次)对组1至5进行处理。通过以每只小鼠0.05mL进行腹膜内(IP)注射来施用剂量。对于
所有动物,从分期日开始施用剂量,并且持续总共31天(第1天至第31天)。

[0572] 每天记录两次临床观察(早上和晚上)。记录如所观察到的额外的发现。使用电子
天平(Ohaus SCOUT[®] PRO)每周测量三次体重。每周测量三次肿瘤大小,并且在研究完成
时,使用微测径器(Mitutoyo, Aurora, Illinois)来测量垂直的次要(宽度W和高度H)以及
主要(长度L)尺寸。使用椭圆体的体积公式(L $\times$ W $\times$ H/2)来计算肿瘤体积(mm³)。在第1天

(基线;分组之前),从20只动物抽取血液样品,并且在第8天(第1周)和第31天(终止时)从所有动物抽取血液样品。在相应抽取日提交血液样本以获得全血细胞计数(CBC)。

[0573] SEQ ID NO:215的SIRP- α 构建体未展现可测量的与CD47的结合(参见表28)。在第31天给予SEQ ID NO:215的组(组1)中的肿瘤线性生长(图19A),类似于在相同模型的PBS媒介物组中所观测到的肿瘤(数据未示出)。此观察结果表明在没有有效治疗的情况下肿瘤生长持续进行。

[0574] 组1与5(SEQ ID NO:215加上或不加上利妥昔单抗)之间以及组2与4(SEQ ID NO:104加上或不加上利妥昔单抗)之间的比较揭示组合处理产生作为原始值(从第9天)与标准化值(从第7天)的肿瘤体积的显著减小。到第16天,组3(SEQ ID NO:100+利妥昔单抗)和组4(SEQ ID NO:104+利妥昔单抗)中的大多数小鼠不再具有可检测的肿瘤;这两种组合治疗展示类似功效。相比之下,在组5(SEQ ID NO:215+利妥昔单抗)的动物中从第18天开始肿瘤生长似乎恢复。图19A和图19B中分别呈现了研究期间所有五个组的肿瘤体积(平均值 $\pm$ SEM和个别散点图)。

[0575] 在给药前(第1天)、给药后1周(第9天)以及给药后4周(第31天)时测量全血细胞计数(CBC)值(红血球、血红蛋白、红细胞压积、血小板等)。显著在第1周或第4周在五个组间参数没有显著差异。图19C中示出了血红蛋白(HGB)值。这些结果表明在体内小鼠癌症模型中高亲和力SIRP- α 构建体可有效减慢肿瘤生长并且与利妥昔单抗协同作用。此外,与基于抗CD47的抗体处理不同,在用高亲和力SIRP- α 构建体处理的任何测试组中均未观测到急性贫血事件。

[0576] 实施例19:SIRP- α Fc变体构建体展现降低的红血球毒性

[0577] 在靶向CD47时,红血球损失是一个问题。为检验SIRP- α Fc变体构建体对红血球毒性的影响,将小鼠用含有野生型IgG1Fc构建体(SEQ ID NO:216)或具有IgG1突变L234A、L235A、G237A以及N297A(IgG1_AAA_N297A)的IgG1Fc变体构建体(SEQ ID NO:96)的高亲和力SIRP- α 变体构建体进行处理。将小鼠分成五组,每组六只,并且在第1天和第7天(参见图20中的实线箭头)用以下物质进行处理:(1)PBS;(2)10mg/kg SEQ ID NO:216(野生型IgG1Fc);(3)30mg/kg SEQ ID NO:216;(4)10mg/kg SEQ ID NO:96(IgG1_AAA_N297A);或(5)30mg/kg SEQ ID NO:96。在第7天从所有动物中取得基线全血细胞计数(CBC)测量结果,并且在第1天从六只动物中的三只取得基线全血细胞计数测量结果。在每组的三只小鼠之间轮流抽血(参见图20)以不超过每周允许的抽血量。如图20中所示,用含有SIRP- α D1变体构建体的野生型IgG1处理引起红血球计数的剂量依赖性降低。相反,用含有SIRP- α D1变体构建体的IgG1_AAA_N297A处理产生类似于PBS处理的对照组的红血球计数。

[0578] 虽然本文中已示出和描述了本发明的优选实施方案,但对本领域技术人员来说将显而易见的是此类实施方案仅仅是通过举例而提供。本领域技术人员现在将想到许多变化、改变以及替换而不会偏离本发明。应理解,可以采用本文中所描述的本发明实施方案的各种替代方案来实施本发明。以下权利要求书旨在限定本发明的范围,并且这些权利要求范围内的方法和结构以及其等效物旨在由其涵盖。

<110> ALEXO THERAPEUTICS INC.

<120> 具有 SIRP- α 结构域或其变体的构建体

<130> 75797-20004.40

<140> PCT/US2016/045914

<141> 2016-08-05

<150> 62/346,414

<151> 2016-06-06

<150> 62/276,801

<151> 2016-01-08

<150> 62/276,796

<151> 2016-01-08

<150> 62/265,887

<151> 2015-12-10

[0001]

<150> 62/202,772

<151> 2015-08-07

<150> 62/202,775

<151> 2015-08-07

<150> 62/202,779

<151> 2015-08-07

<160> 223

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1

5

10

15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

[0002] <210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

	85	90	95
	Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser		
	100	105	110
	Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 3		
	<211> 118		
	<212> PRT		
	<213> 智人		
	<400> 3		
	Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala		
	1 5 10 15		
	Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu Leu Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro		
	20 25 30		
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu		
	35 40 45		
[0003]	Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50 55 60		
	Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn		
	65 70 75 80		
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85 90 95		
	Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser		
	100 105 110		
	Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 4		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 智人		
	<400> 4		

Glu Glu Gly Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0004] Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 5

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

[0005] Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

[0006]

Val Arg Gly Lys Pro Ser
115

<210> 8

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 8

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 9

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 9

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

[0007]

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 10

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0008]

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 11

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> E 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> S 或 F

<220>

	<221> MOD_RES
	<222> (14).. (14)
	<223> L 或 S
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (20).. (20)
	<223> T 或 S
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (22).. (22)
	<223> T 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (24).. (24)
	<223> R 或 H 或 L
	<220>
[0009]	<221> MOD_RES
	<222> (27).. (27)
	<223> A 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (45).. (45)
	<223> G 或 A
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (65).. (65)
	<223> D 或 E
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> L 或 S
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (70).. (70)
	<223> N 或 E 或 D

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (75).. (75)
	<223> S 或 P
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (77).. (77)
	<223> R 或 S
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (79).. (79)
	<223> G 或 S
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (99).. (99)
	<223> 可能存在或可能不存在
[0010]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (100).. (100)
	<223> D 或 P
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (102).. (102)
	<223> V 或 T
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (116).. (116)
	<223> A 或 G
	<400> 11
	Glu Glu Xaa Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala
	1 5 10 15
	Ala Gly Glu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Ile Pro
	20 25 30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Glu Leu
	35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Lys Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Xaa Asp Xaa Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

<210> 12

<211> 585

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

[0011] Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

	115	120	125
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg		
	130	135	140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg		
	145	150	155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala		
	165	170	175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser		
	180	185	190
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu		
	195	200	205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro		
	210	215	220
[0012]	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys		
	225	230	235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp		
	245	250	255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser		
	260	265	270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His		
	275	280	285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser		
	290	295	300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala		
	305	310	315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg		
	325	330	335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr		
	340	345	350

	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
	355							360						365			
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
				405						410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435				440						445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
[0013]	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470				475					480		
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
				485						490					495		
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
				500					505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
			515					520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545					550				555					560		
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565					570					575			
	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu								
			580					585									

[0014]

<210> 13
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L 或 I 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V 或 L 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (54)..(54)
 <223> E 或 Q

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (56)..(56)
 <223> H 或 P 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (66)..(66)
 <223> L 或 T 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K 或 R

[0015]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (92)..(92)
 <223> V 或 I

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (94)..(94)
 <223> F 或 L 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104).. (104)
<223> F 或 V

<400> 13
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

[0016]

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> V 或 I 或 L

[0017]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47).. (47)
<223> E 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 P 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66).. (66)
<223> S 或 T 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68).. (68)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92).. (92)
<223> V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94).. (94)
<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

<400> 14

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

[0018]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 15

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> L 或 I 或 V

[0019]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6).. (6)
<223> V 或 L 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21).. (21)
<223> A 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (27)
<223> V 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47).. (47)
<223> E 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 P 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66).. (66)
<223> S 或 T 或 G

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (68).. (68)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (92).. (92)
 <223> V 或 I

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (94).. (94)
 <223> F 或 L 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (103).. (103)
 <223> F 或 V

<400> 15
 [0020] Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu Leu Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
 20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
 85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
 100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

[0021]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53)..(53)

<223> K 或 R

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (54).. (54)
	<223> E 或 Q
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> L 或 T 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (68).. (68)
	<223> K 或 R
[0022]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (94).. (94)
	<223> F 或 L 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (104).. (104)
	<223> F 或 V
	<400> 16
	Glu Glu Gly Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
	1 5 10 15
	Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
	20 25 30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu

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

<210> 17
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0023]

<220>
<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L 或 I 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V 或 L 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A 或 I 或 L

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (31).. (31)
	<223> I 或 T 或 S 或 F
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (47).. (47)
	<223> E 或 V 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53).. (53)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (54).. (54)
	<223> E 或 Q
[0024]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> L 或 T 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (68).. (68)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (104)..(104)

<223> F 或 V

<400> 17

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

[0025]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 18

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (6).. (6)
	<223> V 或 L 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (21).. (21)
	<223> A 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (27).. (27)
	<223> A 或 I 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (31).. (31)
	<223> I 或 T 或 S 或 F
[0026]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (47).. (47)
	<223> E 或 V 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53).. (53)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (54).. (54)
	<223> E 或 Q
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)

<223> L 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (104).. (104)

<223> F 或 V

[0027]

<400> 18

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 19

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

[0028]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21).. (21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> V 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> S 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

[0029]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

<400> 19

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Gly Lys Pro Ser
115

<210> 20

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

[0030]

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

[0031]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> S 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

<400> 20

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0032]

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21).. (21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

[0033]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)
<223> L 或 T 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68).. (68)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92).. (92)
<223> V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94).. (94)
<223> F 或 L 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104).. (104)
<223> F 或 V

[0034]

<400> 21
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60
Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 22

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

[0035]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> V 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

[0036]

<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 P 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66).. (66)
<223> S 或 T 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68).. (68)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92).. (92)
<223> V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94).. (94)
<223> F 或 L 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103).. (103)
<223> F 或 V

<400> 22
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

[0037] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> E 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12).. (12)
<223> S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14).. (14)
<223> L 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20).. (20)
<223> S 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21).. (21)
<223> A 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22).. (22)
<223> I 或 T

[0038]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24).. (24)
<223> H 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (27)
<223> A 或 V 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45).. (45)
<223> A 或 G

<220>

	<221> MOD_RES
	<222> (47).. (47)
	<223> E 或 V 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53).. (53)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (54).. (54)
	<223> E 或 Q
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P 或 R
	<220>
[0039]	<221> MOD_RES
	<222> (65).. (65)
	<223> D 或 E
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> S 或 L 或 T 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (68).. (68)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (70).. (70)
	<223> E 或 D
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (75).. (75)
	<223> S 或 P

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (77).. (77)
	<223> S 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (79).. (79)
	<223> S 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (94).. (94)
	<223> F 或 L 或 V
[0040]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (101).. (101)
	<223> 可能存在或可能不存在
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (102).. (102)
	<223> T 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (104).. (104)
	<223> F 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (116).. (116)
	<223> A 或 G
	<400> 23
	Glu Glu Xaa Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala
	1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Xaa Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Xaa Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

[0041]

<210> 24
<211> 102
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr Pro Gln His Thr
1 5 10 15

Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr
20 25 30

Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn
35 40 45

Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala
50 55 60

Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln Val Ile Cys Glu
65 70 75 80

Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn
85 90 95

Leu Ser Glu Thr Ile Arg
100

<210> 25

<211> 99

<212> PRT

<213> 智人

<400> 25

Val Pro Pro Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn
1 5 10 15

Gln Val Asn Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu
20 25 30

Gln Leu Thr Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala
35 40 45

Ser Thr Val Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp
50 55 60

[0042] Leu Leu Val Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys
65 70 75 80

Gln Val Glu His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu
85 90 95

Lys Val Ser

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 26

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro

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

[0043]

<210> 27
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 27
 Glu Glu Glu Val Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
 1 5 10 15

 Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Leu Thr Ser Leu Ile Pro
 20 25 30

 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
 35 40 45

 Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

 Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 28

Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

[0044]

Ala Gly Glu Ser Val Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Thr Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Leu Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 29

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ser Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

[0045]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Leu Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 30

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 30

Glu Glu Glu Ile Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Val Ile Ile His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro

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

[0046]

<210> 31
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 31
 Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
 1 5 10 15

 Ala Gly Glu Ser Ile Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30

 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
 35 40 45

 Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Arg Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

 Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Leu Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 32

Glu Glu Glu Val Gln Leu Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

[0047]

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 33

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

[0048]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 34

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

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

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

[0049] <210> 35
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 35
Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Ile Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 36

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

[0050]

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Thr Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

[0051]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53)..(53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> L 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
或 Y

[0052]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (83).. (83)

<223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (104).. (104)

<223> F 或 V

<400> 37
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60
Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80
Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0053]

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 38
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L 或 I 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V 或 L 或 I

<220>

	<221> MOD_RES <222> (21).. (21) <223> A 或 V
	<220> <221> MOD_RES <222> (27).. (27) <223> V 或 I 或 L
	<220> <221> MOD_RES <222> (31).. (31) <223> I 或 T 或 S 或 F
	<220> <221> MOD_RES <222> (47).. (47) <223> E 或 V 或 L
[0054]	<220> <221> MOD_RES <222> (53).. (53) <223> K 或 R
	<220> <221> MOD_RES <222> (54).. (54) <223> E 或 Q
	<220> <221> MOD_RES <222> (56).. (56) <223> H 或 P 或 R
	<220> <221> MOD_RES <222> (66).. (66) <223> S 或 T 或 G
	<220> <221> MOD_RES <222> (68).. (68) <223> K 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (80).. (80)
 <223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
 或 Y

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (83).. (83)
 <223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
 或 Y

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (92).. (92)
 <223> V 或 I

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (94).. (94)
 <223> F 或 L 或 V

[0055]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (103).. (103)
 <223> F 或 V

<400> 38
 Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
 20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60
 Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
 65 70 75 80
 Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85

90

95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

[0056]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> V 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> S 或 T 或 G

[0057]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (83).. (83)

<223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

<400> 39

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu Leu Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0058]

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

	<221> MOD_RES
	<222> (4)..(4)
	<223> L 或 I 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (6)..(6)
	<223> V 或 L 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (21)..(21)
	<223> A 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (27)..(27)
	<223> A 或 I 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
[0059]	<222> (31)..(31)
	<223> I 或 T 或 S 或 F
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (47)..(47)
	<223> E 或 V 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53)..(53)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (54)..(54)
	<223> E 或 Q
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56)..(56)
	<223> H 或 P 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (66).. (66)
 <223> L 或 T 或 G

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (68).. (68)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (80).. (80)
 <223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (83).. (83)
 <223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (92).. (92)
 <223> V 或 I

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (94).. (94)
 <223> F 或 L 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (104).. (104)
 <223> F 或 V

[0060]

<400> 40
 Glu Glu Gly Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
 20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 41

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

[0061]

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

[0062]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> L 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
或 Y

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (83).. (83)
 <223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (92).. (92)
 <223> V 或 I

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (94).. (94)
 <223> F 或 L 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (104).. (104)
 <223> F 或 V

[0063] <400> 41
 Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
 20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60
 Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
 65 70 75 80
 Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

	<210> 42
	<211> 119
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 人工序列描述：合成的多肽
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (4)..(4)
	<223> L 或 I 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (6)..(6)
	<223> V 或 L 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (21)..(21)
[0064]	<223> A 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (27)..(27)
	<223> A 或 I 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (31)..(31)
	<223> I 或 T 或 S 或 F
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (47)..(47)
	<223> E 或 V 或 L
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53)..(53)
	<223> K 或 R

	<220> <221> MOD_RES <222> (54).. (54) <223> E 或 Q
	<220> <221> MOD_RES <222> (56).. (56) <223> H 或 P 或 R
	<220> <221> MOD_RES <222> (66).. (66) <223> L 或 T 或 G
	<220> <221> MOD_RES <222> (68).. (68) <223> K 或 R
[0065]	<220> <221> MOD_RES <222> (80).. (80) <223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y
	<220> <221> MOD_RES <222> (83).. (83) <223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y
	<220> <221> MOD_RES <222> (92).. (92) <223> V 或 I
	<220> <221> MOD_RES <222> (94).. (94) <223> F 或 L 或 V
	<220> <221> MOD_RES

<222> (104).. (104)

<223> F 或 V

<400> 42

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

[0066]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 43

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21).. (21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> V 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 V 或 L

[0067]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> S 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

[0068]

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (83).. (83)

<223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

<400> 43

Glu	Glu	Glu	Xaa	Gln	Xaa	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Ser	Val	Ala
1				5					10					15	

Ala	Gly	Glu	Ser	Xaa	Ile	Leu	His	Cys	Thr	Xaa	Thr	Ser	Leu	Xaa	Pro
				20				25					30		

Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Ala	Arg	Xaa	Leu
				35				40					45		

Ile	Tyr	Asn	Gln	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser
				50				55					60		

Glu	Xaa	Thr	Xaa	Arg	Glu	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Ser	Ile	Ser	Xaa
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

65	70	75	80
Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys			
	85	90	95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser			
	100	105	110
Val Arg Gly Lys Pro Ser			
	115		

<210> 44

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

[0069]

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

[0070]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> S 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (68).. (68)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (83).. (83)

<223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

<400> 44

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

[0071]

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 45

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> A 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

[0072]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> E 或 V 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53)..(53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> L 或 T 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (68).. (68)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (80).. (80)
	<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y
	<220>
	<221> MOD_RES
[0073]	<222> (83).. (83)
	<223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W 或 Y
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (94).. (94)
	<223> F 或 L 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (104).. (104)
	<223> F 或 V
	<400> 45
	Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
	1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

[0074]

<210> 46
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L 或 I 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V 或 L 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A 或 V

[0075]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H 或 P 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S 或 T 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 P 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W

或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (83).. (83)

<223> P 或 A 或 C 或 D 或 E 或 F 或 G 或 H 或 I 或 K 或 L 或 M 或 N 或 Q 或 R 或 S 或 T 或 V 或 W
或 Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (94).. (94)

<223> F 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (103).. (103)

<223> F 或 V

[0076]

<400> 46

Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> E 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V

[0077] <220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> L 或 S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> S 或 T

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21).. (21)
<223> A 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22).. (22)
<223> I 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24).. (24)
<223> H 或 R 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (27)
<223> A 或 V 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

[0078]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45).. (45)
<223> A 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47).. (47)
<223> E 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 Q

<220>

	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (65).. (65)
	<223> D 或 E
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> S 或 L 或 T 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (68).. (68)
	<223> K 或 R
	<220>
[0079]	<221> MOD_RES
	<222> (70).. (70)
	<223> E 或 N
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (75).. (75)
	<223> S 或 P
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (77).. (77)
	<223> S 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (79).. (79)
	<223> S 或 G
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (80).. (80)
	<223> 任何氨基酸

[0080]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83).. (83)
<223> 任何氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92).. (92)
<223> V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94).. (94)
<223> F 或 L 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (101).. (101)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102).. (102)
<223> T 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104).. (104)
<223> F 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (116).. (116)
<223> A 或 G

<400> 47
Glu Glu Xaa Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Xaa Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Xaa Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

[0081]

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> L 或 S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> T 或 S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> T 或 I

[0082]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24).. (24)
<223> R 或 H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (27)
<223> A 或 V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 R 或 Y 或 K 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45).. (45)
<223> G 或 A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47).. (47)
<223> E 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 D 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65).. (65)
<223> D 或 E

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> S 或 L 或 T
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (70).. (70)
	<223> N 或 E
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (77).. (77)
	<223> R 或 S
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (79).. (79)
	<223> G 或 S
[0083]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (80).. (80)
	<223> N 或 A
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (98).. (98)
	<223> S 或 I 或 M
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (99).. (99)
	<223> 可能存在或可能不存在
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (100).. (100)

<223> D 或 P

<220>

<221> MOD_RES

<222> (102)..(102)

<223> V 或 T

<400> 48

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Xaa Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Lys Arg Xaa Asn Met Asp Phe Ser Ile Xaa Ile Xaa Xaa
65 70 75 80

[0084]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Xaa Pro Xaa Asp Xaa Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (27)
<223> A 或 I 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 F 或 S 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47).. (47)
<223> E 或 V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

[0085] <220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 P 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66).. (66)
<223> L 或 T 或 S 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80).. (80)
<223> A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<400> 49

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0086]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 50

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> V 或 I

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (31).. (31)
	<223> I 或 F
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (47).. (47)
	<223> E 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53).. (53)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (54).. (54)
	<223> E 或 Q
[0087]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> S 或 T
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (80).. (80)
	<223> N 或 A
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<400> 50
	Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
	1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

[0088]

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> A 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 F

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (47).. (47)
	<223> E 或 V
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (53).. (53)
	<223> K 或 R
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (56).. (56)
	<223> H 或 P
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (66).. (66)
	<223> L 或 T
[0089]	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (80).. (80)
	<223> 不是 N 的任何氨基酸
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (92).. (92)
	<223> V 或 I
	<400> 51
	Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
	1 5 10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
	20 25 30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
	35 40 45
	Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
	50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
 85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> A 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53)..(53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56)..(56)

<223> H 或 P 或 R

[0090]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66)..(66)

<223> L 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> N 或 A

<400> 52

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

[0091]

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 53
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60
Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

[0092]

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 54
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 55

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0093]

<400> 55

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 56

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

[0094] Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 57

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

[0095]

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 58

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 58

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0096]

<400> 59

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

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 60

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 60

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

[0097] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 61

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 61

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

[0098]

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 62

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 62

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60
Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110
Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 63

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0099]

<400> 63

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

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 64

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 64

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

[0100] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 65

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 65
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60
Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

[0101]

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 66
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 66
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15
Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 67

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0102]

<400> 67

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 68

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 68

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

[0103] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 69

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 69

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

[0104]

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 70

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 70

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50	55	60	
Glu Thr Thr Lys Arg	Glu Asn Met Asp Phe Ser	Ile Ser Ile Ser Asn	
65	70	75	80
Ile Thr Pro Ala Asp	Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val	Lys Phe Arg Lys	
	85	90	95
Gly Ser Pro Asp Thr	Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr	Glu Leu Ser	
	100	105	110
Val Arg Ala Lys Pro Ser			
	115		

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

[0105]

<400> 71

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 72

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

[0106] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 73

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 73

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0107]

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 74

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50	55	60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn		
65	70	75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
115		

<210> 75

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0108]

<400> 75

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
1	5	10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
20	25	30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
35	40	45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
50	55	60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn		
65	70	75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
85	90	95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
100	105	110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 76

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 76

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

[0109] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 77

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 77

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0110]

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 78

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 78

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50	55	60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
65	70	75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys		
	85	90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
115		

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0111]

<400> 79

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 80

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

[0112] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 81

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 81

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
 65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
 85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110

[0113]

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
 115

<210> 82

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 82

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50	55	60
Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
65	70	75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
115		

<210> 83

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0114]

<400> 83

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

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 84

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 84

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

[0115] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 85

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 85

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0116]

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 86

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 86

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

<210> 87
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 87

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 88

<211> 232

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 88

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

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

[0118]

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 89

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 89

[0119] 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 Ser Leu 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		
[0120]	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> 90		
	<211> 227		
	<212> PRT		

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 90

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

Ala 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

[0121]

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> 91

<211> 226

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 91

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

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

[0122] 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			
225			
<210> 92			
<211> 223			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列描述: 合成的多肽			
<400> 92			
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val			
1	5	10	15
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
20	25	30	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
35	40	45	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
50	55	60	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser			
65	70	75	80
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
85	90	95	

[0123]

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 180 185 190

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 195 200 205

[0124] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215 220

<210> 93

<211> 222

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 93

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 50 55 60

	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	
	65						70				75					80	
	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
					85					90						95	
	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
					100				105							110	
	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
					115				120						125		
	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
					130				135						140		
	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
	145					150					155					160	
	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	
					165					170						175	
[0125]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
					180					185						190	
	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
					195					200						205	
	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly			
					210				215							220	
	<210>	94															
	<211>	228															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	人工序列描述：合成的多肽															
	<400>	94															
	Glu	Arg	Lys	Ser	Ser	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	
	1					5					10					15	
	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	

	20	25	30
	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
	35	40	45
	His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
	50	55	60
	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr		
	65	70	75 80
	Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn		
	85	90	95
	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
	100	105	110
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
	115	120	125
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
[0126]	130	135	140
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
	145	150	155 160
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
	165	170	175
	Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
	180	185	190
	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
	195	200	205
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
	210	215	220
	Ser Pro Gly Lys		
	225		
	<210> 95		
	<211> 227		
	<212> PRT		

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 95

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr
65 70 75 80

[0127]

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 210 215 220

Ser Pro Gly
 225

<210> 96

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 96

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30

[0128] Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
 65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
 85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 130 135 140

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

145	150	155	160
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
165	170	175	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
180	185	190	
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
195	200	205	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
210	215	220	
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
225	230	235	240
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
245	250	255	
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
260	265	270	
[0129]			
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
275	280	285	
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
290	295	300	
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
305	310	315	320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
325	330	335	
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
340	345		
<210> 97			
<211> 346			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 97

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0130]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

[0131] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 98

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 98

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50	55	60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
65	70	75 80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys		
	85	90 95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105 110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
	115	120 125
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
	130	135 140
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
145	150	155 160
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[0132]	165	170 175
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
	180	185 190
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
	195	200 205
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
	210	215 220
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
225	230	235 240
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
	245	250 255
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	260	265 270
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
	275	280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 99

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 99

[0133]

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
	130						135					140					
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150				155						160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
					165				170						175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				180				185						190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
		195						200					205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
	210					215						220					
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225					230				235						240	
[0134]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
					245					250					255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				260					265					270			
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
		275						280					285				
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
	290					295						300					
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	305					310					315					320	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
					325					330					335		
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				340					345								
<210>	100																

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 100

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0135] Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
	195						200						205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
	210					215						220					
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225					230					235					240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
				245						250					255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				260						265					270		
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				275						280					285		
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
		290						295					300				
[0136]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	305					310						315				320	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
						325					330					335	
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				340						345							
	<210>	101															
	<211>	346															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	人工序列描述：合成的多肽															
	<400>	101															
	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala	
	1					5					10				15		
	Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro	
						20				25					30		

	Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Glu	Leu	
		35						40					45				
	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Glu	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
		50					55					60					
	Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
		115						120					125				
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		130					135					140					
[0137]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165					170						175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
			180					185					190				
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
		195						200					205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
		210					215					220					
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225				230						235					240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
				245					250						255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	

260	265	270
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
275	280	285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
290	295	300
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
305	310	315
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
325	330	335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340	345	
<210> 102		
<211> 346		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
[0138]		
<220>		
<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
<400> 102		
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
1	5	10
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
20	25	30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
35	40	45
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
50	55	60
Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
65	70	75
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
85	90	95

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 103

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 103

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

[0140] Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

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

	165	170	175
	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
	180	185	190
	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
	195	200	205
	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
	210	215	220
	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
	225	230	235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
	245	250	255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	260	265	270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[0141]	275	280	285
	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
	290	295	300
	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
	305	310	315 320
	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
	325	330	335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340	345	
	<210> 104		
	<211> 346		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 104		

	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala	
	1				5					10						15	
	Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro	
				20					25						30		
	Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Glu	Leu	
			35					40						45			
	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Glu	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
		50					55					60					
	Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65				70						75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105						110		
[0142]	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
			115					120					125				
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		130					135						140				
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165						170					175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				180					185					190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			195					200					205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
		210					215					220					
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225				230						235					240	

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

[0143]

<210> 105

<211> 342

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 105

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65	70	75	80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys			
85	90	95	
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
100	105	110	
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
115	120	125	
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
130	135	140	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
145	150	155	160
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
165	170	175	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala			
[0144] 180	185	190	
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp			
195	200	205	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro			
210	215	220	
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
225	230	235	240
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
245	250	255	
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
260	265	270	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
275	280	285	
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
290	295	300	

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 106

<211> 342

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 106

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

[0145]

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
	145					150					155					160	
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
				165					170						175		
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	
				180					185						190		
	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	
		195					200						205				
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
	210						215					220					
	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
	225				230					235					240		
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
				245					250						255		
[0146]	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
				260					265						270		
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
		275						280						285			
	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	
	290					295						300					
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
	305				310						315				320		
	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
				325					330						335		
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
				340													
	<210>	107															
	<211>	342															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 107

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0147]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro			
210	215	220	
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
225	230	235	240
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
245	250	255	
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
260	265	270	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
275	280	285	
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
290	295	300	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
305	310	315	320
[0148] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
	325	330	335
Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
340			
<210> 108			
<211> 342			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列描述: 合成的多肽			
<400> 108			
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala			
1	5	10	15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro			
20	25	30	
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu			
35	40	45	

	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Gln	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
	50						55					60					
	Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
				115					120					125			
	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
	130					135							140				
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
	145					150					155					160	
[0149]	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
					165					170					175		
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	
				180						185					190		
	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	
				195					200					205			
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
	210						215						220				
	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
	225					230						235			240		
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
					245					250					255		
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
				260						265					270		
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	

275	280	285
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
290	295	300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
305	310	315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
325	330	335
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340		

<210> 109

<211> 342

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0150]

<400> 109

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

	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
	115	120 125
	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
	130	135 140
	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
	145	150 155 160
	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
	165	170 175
	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala	
	180	185 190
	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp	
	195	200 205
	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro	
	210	215 220
[0151]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
	225	230 235 240
	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	
	245	250 255
	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
	260	265 270
	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
	275	280 285
	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	
	290	295 300
	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys	
	305	310 315 320
	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	
	325	330 335
	Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	340	

<210> 110

<211> 342

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 110

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0152] Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala

	180	185	190
	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		
	195	200	205
	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro		
	210	215	220
	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
	225	230	235 240
	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
	245	250	255
	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
	260	265	270
	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
	275	280	285
[0153]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
	290	295	300
	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
	305	310	315 320
	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
	325	330	335
	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340		
	<210> 111		
	<211> 342		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 111		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1 5 10 15		

[0154]

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 112

<211> 342

<212> PRT

[0155] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 112

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

	85	90	95
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
	115	120	125
	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
	130	135	140
	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
	145	150	155 160
	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
	165	170	175
	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala		
	180	185	190
[0156]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		
	195	200	205
	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro		
	210	215	220
	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
	225	230	235 240
	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
	245	250	255
	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
	260	265	270
	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
	275	280	285
	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
	290	295	300
	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
	305	310	315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 113

<211> 342

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 113

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

[0157]

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
	165	170 175
	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala	
	180	185 190
	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp	
	195	200 205
	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro	
	210	215 220
	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
	225	230 235 240
	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	
	245	250 255
	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
	260	265 270
[0158]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
	275	280 285
	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	
	290	295 300
	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys	
	305	310 315 320
	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	
	325	330 335
	Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	340	
	<210> 114	
	<211> 347	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽	

<400> 114															
Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala
1			5					10					15		
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro															
			20					25					30		
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu															
			35					40					45		
Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser															
			50					55					60		
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn															
65							70					75			80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys															
							85					90			95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu															
							100					105			110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro															
							115					120			125
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro															
							130					135			140
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr															
145								150				155			160
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn															
							165					170			175
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg															
							180					185			190
Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val															
							195					200			205
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser															
							210					215			220

[0159]

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

[0160] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 115

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 115

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

	Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Asn
	65					70					75					80
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys
					85				90						95	
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu
				100					105					110		
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Glu	Arg	Lys	Ser	Ser	Val	Glu	Cys	Pro
		115						120					125			
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
	130						135					140				
	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
	145				150					155					160	
	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn
				165					170					175		
[0161]	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
				180					185					190		
	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
		195						200					205			
	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
	210					215						220				
	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys
	225				230						235				240	
	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu
				245					250						255	
	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
		260						265						270		
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
		275						280					285			
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe

	290	295	300	
	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly			
	305	310	315	320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
		325	330	335
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	340	345		
	<210> 116			
	<211> 347			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列描述：合成的多肽			
	<400> 116			
[0162]	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala			
	1	5	10	15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro			
	20	25	30	
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu			
	35	40	45	
	Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser			
	50	55	60	
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala			
	65	70	75	80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys			
	85	90	95	
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
	100	105	110	
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro			
	115	120	125	

	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
	130						135					140					
	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
	145					150				155						160	
	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	
					165					170					175		
	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
					180				185					190			
	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
					195				200					205			
	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
	210						215					220					
	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
[0163]	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	
					245					250					255		
	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
					260					265					270		
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
					275				280					285			
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
	290						295					300					
	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
	305					310					315					320	
	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
					325					330					335		
	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					340					345							
	<210>	117															
	<211>	347															

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 117

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

[0164]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

	195	200	205
	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	210	215	220
	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
	225	230	235 240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
	245	250	255
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	260	265	270
	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
	275	280	285
	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
	290	295	300
[0165]	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
	305	310	315 320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	325	330	335
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340	345	
	<210> 118		
	<211> 347		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 118		
	Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1	5	10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro		
	20	25	30

	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu	
	35 40 45	
	Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser	
	50 55 60	
	Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala	
	65 70 75 80	
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys	
	85 90 95	
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu	
	100 105 110	
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro	
	115 120 125	
	Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro	
	130 135 140	
[0166]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr	
	145 150 155 160	
	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn	
	165 170 175	
	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg	
	180 185 190	
	Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val	
	195 200 205	
	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser	
	210 215 220	
	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys	
	225 230 235 240	
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu	
	245 250 255	
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe	
	260 265 270	

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 119

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0167] <223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 119

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro		
	115	120	125
	Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
	130	135	140
	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
	145	150	155
			160
	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
	165	170	175
	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
	180	185	190
	Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
	195	200	205
	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
[0168]	210	215	220
	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
	225	230	235
			240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
	245	250	255
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	260	265	270
	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
	275	280	285
	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
	290	295	300
	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
	305	310	315
			320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	325	330	335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 120

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 120

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

[0169]

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg	
	180	185 190
	Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val	
	195	200 205
	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser	
	210	215 220
	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys	
	225	230 235 240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu	
	245	250 255
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe	
	260	265 270
	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu	
	275	280 285
[0170]	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe	
	290	295 300
	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly	
	305	310 315 320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	
	325	330 335
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	340	345
	<210> 121	
	<211> 347	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述：合成的多肽	
	<400> 121	
	Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	

1	5	10	15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro			
20	25	30	
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu			
35	40	45	
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser			
50	55	60	
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala			
65	70	75	80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys			
85	90	95	
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
100	105	110	
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro			
[0171] 115	120	125	
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
130	135	140	
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
145	150	155	160
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
165	170	175	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
180	185	190	
Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
195	200	205	
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
210	215	220	
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys			
225	230	235	240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

[0172]

<210> 122

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 122

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Glu	Arg	Lys	Ser	Ser	Val	Glu	Cys	Pro	
			115					120					125				
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
		130					135					140					
	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
	145				150					155						160	
	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	
				165					170					175			
	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
				180					185					190			
[0173]	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
			195					200					205				
	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
		210					215					220					
	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	
	225				230					235					240		
	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	
				245					250					255			
	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
			260						265					270			
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
			275					280					285				
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
		290					295					300					
	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	

	305	310	315	320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
	325	330	335	
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	340	345		
	<210> 123			
	<211> 346			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽			
	<400> 123			
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala			
	1 5 10 15			
[0174]	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro			
	20 25 30			
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu			
	35 40 45			
	Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser			
	50 55 60			
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn			
	65 70 75 80			
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys			
	85 90 95			
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
	100 105 110			
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	115 120 125			
	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	130 135 140			

	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165						170						175	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				180						185						190	
	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				195						200						205	
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
	210							215								220	
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225							230								240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
								245								255	
[0175]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				260						265						270	
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				275						280						285	
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
	290									295						300	
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	305									310						320	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
										325						335	
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				340						345							
	<210>	124															
	<211>	346															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 124

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0176]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

210	215	220
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
225	230	235 240
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
245	250	255
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
260	265	270
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
275	280	285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
290	295	300
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
305	310	315 320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[0177] 325	330	335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340	345	
<210> 125		
<211> 346		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
<400> 125		
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
1 5 10 15		
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
20 25 30		
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu		
35 40 45		

[0178]	Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys		
		85	90 95
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
		100	105 110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
		115	120 125
	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
		130	135 140
	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
	145	150	155 160
	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
		165	170 175
	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
		180	185 190
	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
		195	200 205
	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
		210	215 220
	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
	225	230	235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
		245	250 255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
		260	265 270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
		275	280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 126

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 126

[0179] Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

	115	120	125
	Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
	130	135	140
	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
	145	150	155
			160
	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
	165	170	175
	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
	180	185	190
	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
	195	200	205
	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	210	215	220
[0180]	Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
	225	230	235
			240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
	245	250	255
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	260	265	270
	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
	275	280	285
	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
	290	295	300
	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
	305	310	315
			320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	325	330	335
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340	345	

<210> 127

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 127

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0181]

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
	195							200						205			
	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
	210						215					220					
	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	
					245					250					255		
	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
				260					265					270			
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
		275						280					285				
	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
	290						295					300					
[0182]	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	
	305					310					315					320	
	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	
					325					330					335		
	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					340				345								
	<210>	128															
	<211>	347															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	人工序列描述：合成的多肽															
	<400>	128															
	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala	
	1				5				10					15			
	Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro	

	20	25	30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu		
	35	40	45
	Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys		
	85	90	95
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro		
	115	120	125
[0183]	Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
	130	135	140
	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
	145	150	155 160
	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
	165	170	175
	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
	180	185	190
	Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
	195	200	205
	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	210	215	220
	Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
	225	230	235 240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
	245	250	255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 129

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

[0184]

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 129

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu	
	100	105 110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro	
	115	120 125
	Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro	
	130	135 140
	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr	
	145	150 155 160
	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn	
	165	170 175
	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg	
	180	185 190
	Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val	
	195	200 205
[0185]	Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser	
	210	215 220
	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys	
	225	230 235 240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu	
	245	250 255
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe	
	260	265 270
	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu	
	275	280 285
	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe	
	290	295 300
	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly	
	305	310 315 320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	

	325	330	335
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340	345	
<210>	130		
<211>	347		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列描述：合成的多肽		
<400>	130		
	Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala		
	1 5 10 15		
	Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro		
	20 25 30		
[0186]	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu		
	35 40 45		
	Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50 55 60		
	Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn		
	65 70 75 80		
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85 90 95		
	Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser		
	100 105 110		
	Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser		
	115 120 125		
	Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
	130 135 140		
	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
	145 150 155 160		

	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn	
	165	170 175
	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg	
	180	185 190
	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val	
	195	200 205
	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser	
	210	215 220
	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys	
	225	230 235 240
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu	
	245	250 255
	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe	
	260	265 270
[0187]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu	
	275	280 285
	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe	
	290	295 300
	Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly	
	305	310 315 320
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	
	325	330 335
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
	340	345
	<210> 131	
	<211> 348	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述：合成的多肽	

<400> 131

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0188]

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

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

225	230	235	240
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln			
245	250	255	
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
260	265	270	
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
275	280	285	
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
290	295	300	
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu			
305	310	315	320
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
325	330	335	
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
[0189]	340	345	
<210>	132		
<211>	348		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列描述：合成的多肽		
<400>	132		
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala			
1	5	10	15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro			
20	25	30	
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu			
35	40	45	
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser			
50	55	60	

[0190]	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala																	
	65				70					75							80	
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys																	
					85					90							95	
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu																	
					100					105							110	
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro																	
					115					120							125	
	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe																	
					130					135							140	
	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val																	
					145					150							155	
	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe																	
					165					170							175	
	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro																	
					180					185							190	
	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr																	
					195					200							205	
	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val																	
					210					215							220	
	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala																	
					225					230							235	
	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln																	
					245					250							255	
	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly																	
					260					265							270	
	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro																	
					275					280							285	
	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser																	
					290					295							300	

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 133

<211> 347

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 133

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

[0191] Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

130	135	140
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
145	150	155 160
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
	165	170 175
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
	180	185 190
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
	195	200 205
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	210	215 220
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
	225	230 235 240
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu		
	245	250 255
[0192]		
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	260	265 270
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
	275	280 285
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
	290	295 300
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly		
	305	310 315 320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	325	330 335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
	340	345
<210> 134		
<211> 346		
<212> PRT		

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 134

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

[0193]

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Ala Ala Pro Pro Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
	210	215 220
	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
	225	230 235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
		245 250 255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
		260 265 270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
		275 280 285
	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
		290 295 300
	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	
	305	310 315 320
[0194]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
		325 330 335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
		340 345
	<210> 135	
	<211> 345	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽	
	<400> 135	
	Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	
	1	5 10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro	
		20 25 30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu	

	35	40	45
	Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90	95
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
	115	120	125
	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
	130	135	140
[0195]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
	145	150	155 160
	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
	165	170	175
	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
	180	185	190
	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
	195	200	205
	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
	210	215	220
	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
	225	230	235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
	245	250	255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	260	265	270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345

<210> 136

<211> 345

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0196]

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 136

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
	115	120 125
	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
	130	135 140
	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
	145	150 155 160
	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
		165 170 175
	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
		180 185 190
	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
		195 200 205
	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
		210 215 220
[0197]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
	225	230 235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu	
		245 250 255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
		260 265 270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
		275 280 285
	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
		290 295 300
	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
		305 310 315 320
	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
		325 330 335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly	

	340	345
	<210> 137	
	<211> 345	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述：合成的多肽	
	<400> 137	
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	
	1	15
	5	10
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro	
	20	30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu	
	35	45
	Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser	
[0198]	50	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala	
	65	80
	70	75
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys	
	85	95
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu	
	100	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
	115	125
	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
	130	140
	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
	145	160
	150	155
	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
	165	175
	170	

	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
	180	185 190
	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
	195	200 205
	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
	210	215 220
	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
	225	230 235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu	
	245	250 255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
	260	265 270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
	275	280 285
[0199]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
	290	295 300
	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
	305	310 315 320
	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
	325	330 335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	340	345
	<210> 138	
	<211> 346	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽	
	<400> 138	
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	
	1	5 10 15

	Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro
				20					25					30		
	Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Val	Leu
			35					40					45			
	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Gln	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser
		50					55						60			
	Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala
	65					70					75				80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ile	Lys	Phe	Arg	Lys
					85					90					95	
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu
			100						105					110		
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			115					120					125			
[0200]	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		130					135						140			
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	145					150					155				160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
					165					170					175	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			180						185					190		
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			195					200					205			
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		210					215					220				
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	225					230					235				240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu

	245	250	255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	260	265	270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
	275	280	285
	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
	290	295	300
	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
	305	310	315 320
	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
	325	330	335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340	345	
[0201]	<210> 139		
	<211> 227		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 139		
	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly		
	1 5 10 15		
	Ala 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 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
[0202]	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> 140	
	<211> 346	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述：合成的多肽	
	<400> 140	
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	
	1	5 10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro	
	20	25 30

	Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Val	Leu
		35						40					45			
	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Gln	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser
	50					55						60				
	Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala
	65				70						75				80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ile	Lys	Phe	Arg	Lys
				85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu
			100						105					110		
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
		115						120					125			
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
	130						135					140				
[0203]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	145					150					155				160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
				165					170						175	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
		180						185					190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
		195						200					205			
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
	210						215					220				
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	225				230						235				240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
				245					250						255	
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr

260	265	270
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
275	280	285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
290	295	300
Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
305	310	315
320		
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
325	330	335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340	345	
<210> 141		
<211> 227		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
[0204]		
<220>		
<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
<400> 141		
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly		
1	5	10
15		
Ala 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 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
[0205]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser	
	210	215 220
	Pro Gly Lys	
	225	
	<210> 142	
	<211> 346	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述：合成的多肽	
	<400> 142	
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	
	1	5 10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro	
	20	25 30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu	
	35	40 45

	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Glu	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
	50						55					60					
	Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				115					120				125				
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		130					135					140					
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
[0206]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165					170						175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				180					185					190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				195					200				205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
				210					215				220				
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225					230					235					240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
				245						250					255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				260					265					270			
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	

275	280	285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
290	295	300
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
305	310	315
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
325	330	335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340	345	
<210> 143		
<211> 346		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
[0207]		
<400> 143		
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
1	5	10
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
20	25	30
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
35	40	45
Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
50	55	60
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
65	70	75
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
85	90	95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
100	105	110

	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
	115							120					125				
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
	130						135					140					
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165						170					175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
			180						185					190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
		195						200					205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
	210						215					220					
[0208]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225					230					235					240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
				245						250					255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
			260						265					270			
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
		275						280				285					
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
	290					295						300					
	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	305				310						315				320		
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
				325						330				335			
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
		340						345									

<210> 144

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 144

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

[0209] Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

	180	185	190
	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
	195	200	205
	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Arg Lys		
	210	215	220
	Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
	225	230	235 240
	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250	255
	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
	260	265	270
	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	280	285
[0210]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	295	300
	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
	305	310	315 320
	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
	325	330	335
	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
	340	345	350
	Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
	355	360	365
	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
	370	375	380
	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
	385	390	395 400
	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
	405	410	415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 145

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 145

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

[0211]

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Lys Thr His Thr Cys Pro Glu Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	145					150					155					160
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
				165						170					175	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				180						185					190	
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			195						200				205			
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
	210						215					220				
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	225					230					235				240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
				245						250					255	
[0212]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				260						265					270	
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			275						280				285			
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
	290						295					300				
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	305					310					315				320	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
				325						330					335	
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				340					345							
	<210>	146														
	<211>	346														
	<212>	PRT														
	<213>	人工序列														

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 146

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0213]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
	210	215 220
	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
	225	230 235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu	
		245 250 255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
	260	265 270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
	275	280 285
	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
	290	295 300
	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
	305	310 315 320
[0214]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
		325 330 335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	340	345
	<210> 147	
	<211> 227	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽	
	<400> 147	
	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly	
	1	5 10 15
	Ala 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 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu	
	145	150 155 160
[0215]	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 Lys	
	225	
	<210> 148	
	<211> 346	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽	

[0216]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

[0217] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 149

<211> 227

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 149

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

Ala 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	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		
[0218]	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>	150															
	<211>	704															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	人工序列描述：合成的多肽															
	<400>	150															
	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala	

1	5	10	15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro			
20	25	30	
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu			
35	40	45	
Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser			
50	55	60	
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn			
65	70	75	80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys			
85	90	95	
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
100	105	110	
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His			
[0219] 115	120	125	
Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile			
130	135	140	
Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys			
145	150	155	160
Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu			
165	170	175	
Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys			
180	185	190	
Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp			
195	200	205	
Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His			
210	215	220	
Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp			
225	230	235	240

[0220]	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys		
	245	250	255
	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu		
	260	265	270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys		
	275	280	285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu		
	290	295	300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala		
	305	310	315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala		
	325	330	335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys		
	340	345	350
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp		
	355	360	365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys		
	370	375	380
	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys		
	385	390	395 400
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu		
	405	410	415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys		
	420	425	430
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met		
	435	440	445
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu		
	450	455	460
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys		
	465	470	475 480

	Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe	
	485	490 495
	Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu	
	500	505 510
	Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val	
	515	520 525
	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu	
	530	535 540
	Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro	
	545	550 555 560
	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu	
	565	570 575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val	
	580	585 590
[0221]	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser	
	595	600 605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu	
	610	615 620
	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg	
	625	630 635 640
	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro	
	645	650 655
	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala	
	660	665 670
	Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala	
	675	680 685
	Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu	
	690	695 700
<210>	151	

<211> 704

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 151

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0222] Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

	Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp	
	195	200 205
	Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His	
	210	215 220
	Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp	
	225	230 235 240
	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys	
	245	250 255
	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu	
	260	265 270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys	
	275	280 285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu	
	290	295 300
[0223]	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala	
	305	310 315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala	
	325	330 335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys	
	340	345 350
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp	
	355	360 365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys	
	370	375 380
	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys	
	385	390 395 400
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu	
	405	410 415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys	
	420	425 430

	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	
	435							440					445				
	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	
	450						455					460					
	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	
	465					470					475					480	
	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	
					485					490					495		
	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	
		500						505					510				
	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	
	515						520					525					
	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	
	530					535					540						
[0224]	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	
	545				550					555					560		
	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	
					565					570					575		
	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	
		580							585					590			
	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	
		595						600					605				
	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	
	610						615					620					
	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	
	625					630					635				640		
	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	
					645					650				655			
	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	

	660	665	670
	Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala		
	675	680	685
	Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu		
	690	695	700
	<210> 152		
	<211> 704		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述：合成的多肽		
	<400> 152		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1 5 10 15		
[0225]	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
	20 25 30		
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu		
	35 40 45		
	Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50 55 60		
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
	65 70 75 80		
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys		
	85 90 95		
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100 105 110		
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His		
	115 120 125		
	Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile		
	130 135 140		

	Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys	
	145	150 155 160
	Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu	
		165 170 175
	Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys	
		180 185 190
	Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp	
		195 200 205
	Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His	
		210 215 220
	Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp	
		225 230 235 240
	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys	
		245 250 255
[0226]	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu	
		260 265 270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys	
		275 280 285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu	
		290 295 300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala	
		305 310 315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala	
		325 330 335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys	
		340 345 350
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp	
		355 360 365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys	
		370 375 380

	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys	
	385	390 395 400
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu	
		405 410 415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys	
		420 425 430
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met	
		435 440 445
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu	
		450 455 460
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys	
		465 470 475 480
	Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe	
		485 490 495
[0227]	Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu	
		500 505 510
	Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val	
		515 520 525
	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu	
		530 535 540
	Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro	
		545 550 555 560
	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu	
		565 570 575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val	
		580 585 590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser	
		595 600 605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu	

610	615	620
Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg		
625	630	635 640
Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro		
645	650	655
Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala		
660	665	670
Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala		
675	680	685
Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu		
690	695	700
<210> 153		
<211> 704		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
[0228]		
<220>		
<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
<400> 153		
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
1 5 10 15		
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro		
20 25 30		
Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
35 40 45		
Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
50 55 60		
Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
65 70 75 80		
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
85 90 95		

[0229]	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His		
	115	120	125
	Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile		
	130	135	140
	Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys		
	145	150	155
	160		
	Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu		
	165	170	175
	Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys		
	180	185	190
	Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp		
	195	200	205
	Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His		
	210	215	220
	Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp		
	225	230	235
	240		
	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys		
	245	250	255
	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu		
	260	265	270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys		
	275	280	285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu		
	290	295	300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala		
	305	310	315
	320		
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala		
	325	330	335

	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys
	340			345			350									
	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp
	355			360			365									
	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys
	370			375			380									
	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys
	385			390			395			400						
	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu
	405			410			415									
	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys
	420			425			430									
	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met
	435			440			445									
[0230]	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu
	450			455			460									
	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys
	465			470			475			480						
	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe
	485			490			495									
	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu
	500			505			510									
	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val
	515			520			525									
	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu
	530			535			540									
	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro
	545			550			555			560						
	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu

	565	570	575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val		
	580	585	590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser		
	595	600	605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu		
	610	615	620
	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg		
	625	630	635 640
	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro		
	645	650	655
	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala		
	660	665	670
[0231]	Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala		
	675	680	685
	Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu		
	690	695	700
	<210> 154		
	<211> 704		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述：合成的多肽		
	<400> 154		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1 5 10 15		
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
	20 25 30		
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu		
	35 40 45		

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser			
50	55	60	
Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala			
65	70	75	80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys			
	85	90	95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu			
	100	105	110
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His			
	115	120	125
Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile			
	130	135	140
Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys			
145	150	155	160
[0232] Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu			
	165	170	175
Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys			
	180	185	190
Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp			
	195	200	205
Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His			
210	215	220	
Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp			
225	230	235	240
Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys			
	245	250	255
Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu			
	260	265	270
Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys			
	275	280	285

	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu	
	290	295 300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala	
	305	310 315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala	
		325 330 335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys	
		340 345 350
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp	
		355 360 365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys	
		370 375 380
	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys	
		385 390 395 400
[0233]	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu	
		405 410 415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys	
		420 425 430
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met	
		435 440 445
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu	
		450 455 460
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys	
		465 470 475 480
	Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe	
		485 490 495
	Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu	
		500 505 510
	Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val	

	515	520	525
	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu		
	530	535	540
	Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro		
	545	550	555 560
	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu		
	565	570	575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val		
	580	585	590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser		
	595	600	605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu		
	610	615	620
	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg		
[0234]	625	630	635 640
	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro		
	645	650	655
	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala		
	660	665	670
	Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala		
	675	680	685
	Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu		
	690	695	700
	<210> 155		
	<211> 704		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述：合成的多肽		
	<400> 155		

	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala	
	1				5					10					15		
	Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ala	Thr	Ser	Leu	Phe	Pro	
				20					25					30			
	Val	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Glu	Leu	
		35						40					45				
	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Glu	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
	50						55					60					
	Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
[0235]	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	
		115					120						125				
	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	
	130						135						140				
	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	Gln	Ser	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	
	145					150					155					160	
	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	
				165						170					175		
	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	
				180					185					190			
	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	
		195						200					205				
	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	
	210						215					220					
	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	
	225					230					235					240	

	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys		
	245	250	255
	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu		
	260	265	270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys		
	275	280	285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu		
	290	295	300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala		
	305	310	315
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala		
	325	330	335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys		
	340	345	350
[0236]	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp		
	355	360	365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys		
	370	375	380
	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys		
	385	390	395
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu		
	405	410	415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys		
	420	425	430
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met		
	435	440	445
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu		
	450	455	460
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys		

465	470	475	480
Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe			
	485	490	495
Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu			
	500	505	510
Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val			
	515	520	525
Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu			
	530	535	540
Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro			
545	550	555	560
Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu			
	565	570	575
Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val			
[0237]	580	585	590
Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser			
	595	600	605
Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu			
	610	615	620
Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg			
625	630	635	640
Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro			
	645	650	655
Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala			
	660	665	670
Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala			
	675	680	685
Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu			
	690	695	700

<210> 156

<211> 704

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 156

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0238]

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

	Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp	
	195	200 205
	Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His	
	210	215 220
	Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp	
	225	230 235 240
	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys	
	245	250 255
	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu	
	260	265 270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys	
	275	280 285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu	
	290	295 300
[0239]	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala	
	305	310 315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala	
	325	330 335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys	
	340	345 350
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp	
	355	360 365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys	
	370	375 380
	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys	
	385	390 395 400
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu	
	405	410 415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys	

	420	425	430
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met		
	435	440	445
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu		
	450	455	460
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys		
	465	470	475
			480
	Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe		
		485	490
			495
	Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu		
	500	505	510
	Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val		
	515	520	525
[0240]	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu		
	530	535	540
	Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro		
	545	550	555
			560
	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu		
	565	570	575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val		
	580	585	590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser		
	595	600	605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu		
	610	615	620
	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg		
	625	630	635
			640
	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro		
	645	650	655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 157

<211> 704

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 157

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

[0241]

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

	Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys	
	145	150 155 160
	Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu	
	165	170 175
	Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys	
	180	185 190
	Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp	
	195	200 205
	Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His	
	210	215 220
	Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp	
	225	230 235 240
	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys	
	245	250 255
[0242]	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu	
	260	265 270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys	
	275	280 285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu	
	290	295 300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala	
	305	310 315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala	
	325	330 335
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys	
	340	345 350
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp	
	355	360 365
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys	

	370	375	380	
	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys			
	385	390	395	400
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu			
	405	410		415
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys			
	420	425		430
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met			
	435	440		445
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu			
	450	455		460
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys			
	465	470	475	480
[0243]	Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe			
	485	490		495
	Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu			
	500	505		510
	Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val			
	515	520		525
	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu			
	530	535		540
	Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro			
	545	550	555	560
	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu			
	565	570		575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val			
	580	585		590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser			
	595	600		605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 158

<211> 704

<212> PRT

<213> 人工序列

[0244]

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 158

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu	
	100	105 110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His	
	115	120 125
	Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile	
	130	135 140
	Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys	
	145	150 155 160
	Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu	
	165	170 175
	Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys	
	180	185 190
	Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp	
	195	200 205
[0245]	Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His	
	210	215 220
	Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp	
	225	230 235 240
	Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys	
	245	250 255
	Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu	
	260	265 270
	Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys	
	275	280 285
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu	
	290	295 300
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala	
	305	310 315 320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala	

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu	
	565	570 575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val	
	580	585 590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser	
	595	600 605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu	
	610	615 620
	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg	
	625	630 635 640
	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro	
	645	650 655
	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala	
	660	665 670
[0247]	Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala	
	675	680 685
	Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu	
	690	695 700
	<210> 159	
	<211> 704	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列描述：合成的多肽	
	<400> 159	
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala	
	1	5 10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro	
	20	25 30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu	
	35	40 45

	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Glu	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
	50						55					60					
	Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	
				115					120					125			
	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	
	130					135						140					
	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	Gln	Ser	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	
	145					150					155					160	
[0248]	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	
				165						170					175		
	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	
				180						185					190		
	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	
				195					200					205			
	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	
				210					215					220			
	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	
	225					230					235					240	
	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	
				245						250					255		
	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	
				260					265					270			
	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	

	275	280	285	
	Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu			
	290	295	300	
	Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala			
	305	310	315	320
	Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala			
	325	330	335	
	Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys			
	340	345	350	
	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp			
	355	360	365	
	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys			
	370	375	380	
[0249]	Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys			
	385	390	395	400
	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu			
	405	410	415	
	Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys			
	420	425	430	
	Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met			
	435	440	445	
	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu			
	450	455	460	
	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys			
	465	470	475	480
	Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe			
	485	490	495	
	Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu			
	500	505	510	

	Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val	
	515	520 525
	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu	
	530	535 540
	Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro	
	545	550 555 560
	Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu	
		565 570 575
	Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val	
		580 585 590
	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser	
		595 600 605
	Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu	
		610 615 620
[0250]	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg	
	625	630 635 640
	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro	
		645 650 655
	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala	
		660 665 670
	Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala	
		675 680 685
	Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu	
		690 695 700
	<210> 160	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 未知序列	
	<220>	
	<223> 未知序列的描述: 白蛋白结合肽	

<400> 160

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

1 5 10

<210> 161

<211> 226

<212> PRT

<213> 智人

<400> 161

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

[0251]

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		
	225		
	<210> 162		
	<211> 228		
	<212> PRT		
	<213> 智人		
	<400> 162		
	Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val		
	1	5	10
			15
[0252]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
	20	25	30
	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
	35	40	45
	His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
	50	55	60
	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
	65	70	75
			80
	Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn		
	85	90	95
	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro		
	100	105	110
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
	115	120	125
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
	130	135	140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

[0253]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 163

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 164

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 164

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 165

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 165

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 166

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 166

Gly Ser Gly Ser

1

[0254]

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 167

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1

5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 168

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 169

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 170

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

[0255]

<400> 170

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 171

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 171

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 172

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 173

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 173

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0256]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 174

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 175

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 176

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 177

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 177

Ala Ala Ser

1

[0257]

<210> 178

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 178

Ala Ala Ala Leu

1

<210> 179

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 179

Ala Ala Ala Lys

1

<210> 180

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 180

Ala Ala Ala Arg

1

<210> 181

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

[0258]

<400> 181

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

1

5

10

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 182

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1

5

10

<210> 183

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 183

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

1 5 10

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 184

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Asp

[0259]

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 185

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 186

Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Gly

1 5 10

	<210> 187
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 人工序列的描述: 合成的肽
	<400> 187
	Ser Ala Cys Tyr Cys Glu Leu Ser
	1 5
	<210> 188
	<211> 5
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 人工序列的描述: 合成的肽
[0260]	<400> 188
	Arg Ser Ile Ala Thr
	1 5
	<210> 189
	<211> 17
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 人工序列的描述: 合成的肽
	<400> 189
	Arg Pro Ala Cys Lys Ile Pro Asn Asp Leu Lys Gln Lys Val Met Asn
	1 5 10 15
	His
	<210> 190
	<211> 36
	<212> PRT
	<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 190

Gly Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser
1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Gly Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Thr Gly Ser Gly
35

<210> 191

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

[0261]

<400> 191

Ala Ala Ala Asn Ser Ser Ile Asp Leu Ile Ser Val Pro Val Asp Ser
1 5 10 15

Arg

<210> 192

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 192

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser
35

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 193

Glu Ala Ala Ala Lys
1 5

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

[0262]

<400> 194

Pro Ala Pro Ala Pro
1 5

<210> 195

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 195

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Met Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 196

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0263] <223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 196

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Lys Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 197		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 197		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1	5	10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro		
	20	25	30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
	35	40	45
[0264]	Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90	95
	Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 198		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 198

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0265]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 199

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 199

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0266] <223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 200

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 201		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述：合成的多肽		
	<400> 201		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1	5	10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro		
	20	25	30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
	35	40	45
[0267]	Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90	95
	Gly Met Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 202		
	<211> 118		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 202

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0268]

Gly Ser Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 203

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 203

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Ser Glu Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu
100 105 110

Leu Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115 120

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0269] <223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 204

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

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

	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 205		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 205		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1	5	10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro		
	20	25	30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
	35	40	45
[0270]	Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90	95
	Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 206		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 206

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0271]

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 207

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 207

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 208

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0272] <223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 208

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 209		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 209		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1	5	10 15
	Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Tyr Pro		
	20	25	30
	Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
	35	40	45
[0273]	Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
	50	55	60
	Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala		
	65	70	75 80
	Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90	95
	Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
	100	105	110
	Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
	115		
	<210> 210		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 210

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Asp Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0274]

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 211

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 211

Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Asp	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
	50						55					60					
	Asp	Thr	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ile	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				115					120				125				
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		130					135					140					
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
[0275]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165					170						175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				180					185					190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				195					200				205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
				210					215				220				
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225					230					235					240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
				245						250					255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				260						265					270		
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	

275	280	285
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
290	295	300
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
305	310	315 320
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
325	330	335
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340	345	

<210> 212

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

[0276]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> V 或 I 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 P 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

<223> S 或 T 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> A

<400> 212

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

[0277]

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 213

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 213

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Val Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0278]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 214

<211> 346

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 214

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Glu	Gly	Pro	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	
	50						55					60					
	Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Ala	
	65					70					75					80	
	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	
					85					90					95		
	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Glu	Arg	Lys	Ser	Ser	Val	Glu	Cys	Pro	
		115						120					125				
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
	130						135					140					
	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
	145					150					155					160	
[0279]	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	
					165					170					175		
	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
				180					185					190			
	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
			195					200					205				
	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
	210						215					220					
	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	
				245						250					255		
	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
				260						265					270		
	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	

275	280	285
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
290	295	300
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
305	310	315
		320
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	325	330
		335
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
340	345	
<210> 215		
<211> 346		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
[0280]		
<400> 215		
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
1	5	10
		15
Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro		
	20	25
		30
Arg Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu		
	35	40
		45
Ile Tyr Asn Arg Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser		
50	55	60
Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn		
65	70	75
		80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys		
	85	90
		95
Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu		
100	105	110

	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
	115							120					125				
	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
	130						135					140					
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
				165						170					175		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
			180						185					190			
	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
		195						200					205				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
	210						215					220					
[0281]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	225					230					235					240	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
				245						250					255		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
			260						265					270			
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
		275						280				285					
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
	290					295						300					
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	305				310						315					320	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
				325						330					335		
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
		340							345								

<210> 216
<211> 346
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成的多肽

<400> 216
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
 20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

[0282] Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
 85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 115 120 125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 165 170 175

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

	180	185	190
	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
	195	200	205
	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
	210	215	220
	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
	225	230	235 240
	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
	245	250	255
	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	260	265	270
	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
	275	280	285
[0283]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
	290	295	300
	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
	305	310	315 320
	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
	325	330	335
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	340	345	
	<210> 217		
	<211> 346		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列描述: 合成的多肽		
	<400> 217		
	Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala		
	1 5 10 15		

[0284]

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 218

<211> 119

<212> PRT

[0285] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)

<223> A 或 V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31).. (31)

<223> I 或 S 或 T 或 F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (47).. (47)

<223> E 或 L 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53).. (53)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54).. (54)

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (56).. (56)

<223> H 或 R 或 P

<220>

<221> MOD_RES

<222> (66).. (66)

[0286]

<223> S 或 G 或 L 或 T

<220>

<221> MOD_RES

<222> (80).. (80)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (81).. (81)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (82).. (82)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (83).. (83)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92).. (92)

<223> V 或 I

<400> 218

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

[0287]

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 219

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27).. (27)
<223> A 或 V 或 L 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 S 或 T 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47).. (47)
<223> E 或 L 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54).. (54)
<223> E 或 Q

[0288]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 R 或 P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66).. (66)
<223> S 或 G 或 L 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83).. (83)
<223> 不是 P 的任何氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92).. (92)
<223> V 或 I

<400> 219

Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

[0289] Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 220

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成的多肽

<400> 220

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

[0290]

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 221

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> V 或 L 或 I

[0291]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (27)
<223> V 或 I 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31).. (31)
<223> I 或 T 或 S 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53).. (53)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56).. (56)
<223> H 或 P 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66).. (66)
<223> S 或 T 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80).. (80)
<223> N 或 A

<400> 221
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa

65	70	75	80
Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys			
85	90	95	
Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser			
100	105	110	
Val Arg Ala Lys Pro Ser			
115			

<210> 222
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0292] <220>
<223> 人工序列的描述：合成的 6xHis 标签

<400> 222
His His His His His His
1 5

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的 10xHis 标签

<400> 223
His His His His His His His His His His
1 5 10

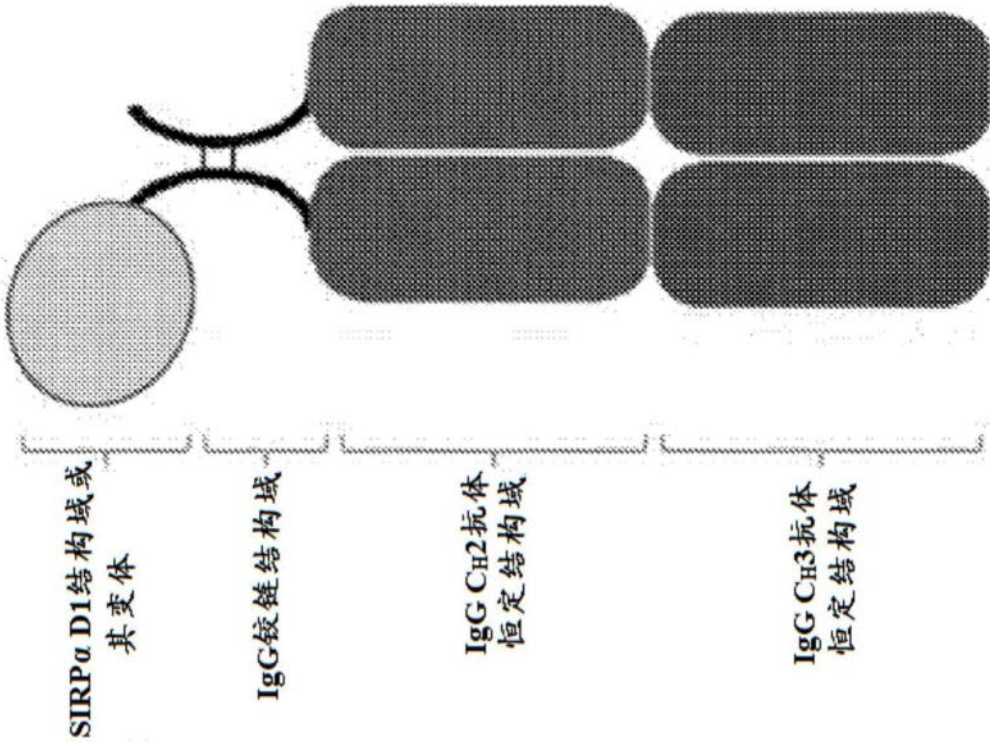


图1

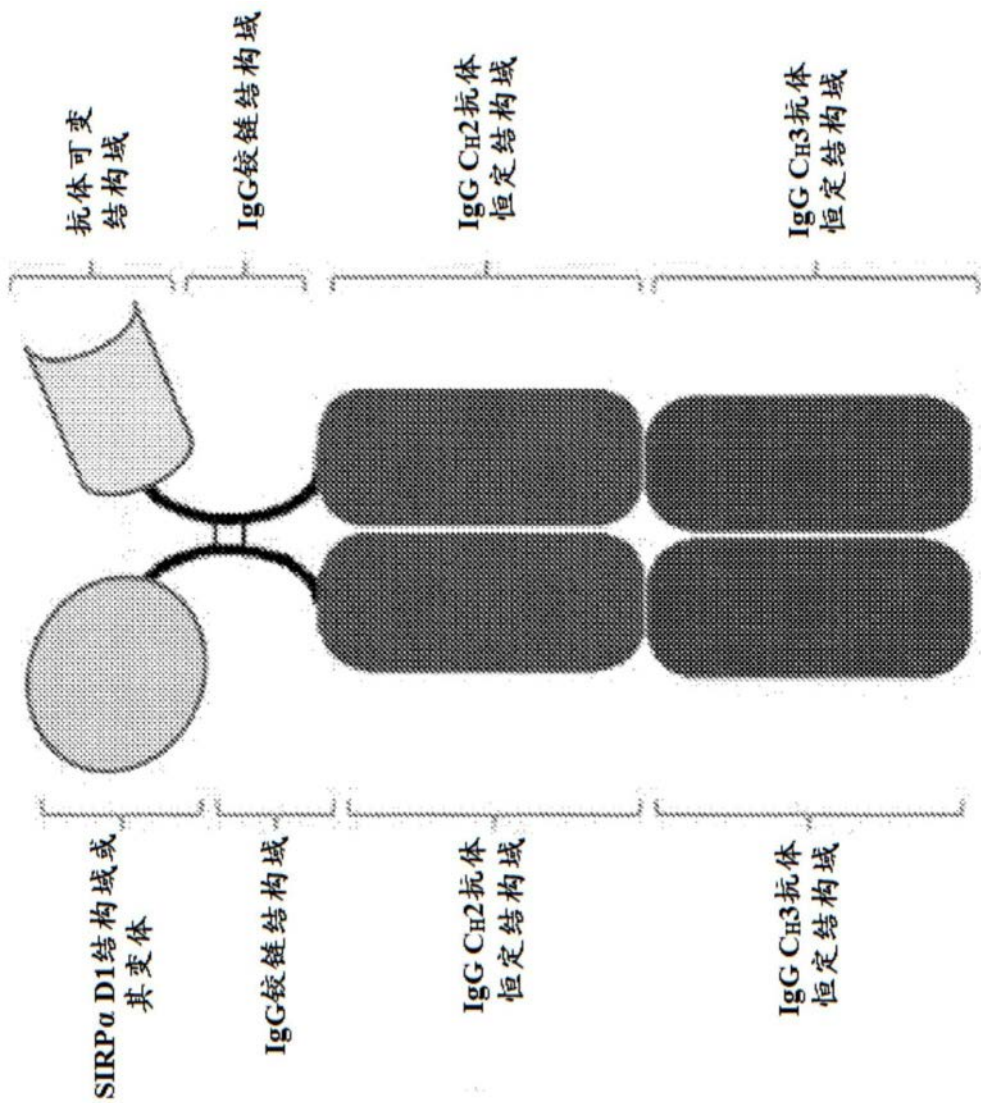


图2

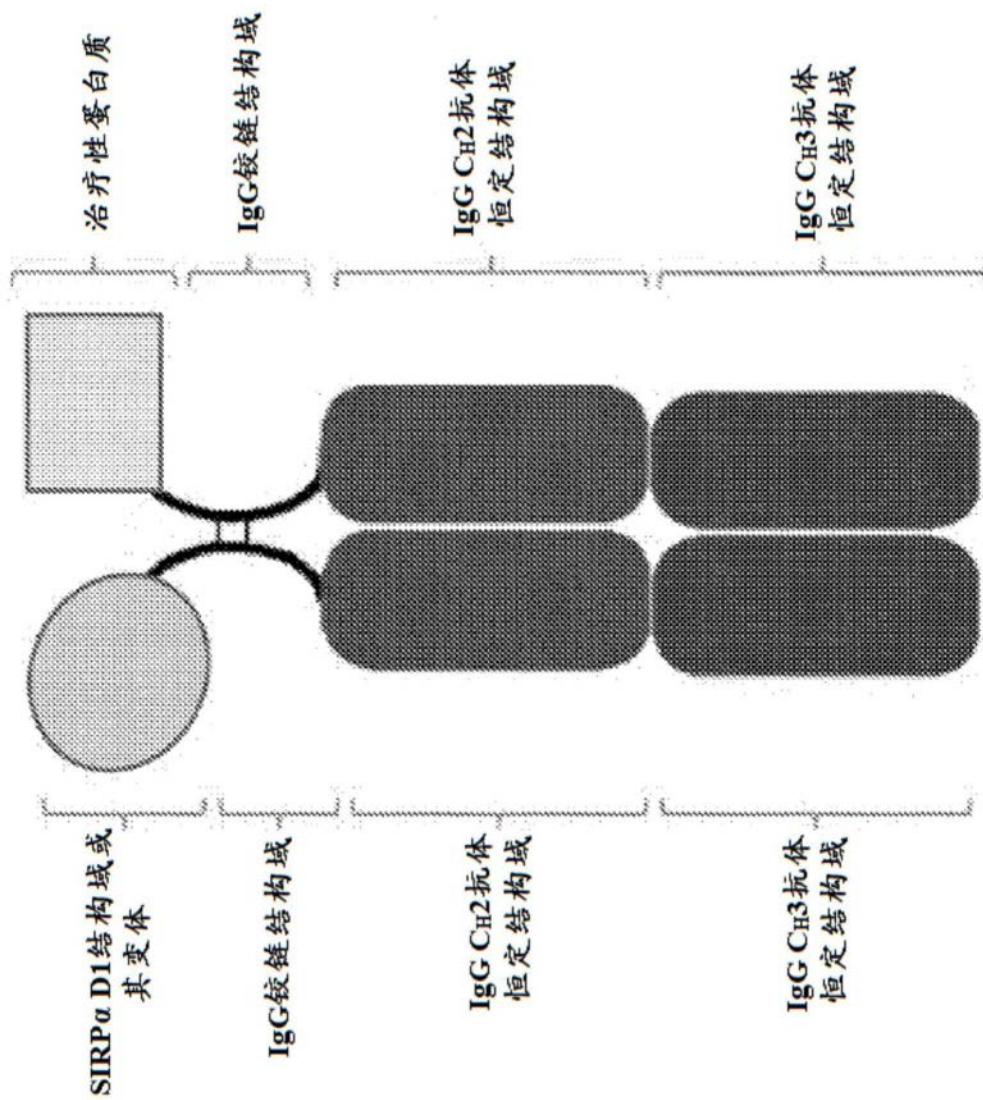


图3

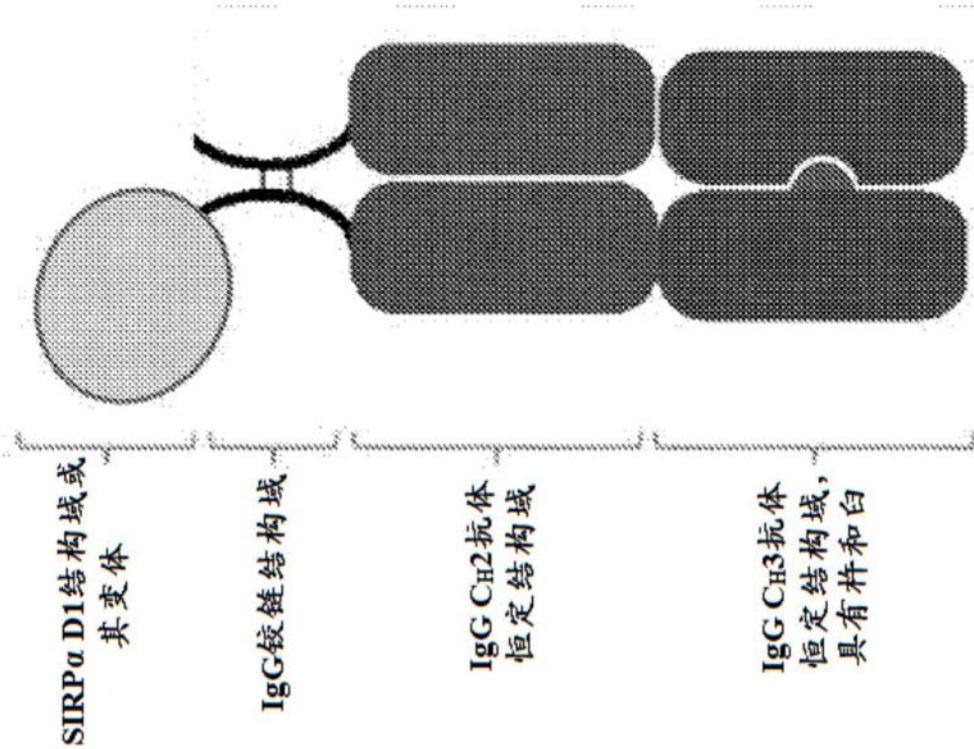


图4A

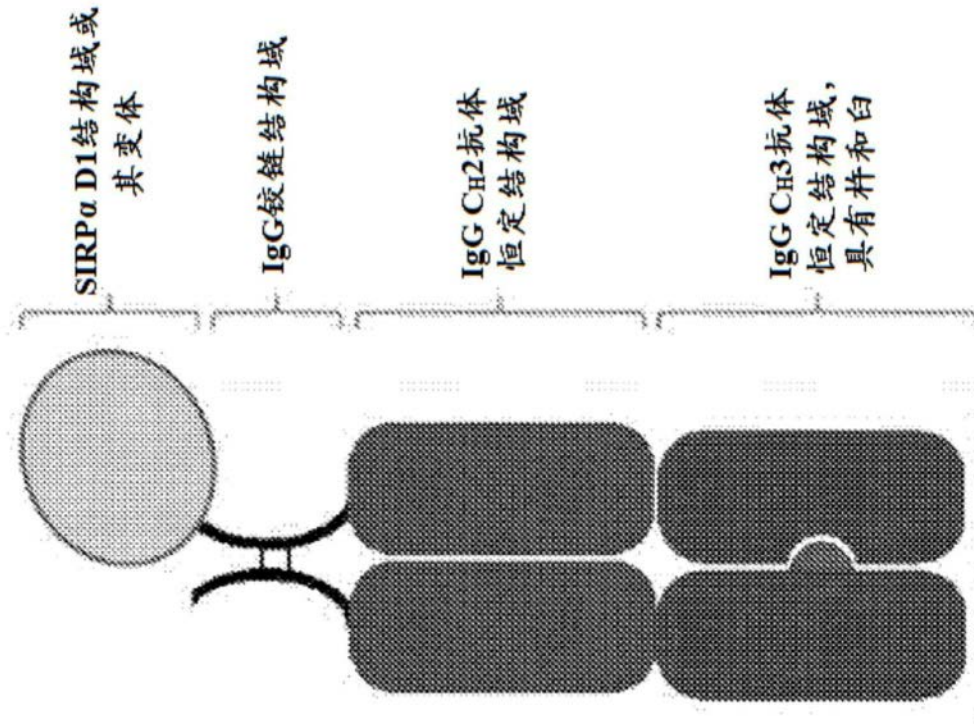


图4B

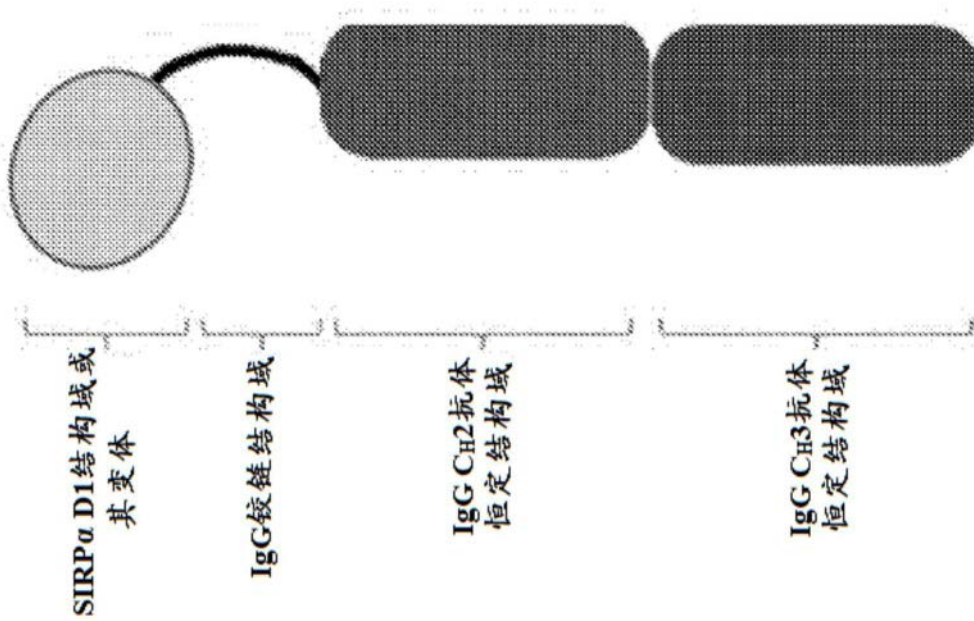


图5A

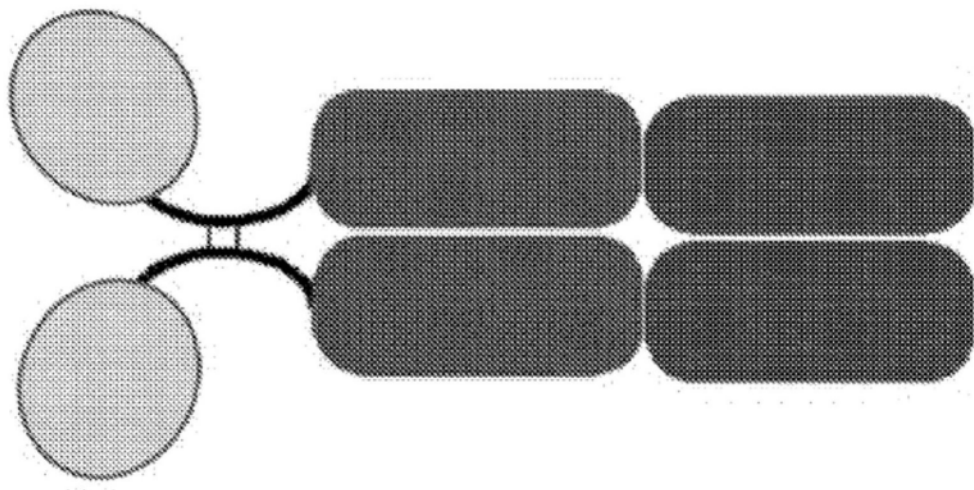


图5B

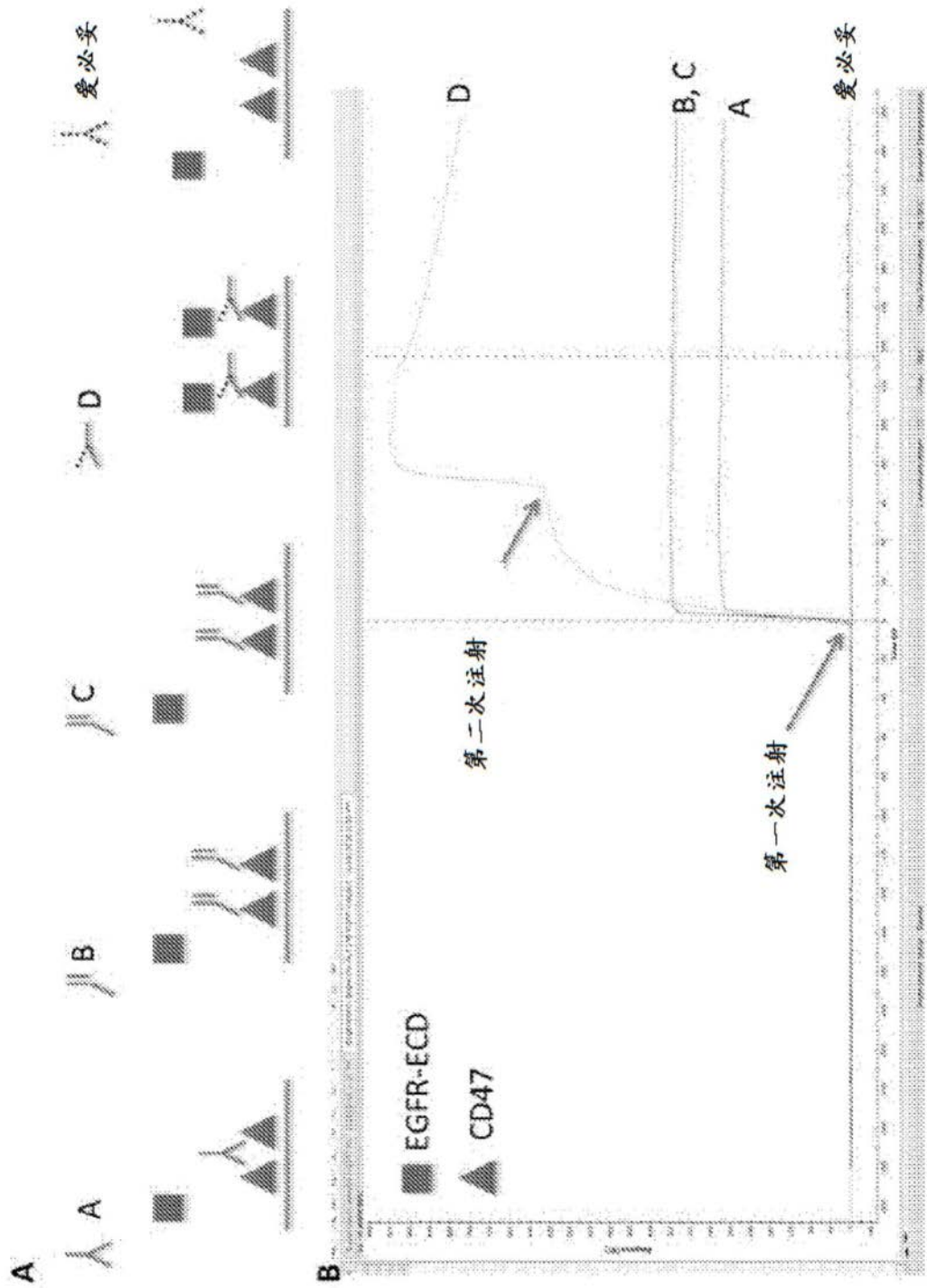


图6

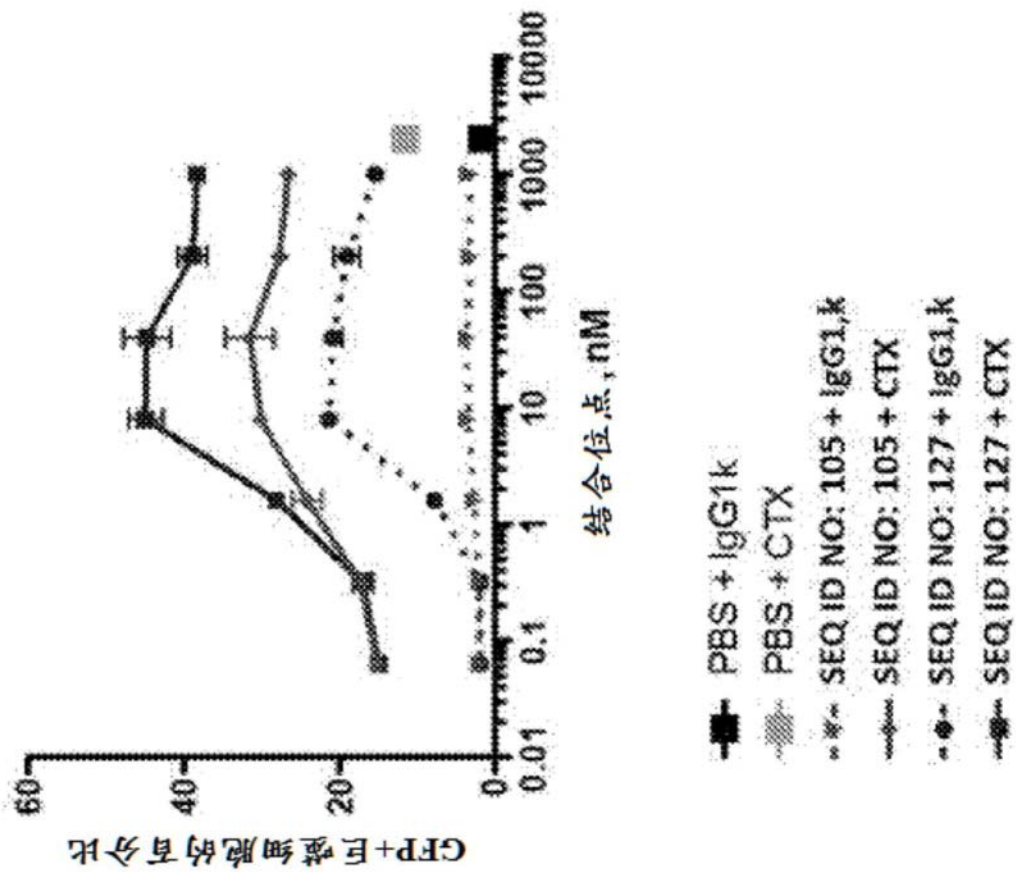


图7

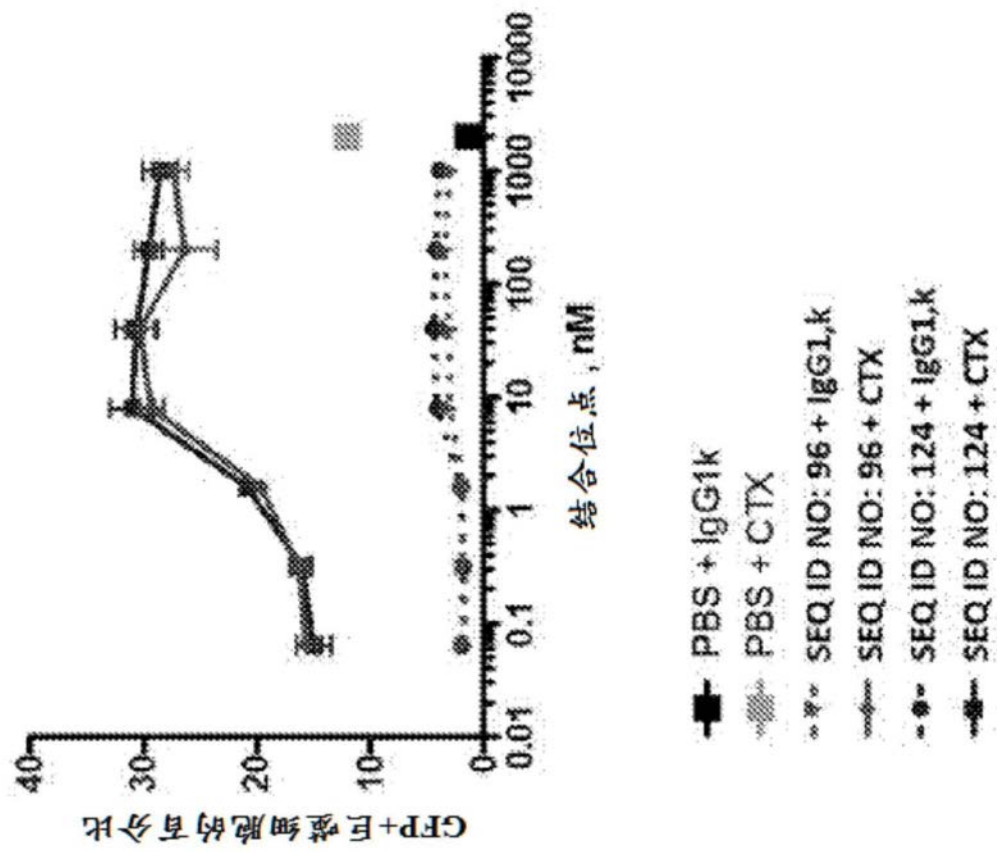


图8

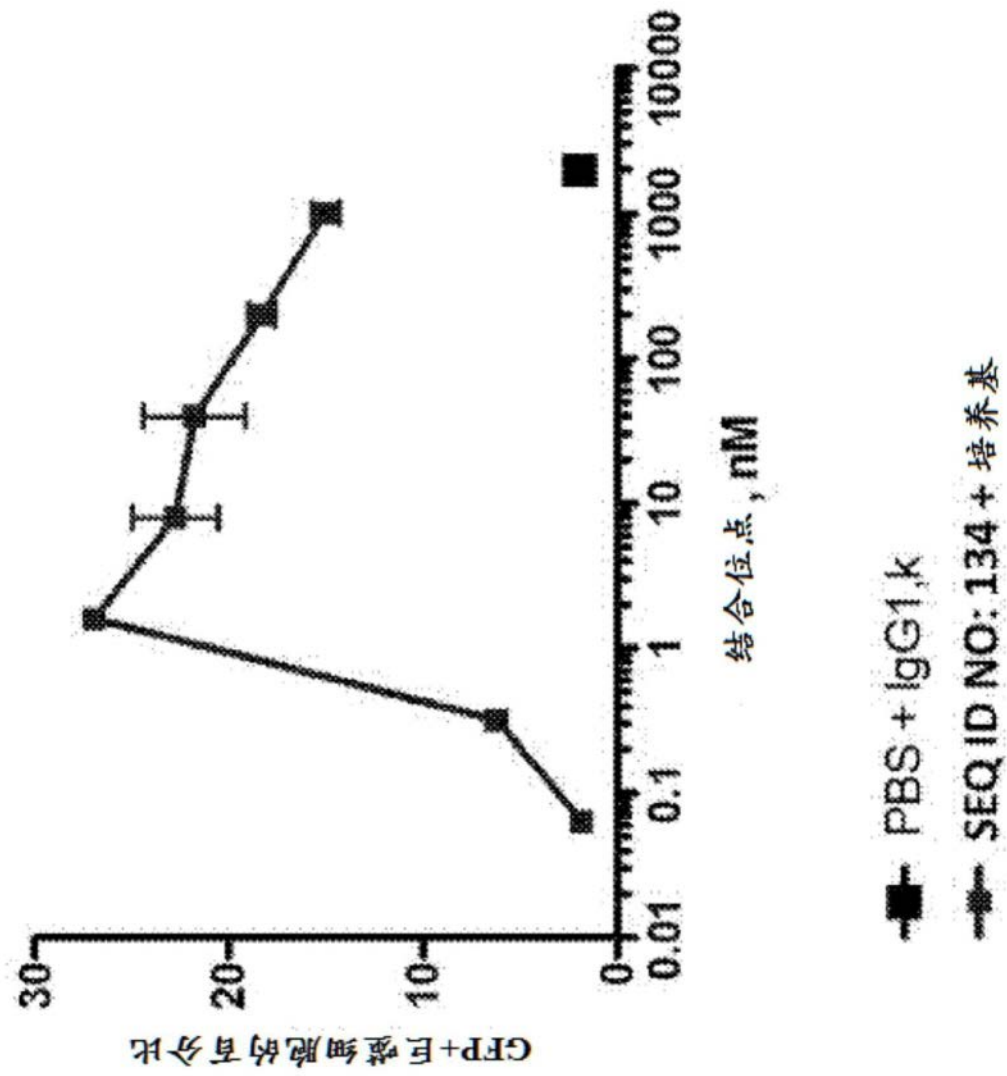


图9

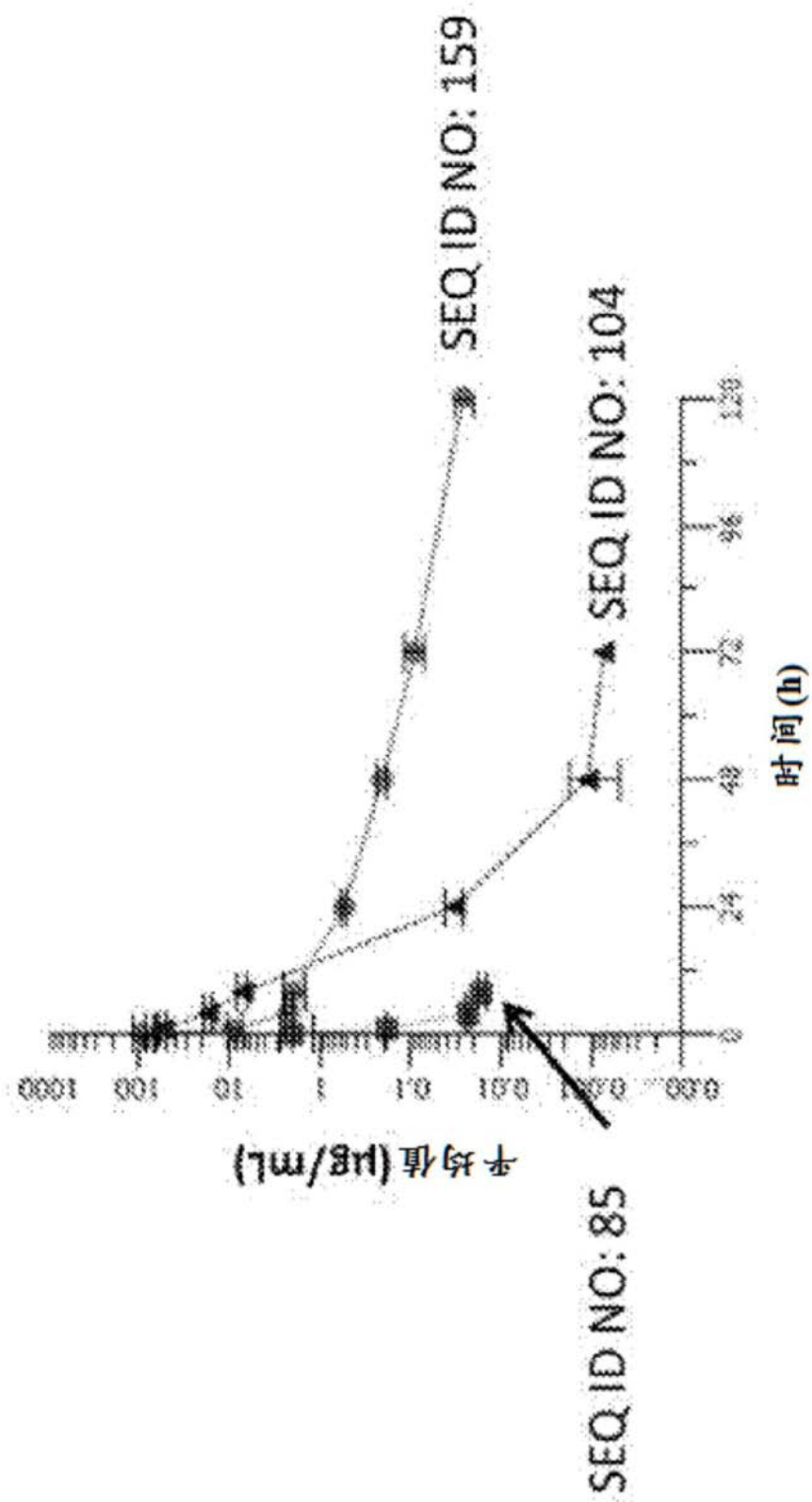


图10

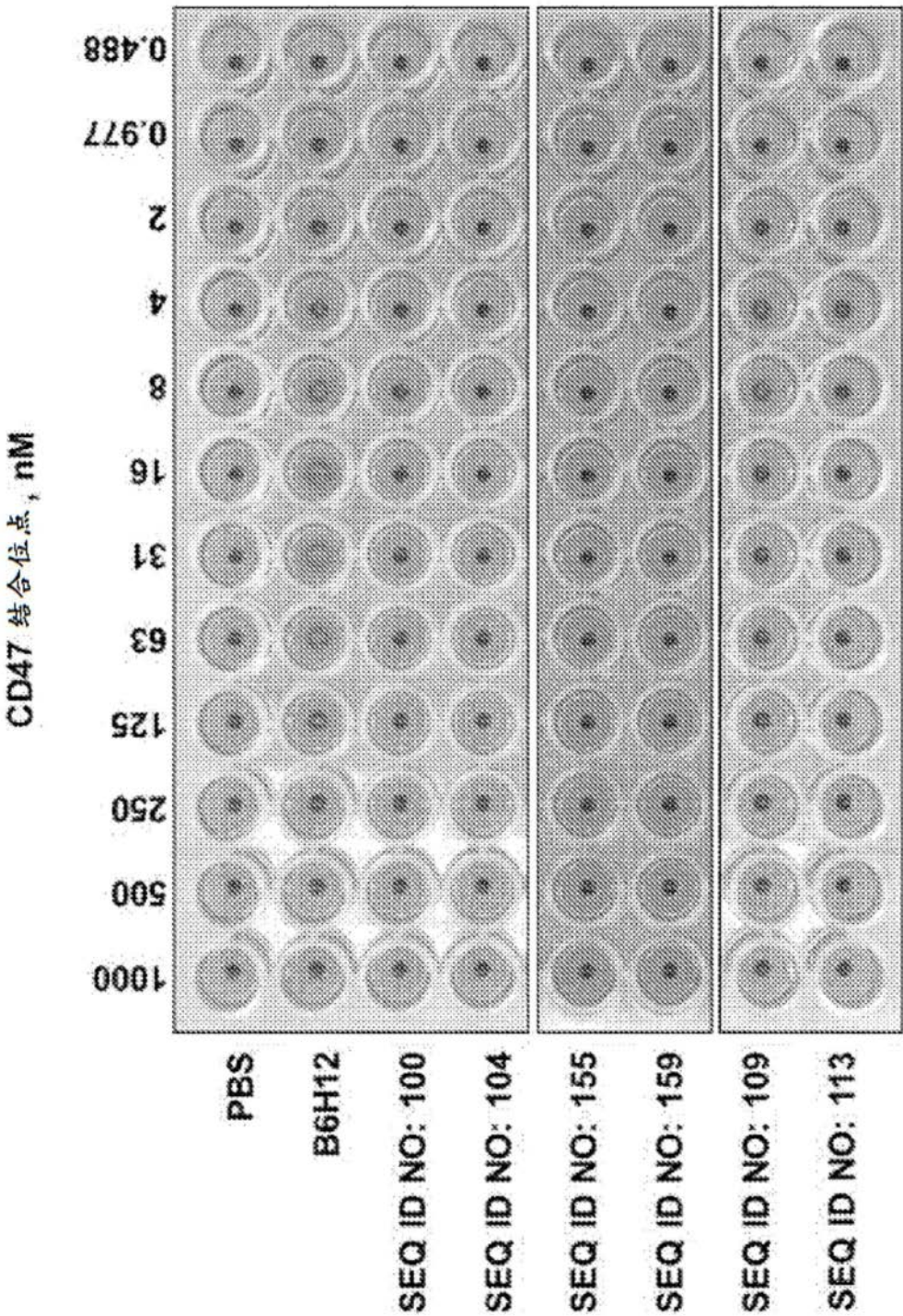


图11

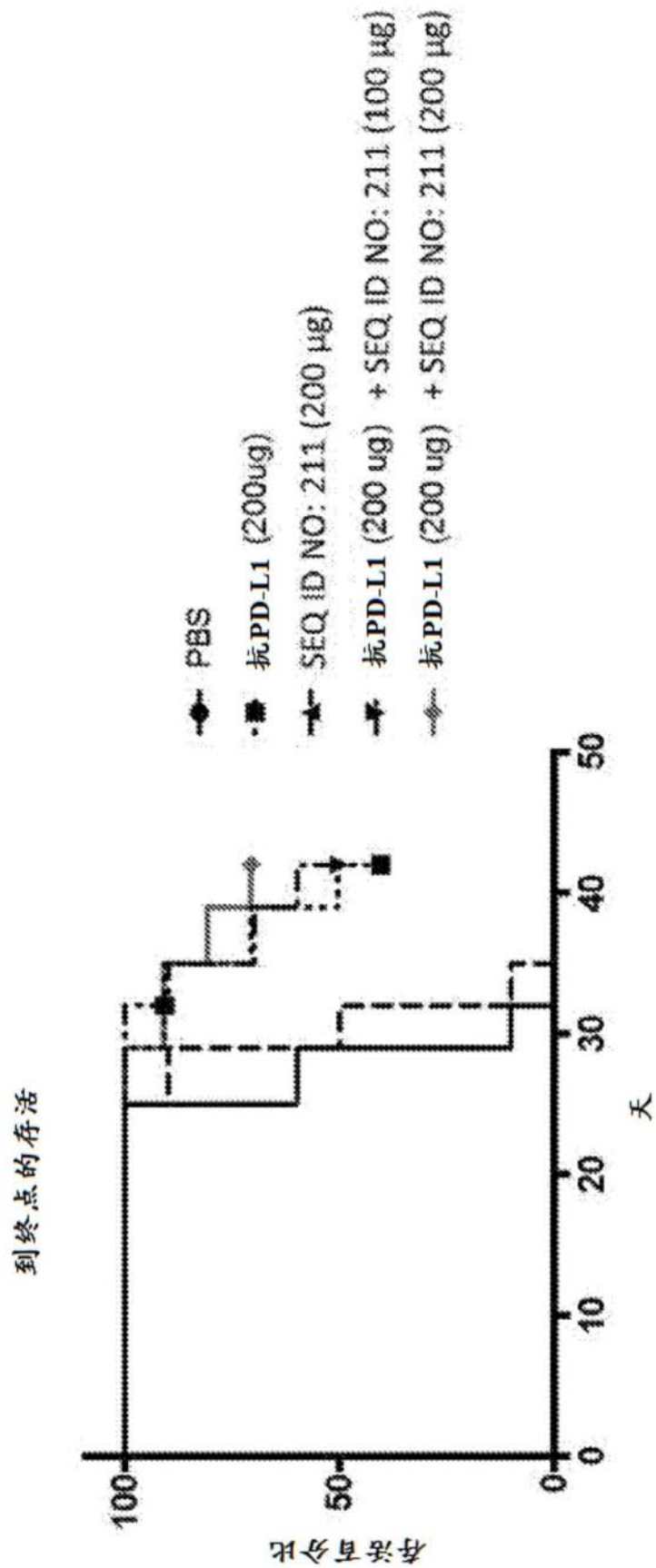


图12

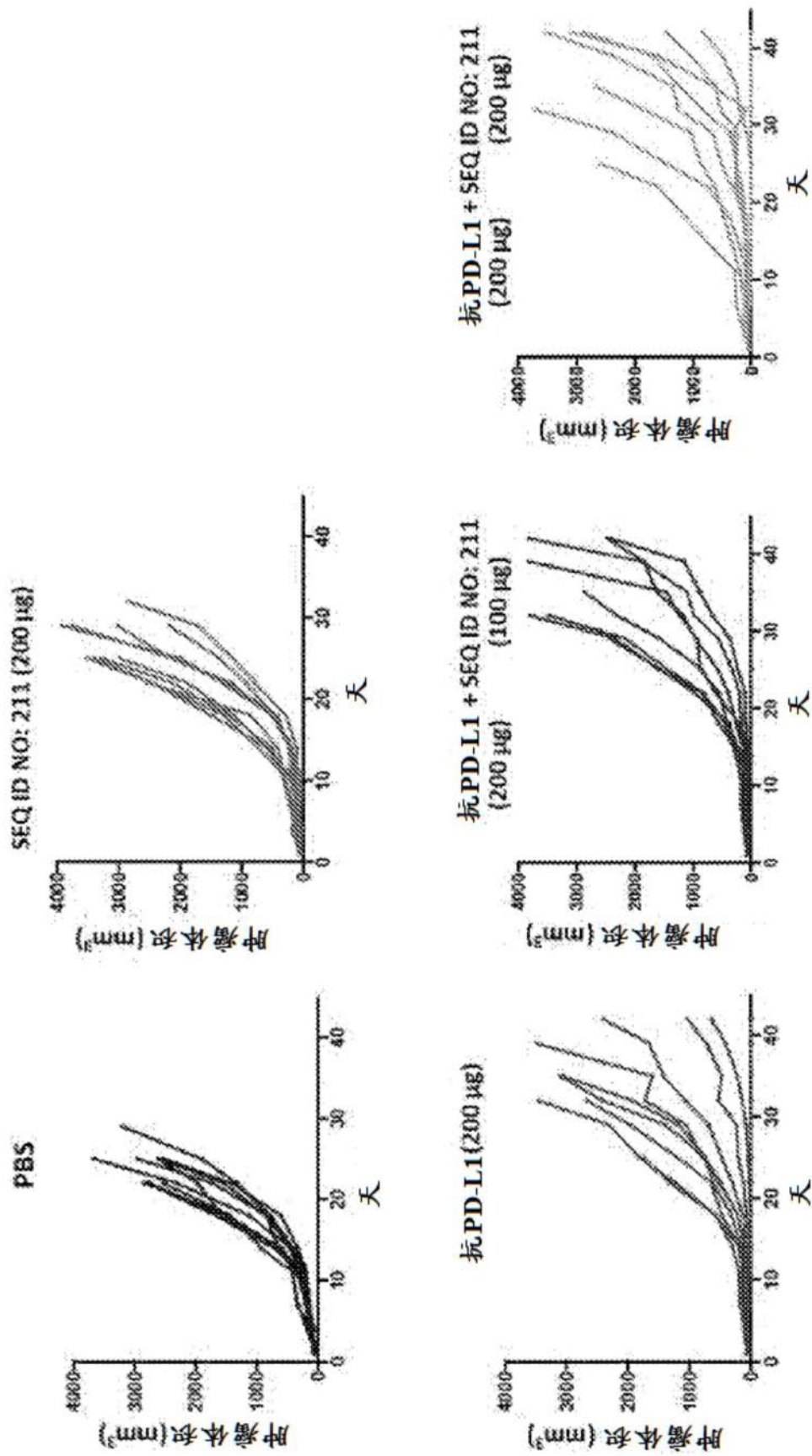


图13

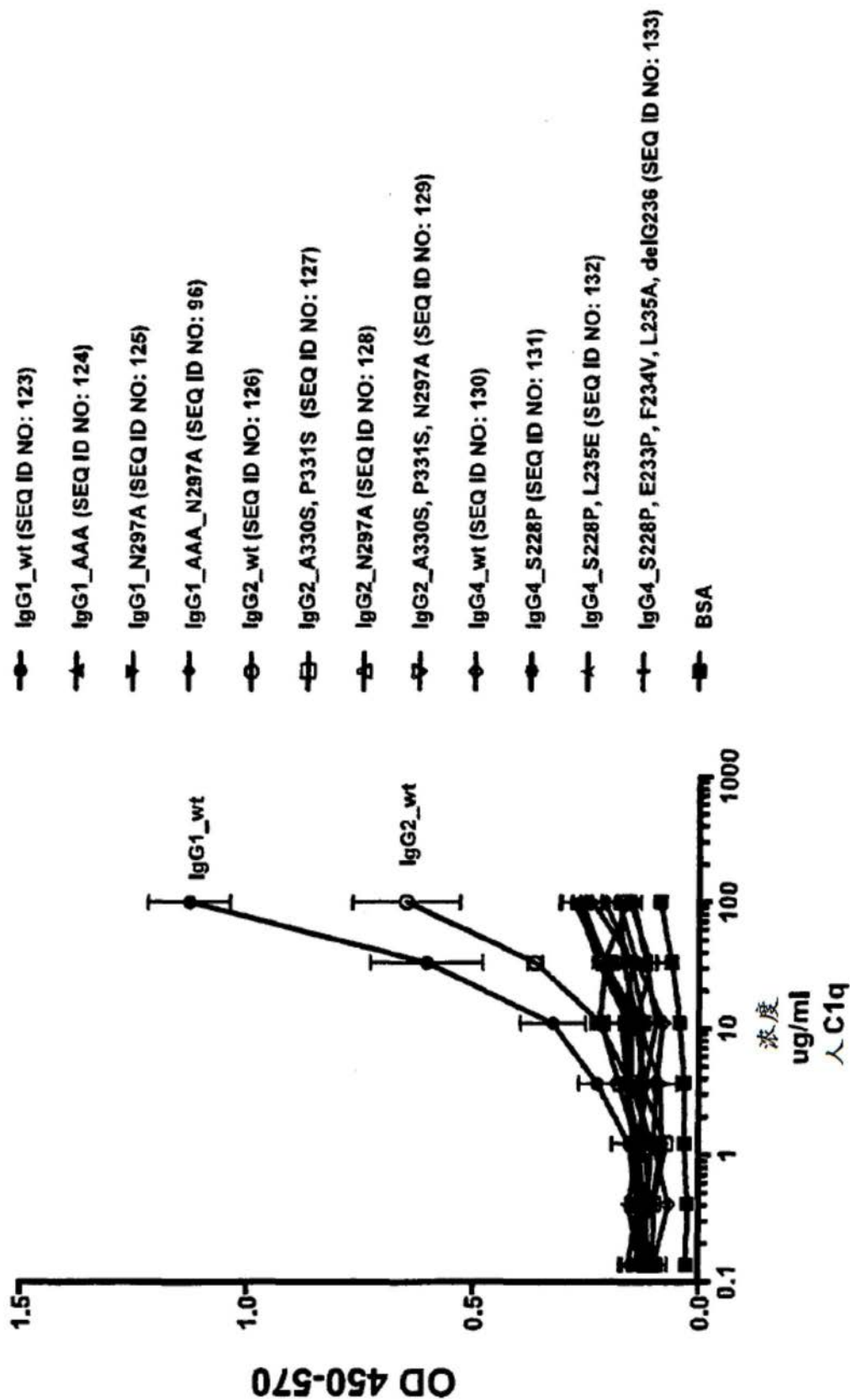


图14

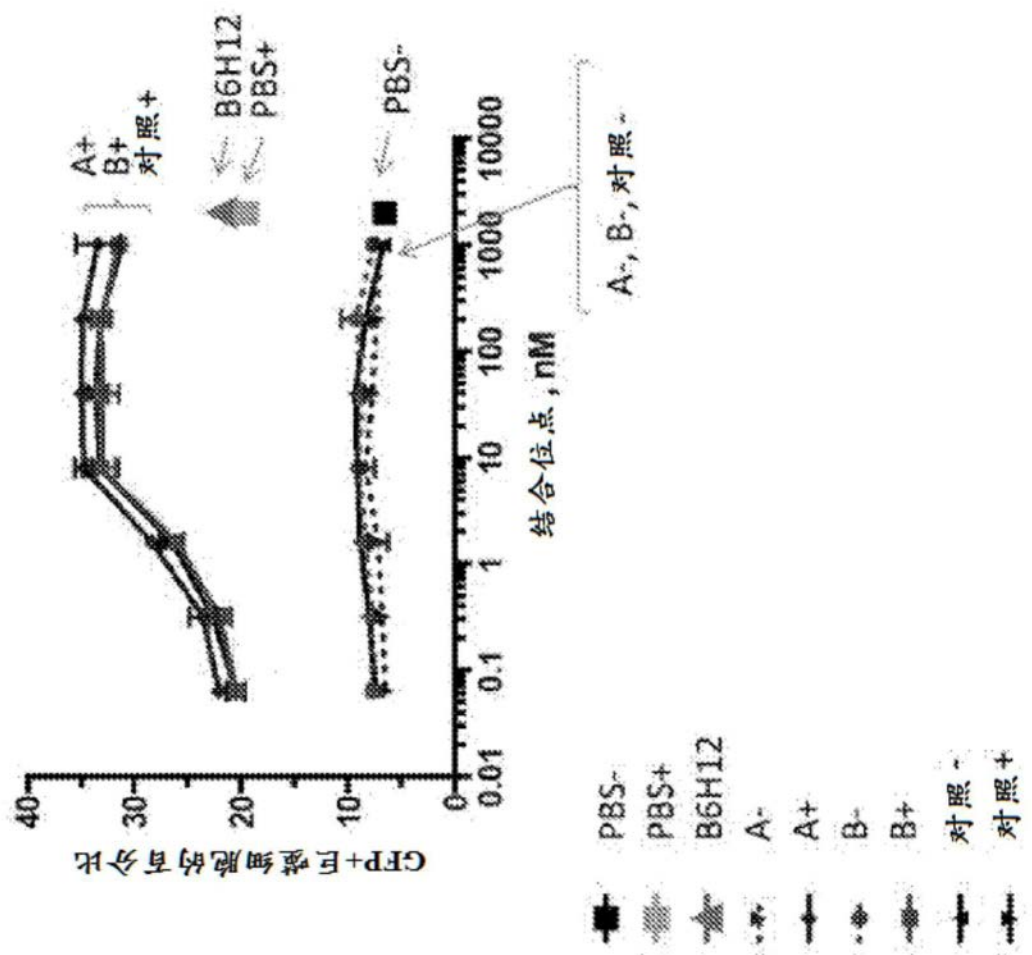


图15

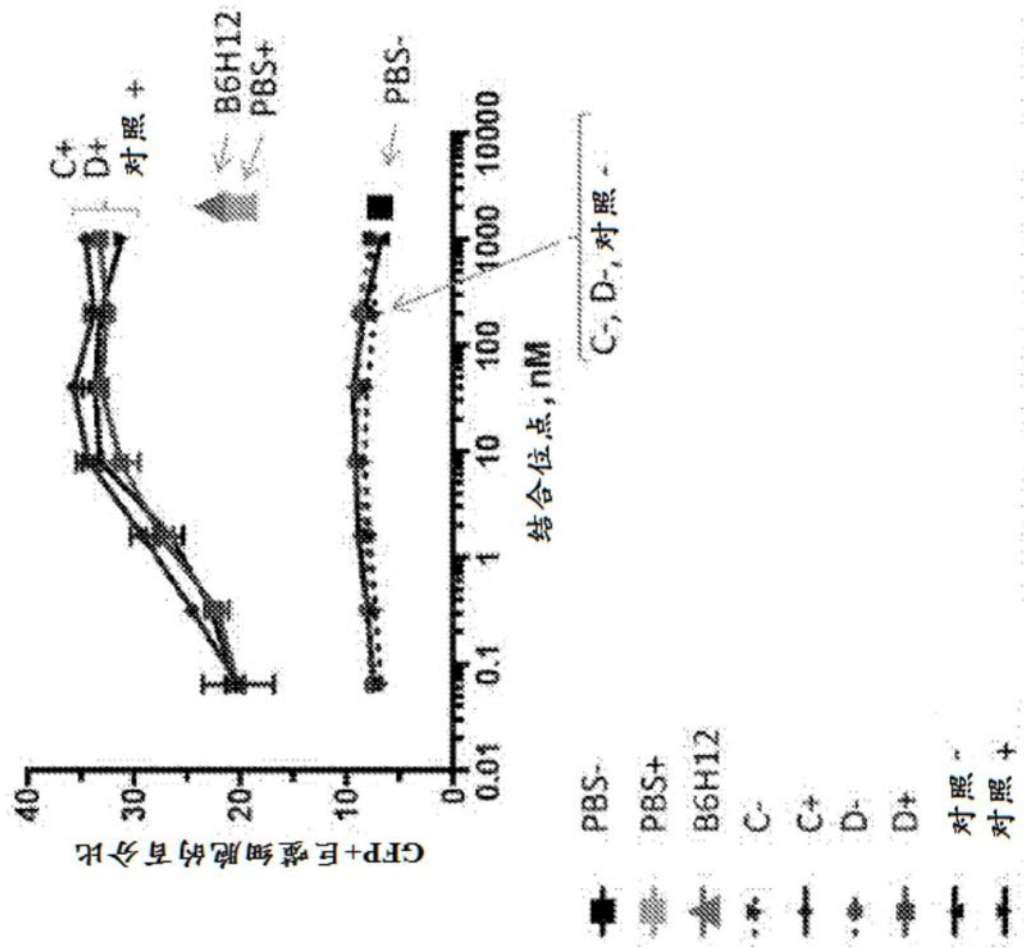


图16

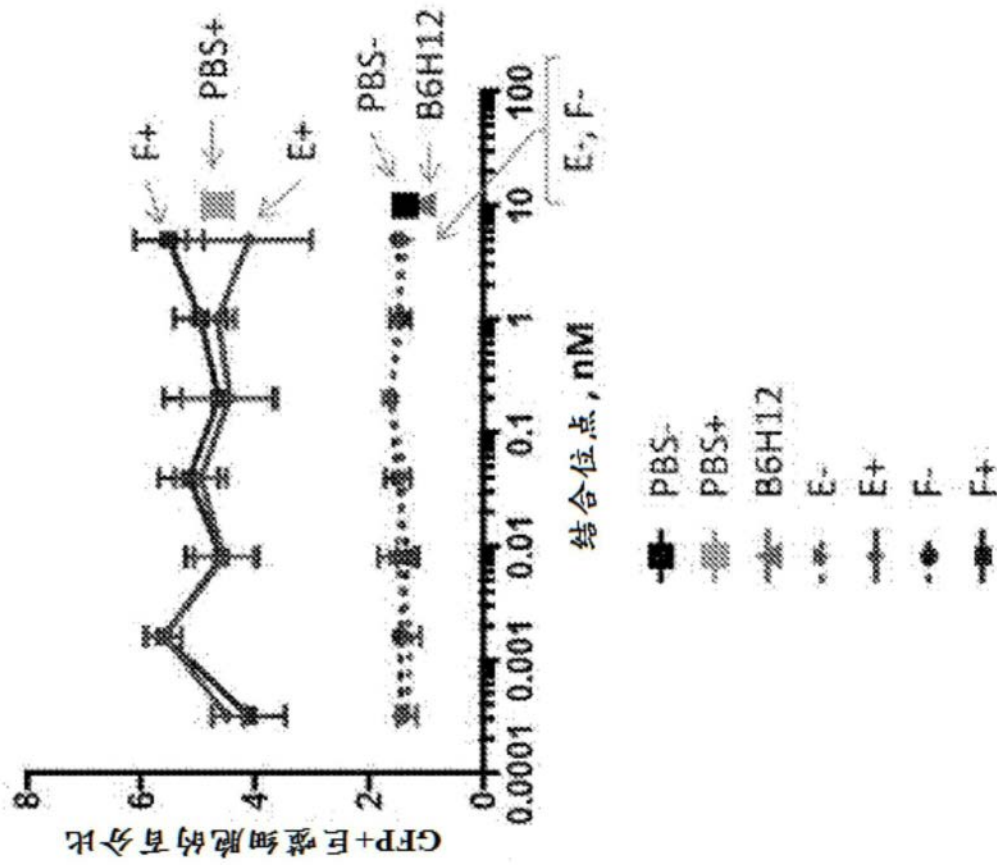


图17

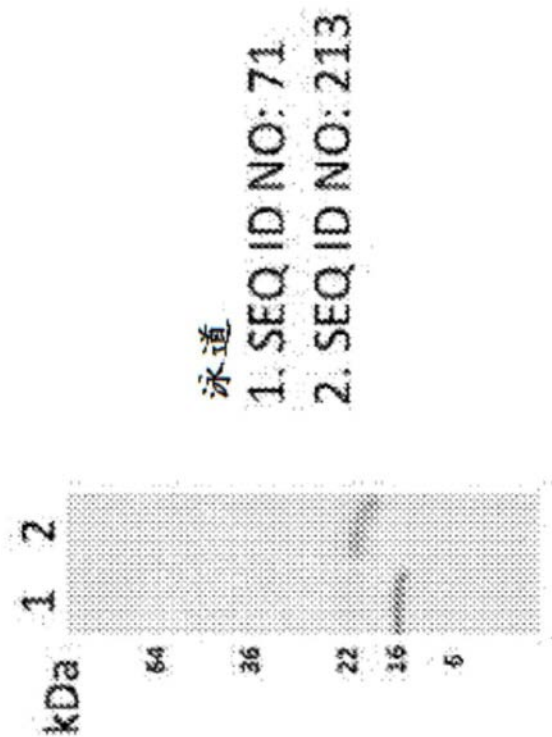


图18

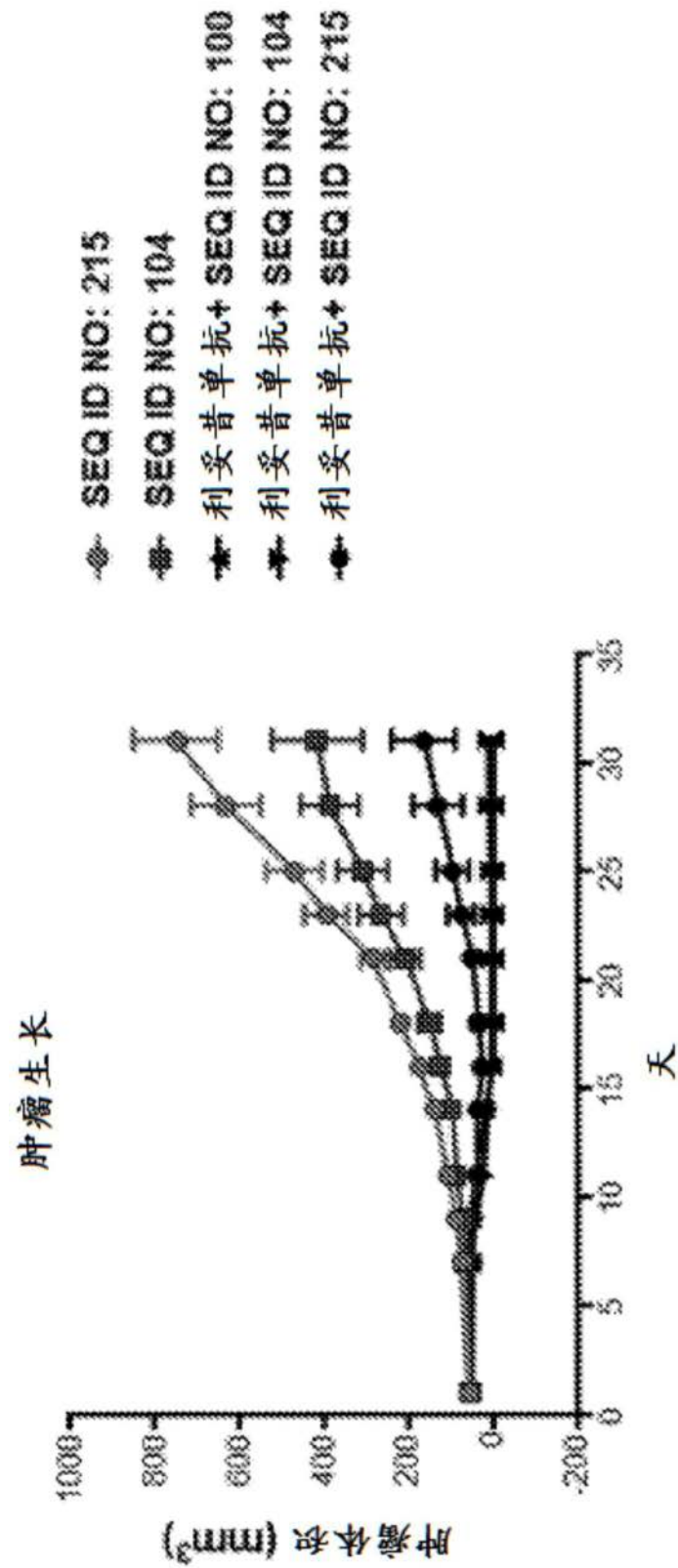


图19A

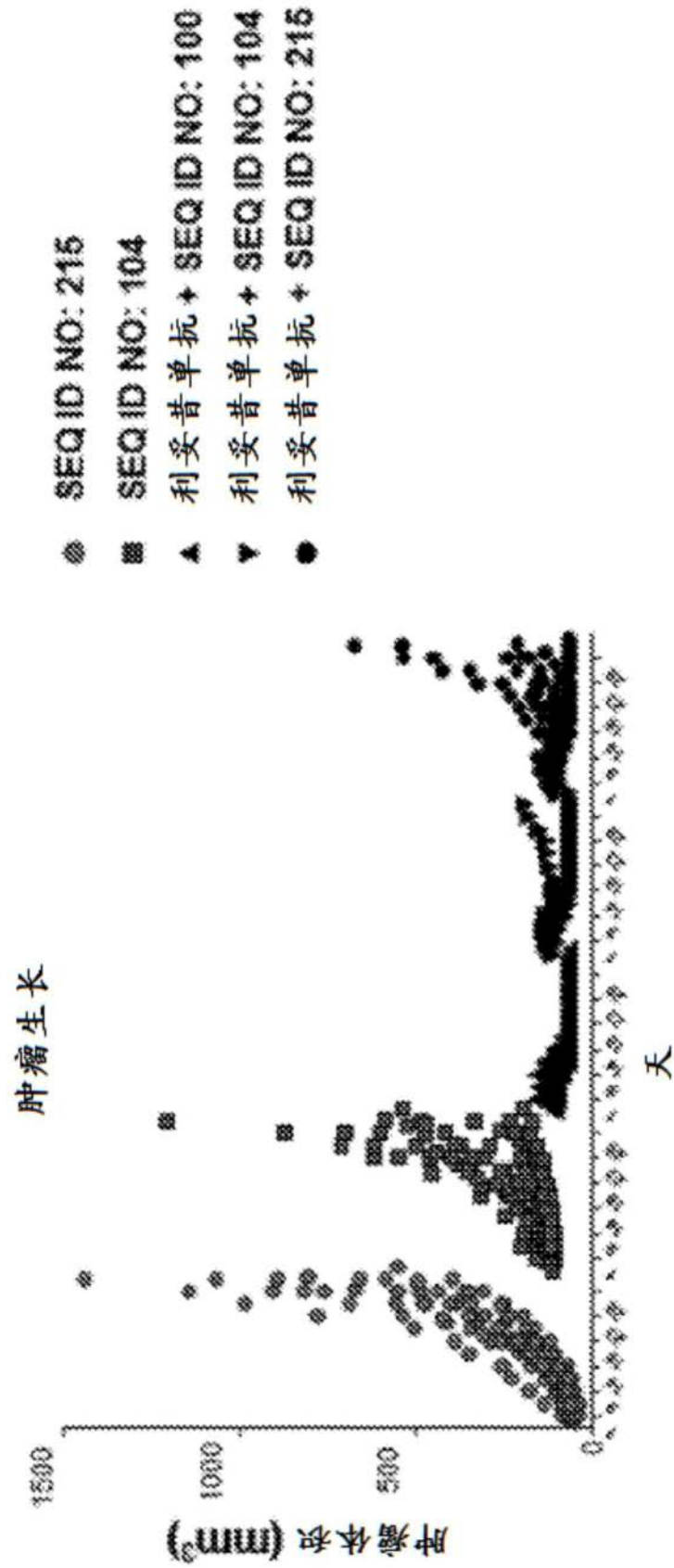


图19B

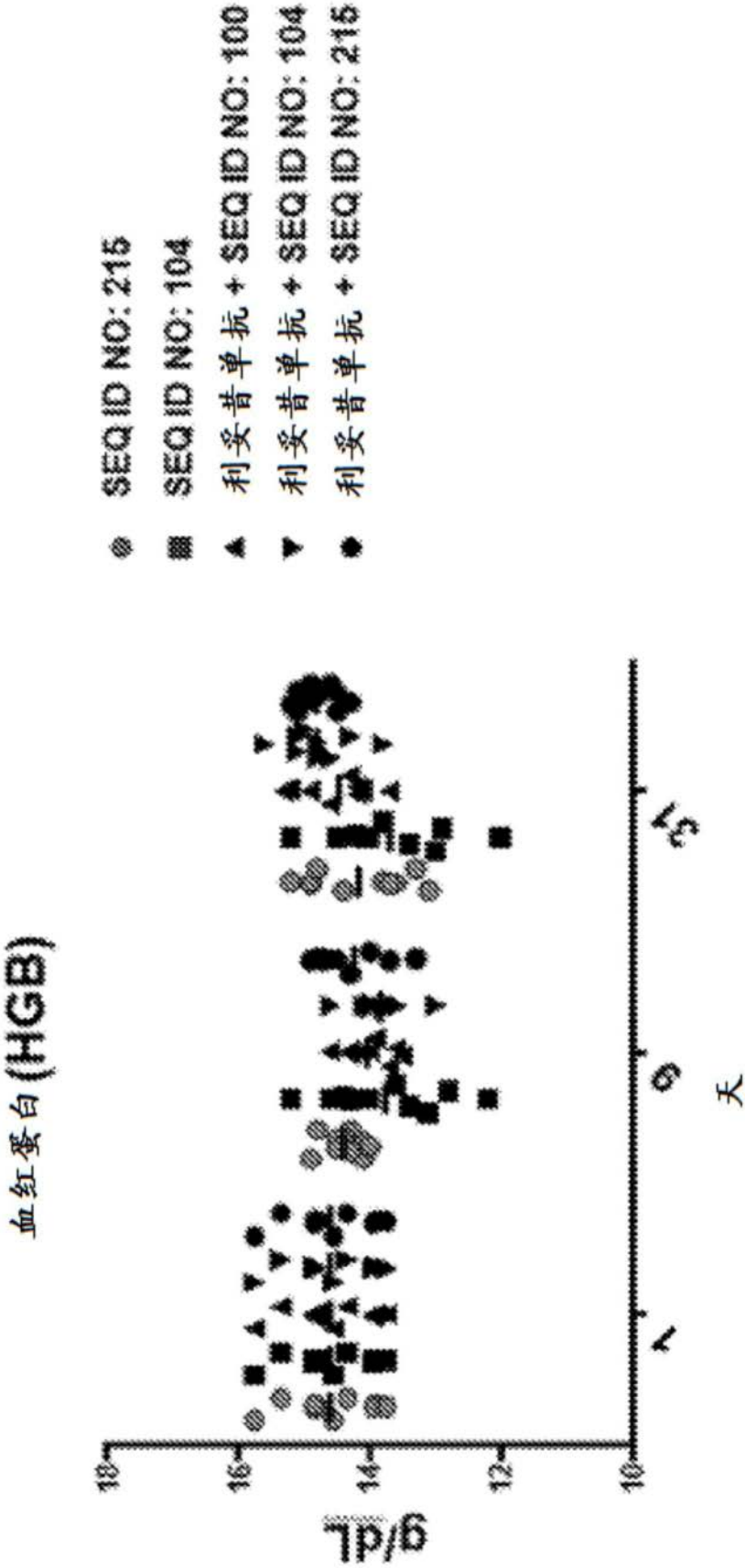


图19C

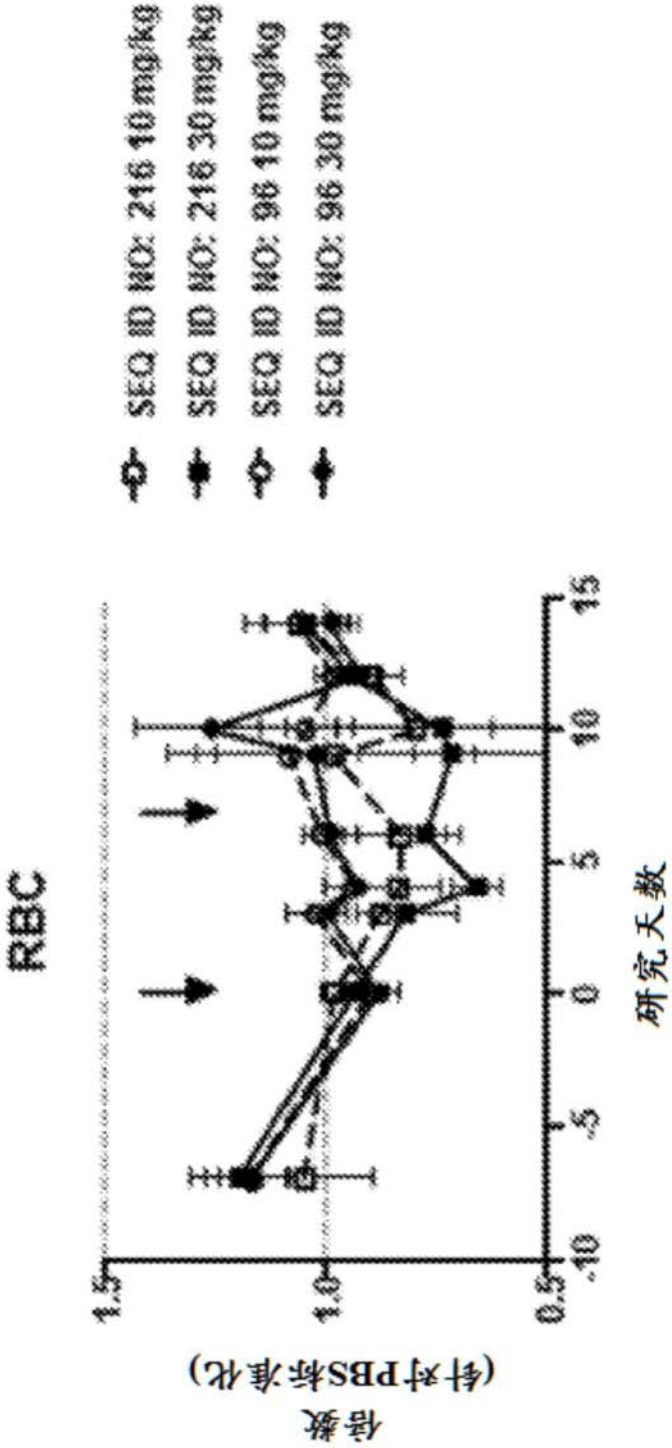


图20