



(10) 申请公布号 CN 114641488 A

(43) 申请公布日 2022.06.17

(21) 申请号 202080074694.7

P·J·比约克曼

(22) 申请日 2020.07.08

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

(30) 优先权数据

72003

62/871,393 2019.07.08 US

专利代理师 付文川

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2022.03.07

C07K 16/10 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 31/18 (2006.01)

PCT/US2020/041138 2020.07.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/007285 EN 2021.01.14

(71) 申请人 加州理工学院

地址 美国加利福尼亚州

申请人 洛克菲勒大学

(72) 发明人 S·A·西弗斯 J·凯夫

权利要求书5页 说明书89页

M·C·纽森茨威格

序列表108页 附图3页

(54) 发明名称

具有降低的多反应性的抗HIV疫苗抗体

(57) 摘要

本公开提供了新的广泛中和抗HIV抗体及其抗原结合片段。所公开的抗HIV抗体表现出改进的生物物理特性,例如,降低的多反应性、延长的半衰期,同时保持广泛且强力的中和活性。所公开的抗HIV bNAbs变体构成了用于治疗 and/或预防 HIV 感染的新治疗策略。

1. 一种分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其包含:

具有与SEQ ID NO:1至少75%同一性的重链氨基酸序列的重链,其中所述重链氨基酸序列包含在选自由S5、S21、G54、G55、V57、T68、T70、V73、S75、F79、S82、D85、V89、Y97和P112组成的组的一个或多个残基处的一个或多个重链取代;或

具有与SEQ ID NO:2至少75%同一性的轻链氨基酸序列的轻链,其中所述轻链氨基酸序列包含在选自由T5、S7、T10、S12、S14、T18、I20、S22、R24、Q27、S28、S30、R59、S61、S63、W65、D68、N70、S72、S74和S78组成的组的一个或多个残基处的一个或多个轻链取代,

其中残基编号以Kabat编号示出。

2. 如权利要求1所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其包含:

具有与SEQ ID NO:1至少75%同一性的重链多肽序列的重链,其中所述重链氨基酸序列包含在选自由S5、S21、G54、G55、V57、T68、T70、V73、S75、F79、S82、D85、V89、Y97和P112组成的组的一个或多个残基处的一个或多个重链取代;和

具有与SEQ ID NO:2至少75%同一性的轻链氨基酸序列的轻链,其中所述轻链氨基酸序列包含在选自由T5、S7、T10、S12、S14、T18、I20、S22、R24、Q27、S28、S30、R59、S61、S63、W65、D68、N70、S72、S74和S78组成的组的一个或多个残基处的一个或多个轻链取代。

3. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其中所述一个或多个重链取代包括:

S5D或S5E的取代,或残基S5处的Asp或Glu的保守性取代;

S21D或S21E的取代,或残基S21处的Asp或Glu的保守性取代;

G54W的取代,或残基G54处的Trp的保守性取代;

G55D或G55E的取代,或残基G55处的Asp或Glu的保守性取代;

V57D或V57E的取代,或残基V57处的Asp或Glu的保守性取代;

T68D或T68E的取代,或残基T68处的Asp或Glu的保守性取代;

T70D或T70E的取代,或残基T70处的Asp或Glu的保守性取代;

V73D或V73E的取代,或残基V73处的Asp或Glu的保守性取代;

S75D或S75E的取代,或残基S75处的Asp或Glu的保守性取代;

F79D、F79E、F79Y或F79H的取代,或残基F79处的Asp、Glu、Tyr或His的保守性取代;

S82D或S82E的取代,或S82残基处的Asp或Glu的保守性取代;

D85E的取代,或残基D85处的Asp的保守性取代;

V89D或V89E的取代,或残基V89处的Asp或Glu的保守性取代;

Y97D或Y97E的取代,或在残基Y97处的Asp或Glu的保守性取代;

P112D或P112E的取代,或残基P112处的Asp或Glu的保守性取代;或

以上的组合。

4. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其中所述一个或多个轻链取代包括:

T5D或T5E的取代,或残基T5处的Asp或Glu的保守性取代;

S7D或S7E的取代,或S7残基处的Asp或Glu的保守性取代;

T10D或T10E的取代,或残基T10处的Asp或Glu的保守性取代;

S12D或S12E的取代,或S12残基处的Asp或Glu的保守性取代;

S14D或S14E的取代,或S14残基处的Asp或Glu的保守性取代;
T18D或T18E的取代,或残基T18处的Asp或Glu的保守性取代;
I20D或I20E的取代,或残基I20处的Asp或Glu的保守性取代;
S22D或S22E的取代,或残基S22处的Asp或Glu的保守性取代;
R24D或R24E的取代,或残基R24处的Asp或Glu的保守性取代;
Q27D或Q27E的取代,或残基Q27处的Asp或Glu的保守性取代;
S28Y或S28H的取代,或残基S28处的Tyr或His的保守性取代;
S30D或S30E的取代,或S30残基处的Asp或Glu的保守性取代;
R59D或R59E的取代,或残基R59处的Asp或Glu的保守性取代;
S61D或S61E的取代,或S61残基处的Asp或Glu的保守性取代;
S63D或S63E的取代,或残基S63处的Asp或Glu的保守性取代;
W65D、W65E、W65Y或W65H的取代,或残基W65处的Asp、Glu、Tyr或His的保守性取代;
D68E的取代,或残基D68处的Asp的保守性取代;
N70D或N70E的取代,或残基N70处的Asp或Glu的保守性取代;
S72D或S72E的取代,或S72残基处的Asp或Glu的保守性取代;
S74D或S74E的取代,或S74残基处的Asp或Glu的保守性取代;
S78D或S78E的取代,或S78残基处的Asp或Glu的保守性取代;或
以上的组合。

5. 如权利要求4所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其中所述一个或多个重链取代进一步包括M428L和N434S的取代。

6. 如权利要求5所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其中所述轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:

Q27E、S28H和S30D;
Q27E、S28H、S30D和S74T;
Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S;
Q27E、S28Y和S30D;
Q27D和S28H;
S28Y;
T5D、T10D、S12D、S14D、I20D和S22D;或
S61D、S63D、W65D、N70D、S72D和S74D。

7. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分,其中:

(i) 所述重链氨基酸序列包含一个或多个包含G54W和T68D的重链取代;且

所述轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:

(a) Q27E、S28H、S30D和S74T;
(b) Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S;
(c) Q27E、S28Y和S30D;
(d) Q27D和S28H;或
(e) S28Y,或

(ii) 所述重链氨基酸序列包含一个或多个包含G54W的重链取代;且

所述轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代：

(f) Q27E、S28H和S30D；

(g) Q27E、S28Y和S30D；或

(h) Q27D和S28H。

8. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分，其中所述重链氨基酸序列包含SEQ ID NO:3-35的氨基酸序列。

9. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分，其中所述轻链氨基酸序列包含SEQ ID NO:2和36-80的氨基酸序列。

10. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分，其中所述分离的抗HIV抗体包含CDRH 1、CDRH 2、CDRH 3、CDRL 1、CDRL 2和CDRL 3，其包括在以下CDR序列集中示出的各序列：

SEQ ID NO:81、84、87、90、93和96；SEQ ID NO:81、84、87、99、93和96；SEQ ID NO:81、84、87、100、93和96；SEQ ID NO:81、84、87、101、93和96；或SEQ ID NO:81、84、87、102、93和96；(以Kabat编号示出)；

SEQ ID NO:82、85、88、91、94和97 (以IMGT编号示出)；或

SEQ ID NO:83、86、89、92、95和98 (以Chothia编号示出)。

11. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分，其中所述重链氨基酸序列和所述轻链氨基酸序列包含选自由以下组成的组的序列集中示出的各氨基酸序列：SEQ ID NO:3和36；3和38；3和39；4和2；4和38；4和39；4和41；以及34和37。

12. 如前述权利要求中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分，其中所述分离的抗HIV抗体是包含与第一抗原结合的第一抗原结合臂和与第二抗原结合的第二抗原结合臂的双特异性抗体，其中所述第一抗原和所述第二抗原不同，并且其中所述第一抗原结合臂包含如权利要求2至11中任一项所述的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列。

13. 如权利要求12所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分，其中所述第二抗原选自由以下组成的组：CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16)；CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1 (KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2 (KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3 (KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4 (KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3 (NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2 (NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1 (NCR1或NK-p46)、CD226 (DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子 (CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1 (SLAMF1)、CD48 (SLAMF2)、淋巴细胞抗原9 (LY9或SLAMF3)、CD244 (2B4或SLAMF4)、CD84 (SLAMF5)、SLAM家族成员6 (SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7 (SLAMF7或CRACC)、CD27 (TNFRSF7)、semaphorin 4D (SEMA4D或CD 100) 和CD 160 (NK1) 以及gp120的第二表位。

14. 一种分离的核酸，其包含编码如前述权利要求中任一项所述的抗HIV抗体或其抗原

结合部分的CDR、重链可变区或轻链可变区的序列。

15. 一种载体,其包含如权利要求14所述的核酸。

16. 一种培养的细胞,其包含如权利要求15所述的载体。

17. 一种制备抗HIV抗体或其片段的方法,其包括:

获得如权利要求16所述的培养的细胞;

在允许表达由所述载体编码的多肽和组装抗体或其片段的条件下,在培养基中培养所述细胞;和

从所述培养的细胞或细胞的培养基中纯化所述抗体或片段。

18. 一种药物组合物,其包含 (i) 至少一种如权利要求1至13中任一项所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分、如权利要求14所述的核酸或如权利要求15所述的载体;和 (ii) 药学上可接受的载体。

19. 如权利要求18所述的药物组合物,其进一步包含第二治疗剂。

20. 如权利要求19所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂包括抗病毒剂或一种或多种其他抗体。

21. 如权利要求20所述的药物组合物,其中所述一种或多种其他抗体包括第二抗HIV抗体或其抗原结合部分,或与第三抗原结合的第三抗体。

22. 如权利要求21所述的药物组合物,其中所述第二抗原选自由以下组成的组:CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1 (KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2 (KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3 (KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4 (KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3 (NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2 (NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1 (NCR1或NK-p46)、CD226 (DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子 (CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1 (SLAMF1)、CD48 (SLAMF2)、淋巴细胞抗原9 (LY9或SLAMF3)、CD244 (2B4或SLAMF4)、CD84 (SLAMF5)、SLAM家族成员6 (SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7 (SLAMF7或CRACC)、CD27 (TNFRSF7)、semaphorin 4D (SEMA4D或CD 100) 和CD 160 (NK1) 以及gp120的第二表位。

23. 如权利要求20所述的药物组合物,其中所述抗病毒剂选自由以下组成的组:非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入或融合抑制剂以及整合酶抑制剂。

24. 一种预防或治疗HIV感染或HIV相关疾病的方法,其包括:

确定需要此类预防或治疗的患者,和

向患者施用第一治疗剂,所述第一治疗剂包含治疗有效量的至少一种如权利要求1至13中任一项所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分。

25. 如权利要求24所述的方法,其进一步包括施用第二治疗剂。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述第二治疗剂包括抗病毒剂或一种或多种其他抗体。

27. 如权利要求26的方法,其中所述一种或多种其他抗体包括第二抗HIV抗体或其抗原结合部分,或与第三抗原结合的第三抗体。

28. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述第二抗原选自由以下组成的组:CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1 (KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2 (KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3 (KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4 (KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3 (NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2 (NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1 (NCR1或NK-p46)、CD226 (DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子 (CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1 (SLAMF1)、CD48 (SLAMF2)、淋巴细胞抗原9 (LY9或SLAMF3)、CD244 (2B4或SLAMF4)、CD84 (SLAMF5)、SLAM家族成员6 (SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7 (SLAMF7或CRACC)、CD27 (TNFRSF7)、semaphorin 4D (SEMA4D或CD 100) 和CD 160 (NK1) 以及gp120的第二表位。

29. 一种试剂盒,其包含药学上有效量的至少一种如权利要求1至13中任一项所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分的药学上可接受的剂量单位。

具有降低的多反应性的抗HIV疫苗抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119(e) 要求在2019年7月8日提交的美国临时专利申请号62/871,393的优先权。上述申请通过引用以其全文并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 授予的P01AI100148和R01AI29784的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定权利。

技术领域

[0005] 本发明涉及针对人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, “HIV”) 的广泛且强力的抗体。

背景技术

[0006] HIV会导致获得性免疫缺陷综合征 (AIDS), 这是一种人类病况, 其临床特征包括消瘦综合征 (wasting syndrome)、中枢神经系统退化和严重的免疫抑制, 导致危及生命的机会性感染和恶性肿瘤。自1981年被发现以来, 1型HIV (HIV-1) 已导致全球至少2500万人死亡。据预测, 即使HIV感染以每年2.5%下降, 未来20年仍将有2-6000万人受到感染。需要用于治疗或抑制HIV感染的治疗剂和方法。

[0007] 正在开发针对HIV的广泛中和抗体 (broadly neutralizing antibody, bNAbs) 作为治疗和/或预防HIV感染的潜在疗法。多种bNAbs已从人类供体中分离出并被特征化。对于其中一些bNAbs, 已经进行了修饰的工程化以提高它们的中和广度 (neutralization breadth) 和/或效力。一种这样的工程化bNAbs是具有重链突变G54W的NIH45-46 (NIH45-46 G54W)。尽管NIH45-46 G54W具有所需的中和特性, 但其具有的生物物理特性例如多反应性 (polyreactivity)/非特异性结合、体内半衰期短和聚集倾向阻碍了其作为人类治疗剂的开发。尽管有多种已知的方法可以改善抗体的生物物理特性, 但在不牺牲抗体的大部分中和活性下改善这些特性是困难的。

发明内容

[0008] 在一个方面, 本公开提供了新的分离的广泛中和抗HIV抗体或其抗原结合部分, 其具有改进的生物物理特性, 例如降低的多反应性。分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分包含: 具有与SEQ ID NO:1至少75% (例如, 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高) 同一性的重链氨基酸序列的重链, 其中重链氨基酸序列包含在选自S5、S21、G54、G55、V57、T68、T70、V73、S75、F79、S82、D85、V89、Y97和P112组成的组的一个或多个残基处的一个或多个重链取代; 或具有与SEQ ID NO:2至少75% (例如, 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高) 同一性的轻链氨基酸序列的轻链, 其中轻链氨基酸序列包含在选自T5、S7、T10、S12、S14、T18、I20、S22、R24、Q27、S28、S30、R59、S61、S63、W65、D68、N70、S72、S74和S78组成的组的一个或多个残基处的一个或多个轻链取代, 其中残基编号以

Kabat编号示出。

[0009] 在一些实施方案中,分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分包含:具有与SEQ ID NO:1至少75% (例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高) 同一性的重链多肽序列的重链,其中重链氨基酸序列包含在选自S5、S21、G54、G55、V57、T68、T70、V73、S75、F79、S82、D85、V89、Y97和P112组成的组的一个或多个残基处的一个或多个重链取代;和具有与SEQ ID NO:2至少75% (例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高) 同一性的轻链氨基酸序列的轻链,其中轻链氨基酸序列包含在选自T5、S7、T10、S12、S14、T18、I20、S22、R24、Q27、S28、S30、R59、S61、S63、W65、D68、N70、S72、S74和S78组成的组的一个或多个残基处的一个或多个轻链取代。

[0010] 在一些实施方案中,一个或多个重链取代包括:S5D或S5E的取代,或残基S5处的Asp或Glu的保守性取代;S21D或S21E的取代,或残基S21处的Asp或Glu的保守性取代;G54W的取代或残基G54处的Trp的保守性取代;G55D或G55E的取代,或残基G55处的Asp或Glu的保守性取代;V57D或V57E的取代,或残基V57处的Asp或Glu的保守性取代;T68D或T68E的取代,或残基T68处的Asp或Glu的保守性取代;T70D或T70E的取代,或残基T70处的Asp或Glu的保守性取代;V73D或V73E的取代,或残基V73处的Asp或Glu的保守性取代;S75D或S75E的取代,或残基S75处的Asp或Glu的保守性取代;F79D、F79E、F79Y或F79H的取代,或残基F79处的Asp、Glu、Tyr或His的保守性取代;S82D或S82E的取代,或S82残基处的Asp或Glu的保守性取代;D85E的取代,或残基D85处的Asp的保守性取代;V89D或V89E的取代,或残基V89处的Asp或Glu的保守性取代;Y97D或Y97E的取代,或在残基Y97处的Asp或Glu的保守性取代;P112D或P112E的取代,或残基P112处的Asp或Glu的保守性取代;或以上的组合。

[0011] 在一些实施方案中,一个或多个轻链取代包括:T5D或T5E的取代,或残基T5处的Asp或Glu的保守性取代;S7D或S7E的取代,或S7残基处的Asp或Glu的保守性取代;T10D或T10E的取代,或残基T10处的Asp或Glu的保守性取代;S12D或S12E的取代,或S12残基处的Asp或Glu的保守性取代;S14D或S14E的取代,或S14残基处的Asp或Glu的保守性取代;T18D或T18E的取代,或残基T18处的Asp或Glu的保守性取代;I20D或I20E的取代,或残基I20处的Asp或Glu的保守性取代;S22D或S22E的取代,或残基S22处的Asp或Glu的保守性取代;R24D或R24E的取代,或残基R24处的Asp或Glu的保守性取代;Q27D或Q27E的取代,或残基Q27处的Asp或Glu的保守性取代;S28Y或S28H的取代,或残基S28处的Tyr或His的保守性取代;S30D或S30E的取代,或S30残基处的Asp或Glu的保守性取代;R59D或R59E的取代,或残基R59处的Asp或Glu的保守性取代;S61D或S61E的取代,或S61残基处的Asp或Glu的保守性取代;S63D或S63E的取代,或残基S63处的Asp或Glu的保守性取代;W65D、W65E、W65Y或W65H的取代,或残基W65处的Asp、Glu、Tyr或His的保守性取代;D68E的取代,或残基D68处的Asp的保守性取代;N70D或N70E的取代,或残基N70处的Asp或Glu的保守性取代;S72D或S72E的取代,或S72残基处的Asp或Glu的保守性取代;S74D或S74E的取代,或S74残基处的Asp或Glu的保守性取代;S78D或S78E的取代,或S78残基处的Asp或Glu的保守性取代;或以上的组合。

[0012] 在一些实施方案中,一个或多个重链取代进一步包括M428L和N434S的取代。

[0013] 在一些实施方案中,轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:(i) Q27E、S28H和S30D;(ii) Q27E、S28H、S30D和S74T;(iii) Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S;(iv) Q27E、S28Y和S30D;(v) Q27D和S28H;(vi) S28Y;(vii) T5D、T10D、S12D、S14D、I20D和

S22D;或(viii)S61D、S63D、W65D、N70D、S72D和S74D。

[0014] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含一个或多个包含G54W和T68D的重链取代,并且轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:(a)Q27E、S28H、S30D和S74T;(b)Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S;(c)Q27E、S28Y和S30D;(d)Q27D和S28H;或(e)S28Y。

[0015] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含一个或多个包含G54W的重链取代;并且轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:(a)Q27E、S28H和S30D;(b)Q27E、S28Y和S30D;或(c)Q27D和S28H。

[0016] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含SEQ ID NO:3-35的氨基酸序列。在一些实施方案中,轻链氨基酸序列包含SEQ ID NO:2和36-80的氨基酸序列。

[0017] 在一些实施方案中,分离的抗HIV抗体包含CDRH 1、CDRH 2、CDRH 3、CDRL 1、CDRL 2和CDRL 3,其包括在以下CDR序列集(sequence set)中示出的各序列:SEQ ID NO:81、84、87、90、93和96;SEQ ID NO:81、84、87、99、93和96;SEQ ID NO:81、84、87、100、93和96;SEQ ID NO:81、84、87、101、93和96;或SEQ ID NO:81、84、87、102、93和96;(以Kabat编号示出);SEQ ID NO:82、85、88、91、94和97(以IMGT编号示出);或SEQ ID NO:83、86、89、92、95和98(以Chothia编号示出)。

[0018] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列包含选自以下组成的组的序列集中示出的各氨基酸序列:SEQ ID NO:3和36;3和38;3和39;4和2;4和38;4和39;4和41;以及34和37。

[0019] 在一些实施方案中,分离的抗HIV抗体是包含与第一抗原(first antigen)结合的第一抗原结合臂(first antigen binding arm)和与第二抗原(second antigen)结合的第二抗原结合臂(second antigen binding arm)的双特异性抗体(bispecific antibody),其中第一抗原和第二抗原不同,并且其中第一抗原结合臂包含如上所述的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列。在一些实施方案中,第二抗原选自以下组成的组:CD3、Fc γ RI(CD64)、Fc γ RII(CD32)、Fc γ RIII(CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor,three Ig domains and long cytoplasmic tail 1,KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor,three Ig domains and long cytoplasmic tail 1,KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor,two Ig domains and long cytoplasmic tail 1,KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor,two Ig domains and long cytoplasmic tail 2,KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor,two Ig domains and long cytoplasmic tail 3,KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1(killer cell lectin like receptor C1,KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2(killer cell lectin like receptor C2,KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3(killer cell lectin like receptor C3,KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4(killer cell lectin like receptor C4,KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1(killer cell lectin like receptor D1,KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1(killer cell lectin

like receptor K1, KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3(natural cytotoxicity triggering receptor 3, NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2(natural cytotoxicity triggering receptor 2, NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1(natural cytotoxicity triggering receptor 1, NCR1或NK-p46)、CD226(DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子(cytotoxic and regulatory T cell molecule, CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(signaling lymphocytic activation molecule family member 1, SLAMF1)、CD48(SLAMF2)、淋巴细胞抗原9(lymphocyte antigen 9, LY9或SLAMF3)、CD244(2B4或SLAMF4)、CD84(SLAMF5)、SLAM家族成员6(SLAM family member 6, SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7(SLAM family member 7, SLAMF7或CRACC)、CD27(TNFRSF7)、semaphorin 4D(SEMA4D或CD 100)、CD 160(NK1)、免疫检查点蛋白(immune checkpoint protein, 例如PD-1、PD-L1、CTLA-4)以及gp120的第二表位(second epitope)。

[0020] 本公开中还提供了(i)一种分离的核酸,其包含编码如上所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分的CDR、重链可变区或轻链可变区的序列;(ii)一种载体,其包含如上所述的核酸;和(iii)一种培养的细胞(cultured cell),其包含如上所述的载体。

[0021] 本公开范围内还包括一种制备抗HIV抗体或其片段的方法。所述方法包括:(a)获得如上所述的培养的细胞;(b)在允许表达由载体编码的多肽和组装抗体或其片段的条件下,在培养基中培养所述细胞;和(c)从培养的细胞或细胞的培养基中纯化抗体或片段。

[0022] 在另一个方面,本公开还提供了一种药物组合物,其包含(i)至少一种如上所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分、核酸或载体;和(ii)药学上可接受的载体。

[0023] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含第二治疗剂(second therapeutic agent)。在一些实施方案中,第二治疗剂包括抗病毒剂或一种或多种其他(additional)抗体。在一些实施方案中,一种或多种其他抗体包括第二抗HIV抗体(例如,所公开的分离的抗HIV bNAb)或其抗原结合部分,或与第三抗原(third antigen)结合的第三抗体(third antibody)。在一些实施方案中,第三抗原选自由以下组成的组:CD3、Fc γ RI(CD64)、Fc γ RII(CD32)、Fc γ RIII(CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3(NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2(NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1(NCR1或NK-p46)、CD226(DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子(CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1)、CD48(SLAMF2)、淋巴细胞抗原9(LY9或SLAMF3)、CD244(2B4或SLAMF4)、CD84(SLAMF5)、SLAM家族成员6(SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7(SLAMF7或CRACC)、CD27(TNFRSF7)、semaphorin 4D(SEMA4D或CD 100)、CD 160(NK1)、免疫检查点蛋白(例如PD-1、PD-L1、CTLA-4)以及gp120的第二表位。

[0024] 在一些实施方案中,抗病毒剂选自由以下组成的组:非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋

白酶抑制剂、进入或融合抑制剂以及整合酶抑制剂。

[0025] 在另一个方面,本公开提供了一种预防或治疗HIV感染或HIV相关疾病的方法。所述方法包括(a)确定需要此类预防或治疗的患者,和(b)向患者施用第一治疗剂,所述第一治疗剂包含治疗有效量的至少一种如上所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分。

[0026] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用第二治疗剂。在一些实施方案中,第二治疗剂包括抗病毒剂或一种或多种其他抗体。在一些实施方案中,其中一种或多种其他抗体包括第二抗HIV抗体(例如,所公开的分离的抗HIV bNAbs)或其抗原结合部分,或与第三抗原结合的第三抗体。在一些实施方案中,第三抗原选自由以下组成的组:CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3(NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2(NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1(NCR1或NK-p46)、CD226(DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子(CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1)、CD48(SLAMF2)、淋巴细胞抗原9(LY9或SLAMF3)、CD244(2B4或SLAMF4)、CD84(SLAMF5)、SLAM家族成员6(SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7(SLAMF7或CRACC)、CD27(TNFRSF7)、semaphorin 4D(SEMA4D或CD 100)、CD 160(NK1)、免疫检查点蛋白(例如PD-1、PD-L1、CTLA-4)以及gp120的第二表位。

[0027] 在一些实施方案中,将第一治疗剂或第二治疗剂瘤内(intratumorally)、静脉内(intravenously)、皮下(subcutaneously)、骨内(intraosseously)、经口(orally)、经真皮(transdermally)或舌下(sublingually)施用给患者。在一些实施方案中,第一治疗剂在第二治疗剂之前、之后或同时施用给患者。

[0028] 在另一个方面,本公开还提供了一种试剂盒,其包含药学上有效量的至少一种如上所述的分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分的药学上可接受的剂量单位(dose unit)。

[0029] 在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含药学上有效量的抗HIV剂的药学上可接受的剂量单位。两个药学上可接受的剂量单位可以任选地采用单个药学上可接受的剂量单位的形式。在一些实施方案中,抗HIV剂是选自由非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入抑制剂或融合抑制剂以及整合酶抑制剂组成的组的一种。

[0030] 前文概述并非旨在定义本公开的每个方面,并且在其他部分如下文具体实施方式中描述了另外的方面。全文旨在作为统一的公开内容相关,并且应当理解,本文所述的特征的所有组合都被考虑在内,即使特征的组合未在本文的同一句子或段落或部分中一起出现。本发明的其他特征和优势将从下文具体实施方式变得显而易见。然而,应当理解,尽管具体实施方式和具体实施例指示了本公开的具体实施方案,但仅以说明的方式给出,因为从该具体实施方式中,本公开的精神和范围内的各种变化和修改对那些本领域技术人员来说将变得显而易见。

附图说明

[0031] 图1是显示多种抗HIV bNAbs,包括新变体HC1/SAP10的HIV-1中和覆盖(coverage)曲线的图。

[0032] 图2是显示多种抗HIV bNAbs的多反应性的图,如使用Hötzel,I.等人2012,mAbs 4, 753-760中描述的基于杆状病毒的测定法所测量的。

[0033] 图3是显示HC1/SAP10在小鼠中具有与3BNC117(一种具有良好半衰期和组织分布的bNAbs)相似的生物分布和半衰期的一组图。

具体实施方式

[0034] 本公开至少部分基于出人意料的发现,即所公开的抗HIV bNAbs NIH45-46的变体表现出改善的生物物理特性,同时保持广泛且强力的中和活性。所公开的抗HIV bNAbs变体和抗原结合片段构成了用于治疗 and/或预防HIV感染的新治疗策略。

[0035] A. 新的广泛中和抗HIV抗体

[0036] a. 抗体

[0037] 本文所公开的发明涉及新的分离的广泛中和抗HIV抗体或其抗原结合部分,其具有改进的生物物理特性,例如降低的多反应性、延长的半衰期。

[0038] 在一些实施方案中,分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分包含:具有与SEQ ID NO: 1至少75%(例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高)同一性的重链氨基酸序列的重链,其中重链氨基酸序列包含在选自由S5、S21、G54、G55、V57、T68、T70、V73、S75、F79、S82、D85、V89、Y97和P112组成的组的一个或多个残基处的一个或多个重链取代;或具有与SEQ ID NO:2至少75%(例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高)同一性的轻链氨基酸序列的轻链,其中轻链氨基酸序列包含在选自由T5、S7、T10、S12、S14、T18、I20、S22、R24、Q27、S28、S30、R59、S61、S63、W65、D68、N70、S72、S74和S78组成的组的一个或多个残基处的一个或多个轻链取代,其中残基编号以Kabat编号示出。

[0039] 在一些实施方案中,分离的抗HIV抗体或其抗原结合部分包含:具有与SEQ ID NO: 1至少75%(例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高)同一性的重链多肽序列的重链,其中重链氨基酸序列包含在选自由S5、S21、G54、G55、V57、T68、T70、V73、S75、F79、S82、D85、V89、Y97和P112组成的组的一个或多个残基处的一个或多个重链取代;和具有与SEQ ID NO:2至少75%(例如,80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高)同一性的轻链氨基酸序列的轻链,其中轻链氨基酸序列包含在选自由T5、S7、T10、S12、S14、T18、I20、S22、R24、Q27、S28、S30、R59、S61、S63、W65、D68、N70、S72、S74和S78组成的组的一个或多个残基处的一个或多个轻链取代。

[0040] 在一些实施方案中,一个或多个重链取代包括:S5D或S5E的取代,或残基S5处的Asp或Glu的保守性取代;S21D或S21E的取代,或残基S21处的Asp或Glu的保守性取代;G54W的取代或残基G54处的Trp的保守性取代;G55D或G55E的取代,或残基G55处的Asp或Glu的保守性取代;V57D或V57E的取代,或残基V57处的Asp或Glu的保守性取代;T68D或T68E的取代,或残基T68处的Asp或Glu的保守性取代;T70D或T70E的取代,或残基T70处的Asp或Glu的保守性取代;V73D或V73E的取代,或残基V73处的Asp或Glu的保守性取代;S75D或S75E的取代,或残基S75处的Asp或Glu的保守性取代;F79D、F79E、F79Y或F79H的取代,或残基F79处的

Asp、Glu、Tyr或His的保守性取代;S82D或S82E的取代,或S82残基处的Asp或Glu的保守性取代;D85E的取代,或残基D85处的Asp的保守性取代;V89D或V89E的取代,或残基V89处的Asp或Glu的保守性取代;Y97D或Y97E的取代,或在残基Y97处的Asp或Glu的保守性取代;P112D或P112E的取代,或残基P112处的Asp或Glu的保守性取代;或以上的组合。

[0041] 在一些实施方案中,一个或多个轻链取代包括:T5D或T5E的取代,或残基T5处的Asp或Glu的保守性取代;S7D或S7E的取代,或S7残基处的Asp或Glu的保守性取代;T10D或T10E的取代,或残基T10处的Asp或Glu的保守性取代;S12D或S12E的取代,或S12残基处的Asp或Glu的保守性取代;S14D或S14E的取代,或S14残基处的Asp或Glu的保守性取代;T18D或T18E的取代,或残基T18处的Asp或Glu的保守性取代;I20D或I20E的取代,或残基I20处的Asp或Glu的保守性取代;S22D或S22E的取代,或残基S22处的Asp或Glu的保守性取代;R24D或R24E的取代,或残基R24处的Asp或Glu的保守性取代;Q27D或Q27E的取代,或残基Q27处的Asp或Glu的保守性取代;S28Y或S28H的取代,或残基S28处的Tyr或His的保守性取代;S30D或S30E的取代,或S30残基处的Asp或Glu的保守性取代;R59D或R59E的取代,或残基R59处的Asp或Glu的保守性取代;S61D或S61E的取代,或S61残基处的Asp或Glu的保守性取代;S63D或S63E的取代,或残基S63处的Asp或Glu的保守性取代;W65D、W65E、W65Y或W65H的取代,或残基W65处的Asp、Glu、Tyr或His的保守性取代;D68E的取代,或残基D68处的Asp的保守性取代;N70D或N70E的取代,或残基N70处的Asp或Glu的保守性取代;S72D或S72E的取代,或S72残基处的Asp或Glu的保守性取代;S74D或S74E的取代,或S74残基处的Asp或Glu的保守性取代;S78D或S78E的取代,或S78残基处的Asp或Glu的保守性取代;或以上的组合。

[0042] 在一些实施方案中,一个或多个重链取代进一步包括M428L和N434S的取代。

[0043] 在一些实施方案中,轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:(i) Q27E、S28H和S30D;(ii) Q27E、S28H、S30D和S74T;(iii) Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S;(iv) Q27E、S28Y和S30D;(v) Q27D和S28H;(vi) S28Y;(vii) T5D、T10D、S12D、S14D、I20D和S22D;或(viii) S61D、S63D、W65D、N70D、S72D和S74D。

[0044] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含一个或多个包含G54W和T68D的重链取代,并且轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:(a) Q27E、S28H、S30D和S74T;(b) Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S;(c) Q27E、S28Y和S30D;(d) Q27D和S28H;或(e) S28Y。

[0045] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含一个或多个包含G54W的重链取代;并且轻链氨基酸序列包含以下的一个或多个轻链取代:(a) Q27E、S28H和S30D;(b) Q27E、S28Y和S30D;或(c) Q27D和S28H。

[0046] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含SEQ ID NO:1或3的氨基酸序列。在一些实施方案中,轻链氨基酸序列包含SEQ ID NO:2和4-10的氨基酸序列。

[0047] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列包含SEQ ID NO:3-35的氨基酸序列。在一些实施方案中,轻链氨基酸序列包含SEQ ID NO:2和36-80的氨基酸序列。

[0048] 在一些实施方案中,分离的抗HIV抗体包含CDRH 1、CDRH 2、CDRH 3、CDRL 1、CDRL 2和CDRL 3,其包括在以下CDR序列集中示出的各序列:SEQ ID NO:81、84、87、90、93和96;SEQ ID NO:81、84、87、99、93和96;SEQ ID NO:81、84、87、100、93和96;SEQ ID NO:81、84、87、101、93和96;或SEQ ID NO:81、84、87、102、93和96;(以Kabat编号示出);SEQ ID NO:82、85、88、91、94和97(以IMGT编号示出);或SEQ ID NO:83、86、89、92、95和98(以Chothia编号

示出)。

[0049] 在一些实施方案中,重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列包含选自由以下组成的组的序列集中示出的各氨基酸序列:SEQ ID NO:3和36;3和38;3和39;4和2;4和38;4和39;4和41;以及34和37。

[0050] 抗HIV bNAb的代表性序列

[0051]

SEQ ID NO	序列	备注
1	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSSDDTAVYFCTRKGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 HC
2	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQR GQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 LC
	变体的代表性重链氨基酸序列	

[0052]

3	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W HC
4	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGW <u>W</u> LKPRGGAVNYARKFQGRV <u>D</u> MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	HC1 HC NIH45-46 G54W T68D
5	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGW <u>W</u> LKPRGGAVNYARKFQGRV <u>E</u> MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W T68E

[0053]

6	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMG <u>W</u> LKPRGGAVNYARKFQGRVT M <u>D</u> RDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W T70D
7	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMG <u>W</u> LKPRGGAVNYARKFQGRVT M <u>E</u> RDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W T70E
8	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVY <u>D</u> DTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S75D

[0054]

9	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVY <u>E</u> DTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMH E ALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S75E
10	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFL <u>E</u> LR <u>D</u> LTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMH E ALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S82D
11	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFL <u>E</u> LR <u>E</u> LTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMH E ALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S82E

[0055]

12	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLT <u>S</u> EDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W D85E
13	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTA <u>D</u> YFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W V89D
14	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTA <u>E</u> YFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W V89E

[0056]

15	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGA <u>D</u> VTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W P112D
16	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPR <u>W</u> GAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGA <u>E</u> VTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W P112E
17	QVRLSQSGGQMKKPGESMRL <u>D</u> CRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S21D

[0057]

18	QVRLSQSGGQMKKPGESMRL <u>E</u> CRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S21E
19	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRG <u>D</u> AVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G55D
20	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRG <u>D</u> AVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G55E

[0058]

21	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGA D NYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRKGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V57D
22	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGA E NYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRKGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V57E
23	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRD D YSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRKGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V73D

[0059]

24	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRD <u>E</u> YSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V73E
25	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTA <u>D</u> LELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79D
26	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTA <u>E</u> LELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79E

[0060]

27	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTA <u>Y</u> LELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79Y
28	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTA <u>Y</u> LELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTA RDYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79H
29	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFL <u>E</u> LELRSLTSDDTAVYFCTRGK <u>D</u> CTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 Y97D
30	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFL <u>E</u> LELRSLTSDDTAVYFCTRGK <u>E</u> CTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK	NIH45-46 Y97E

[0061]

	STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
31	QVRL <u>D</u> QSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S5D
32	QVRL <u>E</u> QSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S5E
33	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVT MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV	具有 M428L 和 N343S 的 NIH45-46

[0062]

	DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV <u>L</u> HEALH <u>S</u> HYTQKSLSLSPGK	
34	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMG <u>W</u> LKPRGGAVNYARKFQGRV <u>D</u> MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV <u>L</u> HEALH <u>S</u> HYTQKSLSLSPGK	HC1 HC - LS NIH45-46 G54W, T68D, M428L 和 N343S
35	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPIN WIRLAPGRRPEWMG <u>W</u> LKPRGGAVNYARKFQGRV <u>E</u> MTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTAR DYYNWDFEHWGRGAPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV <u>L</u> HEALH <u>S</u> HYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 - LS G54W, T68E, M428L 和 N343S
	代表性轻链氨基酸序列	
36	EIVLTQSPATLSLSPGETAIIISCRTSE <u>H</u> G <u>D</u> LAWYQQRP GQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP10 LC (具有 Q27E、 S28H 和 S30D 的 NIH45-46 LC)

[0063]

37	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTS EHGDL LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSITNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP10T LC(具有 Q27E、S28H、S30D 和 S74T 的 NIH45-46 LC)
38	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTS EYGD LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP3 LC (具有 Q27E、S28Y 和 S30D 的 NIH45-46 LC)
39	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTS DHG SLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP8 LC (具有 Q27D、S28H 的 NIH45-46 LC)
40	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTS EHG SLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	XYZ1 LC (具有 Q27E、S28H 的 NIH45-46 LC)
41	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQ Y GSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	m2 LC (具有 S28Y 的 NIH45-46 LC)
42	EIVL D QSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T5D
43	EIVL E QSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD	NIH45-46 T5E

[0064]

	NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
44	EIVLTQ D PATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S7D
45	EIVLTQ E PATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S7E
46	EIVLTQSP A D LSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T10D
47	EIVLTQSPA E LSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T10E
48	EIVLTQSPATL D LSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S12D
49	EIVLTQSPATL E LSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISN LESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S12E

[0065]

50	EIVLTQSPATLSL <u>D</u> PGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S14D
51	EIVLTQSPATLSL <u>E</u> PGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S14E
52	EIVLTQSPATLSLSPG <u>E</u> DAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T18D
53	EIVLTQSPATLSLSPG <u>E</u> EAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T18E
54	EIVLTQSPATLSLSPG <u>E</u> TADISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 I20D
55	EIVLTQSPATLSLSPG <u>E</u> TAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 I20E
56	EIVLTQSPATLSLSPG <u>E</u> TAIIDCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S22D

[0066]

57	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>E</u> CRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S22E
58	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>S</u> C <u>D</u> TSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R24D
59	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>S</u> C <u>E</u> TSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R24E
60	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>S</u> CRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIP <u>D</u> FSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R59D
61	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>S</u> CRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIP <u>D</u> <u>E</u> FSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R59E
62	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>S</u> CRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRF <u>D</u> GSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S61D
63	EIVLTQSPATLSLSPGETAII <u>S</u> CRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRF <u>E</u> GSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S61E

[0067]

64	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSG <u>D</u> RWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S63D
65	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSG <u>E</u> RWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S63E
66	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSR <u>Y</u> GADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65Y
67	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSR <u>H</u> GADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65H
68	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSR <u>D</u> GADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65D
69	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSR <u>E</u> GADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65E
70	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGA <u>E</u> YNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 D68E

[0068]

71	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADY <u>D</u> LSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 N70D
72	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADY <u>E</u> LSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 N70E
73	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYN <u>L</u> DISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S72D
74	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYN <u>L</u> EISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S72E
75	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSI <u>D</u> NLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S74D
76	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSI <u>E</u> NLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S74E
77	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLE <u>D</u> GDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S78D

[0069]

78	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLE <u>E</u> EGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S78E
79	EIVL <u>D</u> QSPAD <u>LDLD</u> DPGETA <u>DI</u> <u>D</u> CRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T5D, T10D, S12D, S14D, I20D, S22D
80	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRF <u>DGD</u> <u>RD</u> GADY <u>DL</u> <u>DI</u> <u>D</u> NLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S61D, S63D, W65D, N70D, S72D, S74D
	变体的代表性 CDR 氨基酸序列	
81	NCPIN	CDRH 1 (Kabat)
82	GYEFLNCP	CDRH1 (IMGT)
83	GYEFLN	CDRH1 (Chothia)
84	WLKPRWGAVNYARKFQG	CDRH 2 (Kabat)
85	LKPRWGAV	CDRH 2 (IMGT)
86	KPRWGA	CDRH 2 (Chothia)
87	GKYCTARDYYNWDFEH	CDRH 3 (Kabat)
88	TRGKYCTARDYYNWDFEH	CDRH 3 (IMGT)
89	GKYCTARDYYNWDFEH	CDRH 3 (Chothia)
90	RTSQSGSLA	CDRL 1 (Kabat)

[0070]

91	QYGS	CDRL 1 (IMGT)
92	RTSQYGSLA	CDRL 1 (Chothia)
93	SGSTRAA	CDRL 2 (Kabat)
94	SGS	CDRL 2 (IMGT)
95	SGSTRAA	CDRL 2 (Chothia)
96	QQYEF	CDRL 3 (Kabat)
97	QQYEF	CDRL 3 (IMGT)
98	QQYEF	CDRL 3 (Chothia)
99	RTSQYGSLA	m2 CDRL 1
100	RTSEHGDLA	SAP10 CDRL 1
101	RTSEYGDLA	SAP3 CDRL 1
102	RTSDHGSLA	SAP8 CDRL 1
	变体的代表性核苷酸序列	

[0071]

103	CAAGTGCGACTGTCGCAGTCTGGAGGTCAGATGA AGAAGCCTGGCGAGTCGATGAGACTTTCCTGTCCG GCTTCCGGATATGAATTTCTGAATTGTCCAATAAA TTGGATTTCGCCTGGCCCCCGGAAGACGGCCTGAGT GGATGGGATGGCTGAAGCCTAGGGGAGGGGCGCGT CAATTACGCACGTAAATTTTCAGGGCAGAGTGACC ATGACTCGAGACGTGTATTCCGACACAGCCTTTTT GGAGTTGCGCTCCTTGACATCAGACGACACGGCC GTCTATTTTTGTACTAGGGGAAAATATTGTACTGC GCGCGACTATTATAATTGGGACTTTCGAACACTGGG GCCGGGGTGCCCCGGTCACCGTCTCATCAGCGTCG ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGT GACGGTCTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCC TGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAGAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA TAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGTAAA	NIH45-46 HC
-----	---	----------------

[0072]

104	CAAGTGCGACTGTCGCAGTCTGGAGGTCAGATGA AGAAGCCTGGCGAGTCGATGAGACTTTCCTGTCCG GCTTCCGGATATGAATTTCTGAATTGTCCAATAAA TTGGATTTCGCCTGGCCCCCGGAAGACGGCCTGAGT GGATGGGATGGCTGAAGCCTAGGTGGGGGGGCCGT CAATTACGCACGTAAATTTACAGGGCAGAGTGACC ATGACTCGAGACGTGTATTCCGACACAGCCTTTTT GGAGTTGCGCTCCTTGACATCAGACGACACGGCC GTCTATTTTTGTACTAGGGGAAAATATTGTACTGC GCGCGACTATTATAATTGGGACTTTCGAACACTGGG GCCGGGGTGCCCCGGTCAACCGTCTCATCAGCGTCG ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGT GACGGTCTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCC TGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA TAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGTAAA	NIH45-46 G54W HC
-----	--	---------------------

[0073]

105	CAAGTGCGACTGTCGCAGTCTGGAGGTCAGATGA AGAAGCCTGGCGAGTCGATGAGACTTTCCTGTCGG GCTTCCGGATATGAATTTCTGAATTGTCCAATAAAT TGGATTTCGCCTGGCCCCCGGAAGACGGCCTGAGTG GATGGGATGGCTGAAGCCTAGGTGGGGGGCCGTCA ATTACGCACGTAAATTTTCAGGGCAGAGTGGACATG ACTCGAGACGTGTATTCCGACACAGCCTTTTTTGA GTTGCGCTCCTTGACATCAGACGACACGGCCGTCT ATTTTTGTACTAGGGGAAAATATTGTACTGCGCGCG ACTATTATAATTGGGACTTCGAACACTGGGGCCGG GGTGCCCCGGTCACCGTCTCATCAGCGTCGACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGTGACGG TCTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGG ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGGTAAA	HC1 HC (具有 T68D 的 NIH45-46 G54W HC)
-----	--	--

[0074]

106	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTC GGACCAGTGAGCATGGTGACTTAGCCTGGTATCAA CAGAGGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTCGTCATCTA TTCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGCATCCCAGACA GGTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACTACAA TCTCAGCATCAGCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTG GTGTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCA GGGGACCAAGGTCCAGGTCGACATCAAACGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT GATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT	SAP10 LC (具有 Q27E、 S28H 和 S30D 的 NIH45-46 LC)
107	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTC GGACCAGTGAGCATGGTGACTTAGCCTGGTATCAA CAGAGGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTCGTCATCTA TTCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGCATCCCAGACA GGTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACTACAA TCTCAGCATCAcCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTG GTGTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCA GGGGACCAAGGTCCAGGTCGACATCAAACGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT GATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT	SAP10T LC (具有 Q27E、 S28H、 S30D 和 S74T 的 NIH45-46 LC)

[0075]	108	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTC GGACCAGTGAGTATGGTGACTTAGCCTGGTATCAA CAGAGGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTCGTCATCTA TTCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGCATCCCAGACA GGTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACTACAA TCTCAGCATCAGCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTG GTGTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCA GGGGACCAAGGTCCAGGTCGACATCAAACGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT GATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT	SAP3 LC (具有 Q27E、 S28Y 和 S30D 的 NIH45-46 LC)
	109	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTC GGACCAGTGATCATGGTTCCTTAGCCTGGTATCAAC AGAGGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTCGTCATCTAT TCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGCATCCCAGACAG GTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACTACAATC TCAGCATCAGCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTGGT GTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCAG GGGACCAAGGTCCAGGTCGACATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTG ATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACCTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT	SAP8 LC (具有 Q27D、 S28H 的 NIH45-46 LC)

[0076] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段进一步包含变体Fc恒定区。在一些实施方案中,抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体、人源化抗体或人源化单克隆抗体。抗体是单链抗体、单价抗体、单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv)、scFv-Fc融合体、微抗体(minibody)、Fab或F(ab')₂片段。

[0077] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段可以可检测地标记或缀合至毒素、治疗剂、聚合物(例如,聚乙二醇(PEG))、受体、酶或受体配体。例如,本发明的抗体可以与毒素(例如,破伤风毒素)偶联。

[0078] 在另一个示例中,本发明的抗体可以与可检测标签偶联。此类抗体可用于诊断测

定中以确定动物(例如人类)是否感染HIV-1。可检测标签的示例包括:荧光蛋白(即绿色荧光蛋白、红色荧光蛋白、黄色荧光蛋白)、荧光标记物(即异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate)、罗丹明(rhodamine)、德克萨斯红(texas red))、放射性标记(即³H、³²P、¹²⁵I)、酶(即 β -半乳糖苷酶、辣根过氧化物酶、 β -葡萄糖醛酸酶、碱性磷酸酶)或亲和标签(即抗生物素蛋白(avidin)、生物素、链霉抗生物素蛋白(streptavidin)、Fc)。将抗体与可检测标签偶联的方法是本领域已知的。Harlow等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, page 319 (Cold Spring Harbor Pub.1988)。

[0079] b. 片段

[0080] 在一些实施方案中,本文提供的抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv和单链Fv(scFv)片段,以及下文所述的其他片段,例如双抗体(diabody)、三抗体(triobody)、四抗体(tetrabody)和单域抗体。有关某些抗体片段的综述,参见Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。有关scFv片段的综述,参见例如 Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol.113, Rosenberg和Moore编, (Springer-Verlag, New York), pp.269-315 (1994); 另参见WO 93/16185; 和美国专利号5,571,894和5,587,458。关于包含挽救受体(salvage receptor)结合表位残基并具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的讨论,参见美国专利号5,869,046。

[0081] 双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,可以是二价或双特异性的。参见,例如,EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 和Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)。Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中还描述了三抗体和四抗体。

[0082] 单域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变域或全部或部分轻链可变域的抗体片段。在一些实施方案中,单域抗体是人单域抗体(DOMANTIS, Inc., Waltham, Mass.; 参见,例如,美国专利号6,248,516)。

[0083] 如本文所述,抗体片段可通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞(例如,大肠杆菌(E.coli)或噬菌体)生产。

[0084] c. 嵌合和人源化抗体

[0085] 在一些实施方案中,本文提供的抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体描述在例如美国专利号4,816,567号; 和Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)。在一个示例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,衍生自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物例如猴的可变区)和人恒定区。在另一个示例中,嵌合抗体是“类别转换(class switched)”抗体,其中类别或亚类已从亲本抗体的类别或亚类中改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0086] 在一些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,非人抗体被人源化以降低对人类的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变域,其中HVR,例如CDR(或其部分)衍生自非人抗体,且FR(或其部分)衍生自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基衍生自的抗体)的相应残基取代,例如,以恢复或提高抗体特异性或亲和力。

[0087] 人源化抗体及其制备方法综述在例如Almagro和Fransson, *Front. Biosci.* 13:

1619-1633 (2008) 中,并进一步描述在例如Riechmann等人,Nature 332:323-329 (1988); Queen等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10033 (1989);美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人,Methods 36:25-34 (2005) (描述特异性决定区 (specificity determining region,SDR) 移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498 (1991) (描述“表面重塑 (resurfacing)”);Dall'Acqua等人,Methods 36:43-60 (2005) (描述“FR改组 (FR shuffling)”);以及Osbourne等人,Methods 36:61-68 (2005) 和Klimka等人,Br.J.Cancer,83:252-260 (2000) (描述FR改组的“引导选择 (guided selection)”方法)。

[0088] 可用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合 (best-fit)”方法选择的框架区 (参见例如Sims等人J.Immunol.151:2296 (1993));衍生自特定轻链或重链可变区亚组的人抗体的共有序列的框架区 (参见例如Carter等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285 (1992);和Presta等人J.Immunol.,151:2623 (1993));人成熟 (体细胞突变) 框架区或人种系框架区 (参见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633 (2008));和衍生自筛选性FR文库的框架区 (参见例如Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684 (1997) 和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618 (1996))。

[0089] d. 人抗体

[0090] 在一些实施方案中,本文提供的抗体是人抗体。可以使用本领域已知的各种技术或使用本文所述的技术来产生人抗体。人抗体一般性描述在van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74 (2001) 和Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459 (2008) 中。

[0091] 人抗体可以通过向转基因动物施用免疫原来制备,所述转基因动物已被修饰以产生完整的人抗体或具有人可变区的完整抗体以响应抗原性攻击。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,其替代内源性免疫球蛋白基因座,或其存在于染色体外或随机整合到动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座通常已失活。关于从转基因动物中获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125 (2005)。另参见,例如,描述XENOMOUSE技术的美国专利号6,075,181和6,150,584;描述HUMAB技术的美国专利号5,770,429;描述K-M MOUSE技术的美国专利号7,041,870和描述VELOCIMOUSE技术的美国专利申请公开号2007/0061900)。可以进一步修饰来自此类动物产生的完整抗体的人可变区,例如,通过与不同的人恒定区组合。

[0092] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于生产人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人类异质骨髓瘤细胞系。(参见,例如,Kozbor J.Immunol.,133:3001 (1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,pp.51-63 (Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);和Boerner等人,J.Immunol.,147:86 (1991))。通过人类B细胞杂交瘤技术产生的人抗体还描述在Li等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562 (2006)。其他方法包括例如描述在美国专利号7,189,826 (描述了从杂交瘤细胞系生产单克隆人IgM抗体) 和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268 (2006) (描述人类-人类杂交瘤) 中的那些。人类杂交瘤技术 (Trioma技术) 还描述在Vollmers和Brandlein,Histology and Histopathology,20(3):927-937 (2005) 以及Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-91 (2005) 中。

[0093] 人抗体也可以通过分离选自人类起源的噬菌体展示文库的Fv克隆可变域序列来产生。然后可以将此类可变域序列与所需的人恒定域组合。下文描述了从抗体文库中选择人抗体的技术。

[0094] 本发明的抗体可以通过筛选组合文库中具有所需一种或多种活性的抗体来分离。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库中具有所需结合特性的抗体。此类方法综述在例如Hoogenboom等人,in *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien等人,编,Human Press,Totowa,N.J.,2001),并进一步描述在例如McCafferty等人,Nature 348:552-554;Clackson等人,Nature 352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Marks和Bradbury,in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175(Lo,编,Human Press,Totowa,N.J.,2003);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)中。

[0095] 在某些噬菌体展示方法中,通过聚合酶链式反应(PCR)分别克隆VH和VL基因的池,并随机重组在噬菌体文库中,然后可以筛选所述噬菌体文库中的抗原结合噬菌体,如Winter等人,Ann.Rev.Immunol.,12:433-455(1994)中所述。噬菌体通常以scFv片段或Fab片段的形式展示抗体片段。来自免疫的来源的文库可提供针对免疫原的高亲和力抗体,而无需构建杂交瘤。或者,可以(例如,从人类)克隆幼稚池(naive repertoire)以提供针对广范围的非自身和自身抗原的单一抗体来源,而无需任何免疫接种,如Griffiths等人,EMBO J,12:725-734(1993)所述。最后,还可以通过从干细胞中克隆未重排的V基因区段(V-gene segment)并使用含有随机序列的PCR引物以编码高度可变的CDR3区域和完成体外重排,来合成性制备幼稚文库(naive library),如Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所述。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括,例如,美国专利号5,750,373和美国专利公开号2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/02929036和2009/0002360。从人抗体文库中分离的抗体或抗体片段在本文中视为人抗体或人抗体片段。

[0096] e. 变体

[0097] 在一些实施方案中,考虑了本文提供的抗体的氨基酸序列变体。例如,可能需要提高抗体的结合亲和力和/或其他生物学特性(例如,降低的多反应性、延长的半衰期等)。抗体的氨基酸序列变体可以通过将合适的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中或通过肽合成来制备。此类修饰包括,例如,抗体氨基酸序列内残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以获得最终构建体,前提是最终构建体具有所需特征,例如抗原结合。

[0098] 取代、插入和缺失变体

[0099] 在一些实施方案中,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。取代性诱变的感兴趣的位点包括HVR和FR。保守性取代在本文中定义。可以将氨基酸取代引入感兴趣的抗体,并筛选产物以获得所需活性,例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性或改善的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity,CDC)。

[0100] 因此,本发明的抗体可包含本文所述的CDR、重链可变区或轻链可变区的一个或多个保守性修饰。本发明中公开的肽、多肽或蛋白的保守性修饰或功能等价物是指所述肽、多肽或蛋白的多肽衍生物,例如具有一个或多个点突变、插入、缺失、截短、融合蛋白或其组合的蛋白。它基本上保留了亲本肽、多肽或蛋白(例如本发明中公开的那些)的活性。通常,保守性修饰或功能等价物与亲本至少60% (例如,60%和100%之间的任何数字,包括端点,例如,60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%和99%) 同一性。因此,具有一个或多个点突变、插入、缺失、截短、融合蛋白或其组合的重链可变区或轻链可变区,以及具有变体区域的抗体在本发明的范围内。

[0101] 如本文所用,两个氨基酸序列之间的同源性(homology)百分比等价于两个序列之间的同一性(identity)百分比。两个序列之间的同一性百分比是序列共享的相同位置数量的函数(即, $\% \text{同源性} = \text{相同位置数量} / \text{位置总数量} \times 100$),考虑空位(gap)数量和每个空位的长度,需要引入空位以实现两个序列的最佳比对。可以使用数学算法完成序列的比较和两个序列之间同一性百分比的确定,如下文非限制性示例中所述。

[0102] 可以使用E.Meyers和W.Miller(Comput.Appl.Biosci.,4:11-17(1988))的算法确定两个氨基酸序列之间的同一性百分比,所述算法已并入ALIGN程序(2.0版),使用PAM120权重残基表(PAM120 weight residue table),空位长度罚分12和空位罚分4。此外,两个氨基酸序列之间的同一性百分比可以使用Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol.48:444-453(1970))算法,所述算法已并入GCG软件包(可从www.gcg.com获得)中的GAP程序中,使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,和空位权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6。

[0103] 另外或替代地,本发明的蛋白序列可以进一步用作“查询序列(query sequence)”针对公共数据库进行搜索,以例如鉴定相关序列。此类搜索可以使用Altschul,等人(1990) J.Mol.Biol.215:403-10的XBLAST程序(2.0版)进行。BLAST蛋白搜索可以使用XBLAST程序进行,得分=50,字长=3,以获得与本发明的抗体分子同源的氨基酸序列。为了获得空位比对以进行比较,可以使用空位BLAST(Gapped BLAST),如Altschul等人,(1997) Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中所述。当使用BLAST和空位BLAST程序时,可以使用各程序(例如,XBLAST和NBLAST)的默认参数。(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0104] 如本文所用,术语“保守性修饰”或“保守性取代”是指不显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体的结合特征的氨基酸修饰。此类保守性修饰包括氨基酸取代、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术例如定点突变和PCR介导的突变将修饰引入本发明的抗体。保守性氨基酸取代是其中氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基取代的氨基酸取代。本领域中已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括:(i)具有碱性侧链的氨基酸(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸),(ii)具有酸性侧链的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸),(iii)具有不带电荷的极性侧链的氨基酸(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸),(iv)具有非极性侧链的氨基酸(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸),(v)具有 β -支链侧链的氨基酸(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和(vi)具有芳族侧链的氨基酸(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0105] 或者,可以如Lehninger,[Biochemistry,Second Edition;Worth Publishers,

Inc.NY,N.Y. (1975), pp.71-77]中所述对保守性氨基酸进行如下分组：

[0106]	保守性取代	
	侧链特征	氨基酸
	非极性（疏水的）	
	A. 脂肪族:	A L I V P
	B. 芳香族:	F W
	C. 含硫的:	M
	D. 临界 （Borderline）:	G
	不带电荷的-极性	
	A. 羟基:	S T Y
	B. 酰胺:	N Q
	C. 巯基:	C
	D. 临界:	G
	带正电荷的 （碱性）:	K R H
	带负电荷的 （酸性）:	D E

[0107] 作为另一种选择,示例性的保守性取代如下所示:

[0108]	保守性取代 II	
	原残基	示例性取代

[0109]

Ala (A)	Val, Leu, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe,
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala

[0110] 已有取代的保守性取代是指取代残基的保守性取代。例如，残基G54(或位置54)处Trp的保守性取代是指位置54处Trp的保守性取代，即Tyr(Y)。同样，残基S30(或位置30)处Tyr的保守性取代是指位置30处Tyr的保守性取代，即Trp、Phe、Thr、Ser。

[0111] 非保守性取代将需要将这些类别之一的成员替换为另一个类别。

[0112] 示例性取代变体是亲和力成熟抗体(affinity matured antibody)，其可以方便地产生，例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术(affinity maturation technique)，如描述在例如Hoogenboom等人，in Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等

人,编,Human Press,Totowa,N.J.,(2001)中的那些。氨基酸序列插入包括氨基末端和/或羧基末端融合,其长度范围从一个残基到含有一百个或更多残基的多肽,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的示例包括具有N-末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括将抗体的N-或C-末端与增加抗体的血清半衰期的酶(例如,对于ADEPT)或多肽融合。

[0113] 糖基化变体

[0114] 在一些实施方案中,改变本文提供的抗体以增加或减少抗体糖基化的程度。对抗体的糖基化位点的添加或删除可以通过改变氨基酸序列从而产生或删除一个或多个糖基化位点来方便地完成。

[0115] 例如,可以制备非糖基化抗体(即抗体缺乏糖基化)。可以改变糖基化以例如增加抗体对抗原的亲合力。此类碳水化合物修饰可以通过例如改变抗体序列内的一个或多个糖基化位点来实现。例如,可以进行一个或多个氨基酸取代,导致一个或多个可变区框架糖基化位点的消除,从而消除该位点的糖基化。此类去糖基化(aglycosylation)可以增加抗体对抗原的亲合力。在Co等人的美国专利号5,714,350和6,350,861中进一步详细地描述了此类方法。N297上恒定区的糖基化可以通过将N297残基突变为另一个残基例如N297A,和/或通过突变相邻氨基酸例如298,从而减少N297上的糖基化来防止。

[0116] 另外或替代地,可以制备具有改变的糖基化类型的抗体,例如具有减少量的岩藻糖残基的低岩藻糖基化抗体(hypofucosylated antibody)或具有增加的等分GlcNac结构的抗体。已证明此类改变的糖基化模式可增加抗体的ADCC能力。此类碳水化合物修饰可以通过例如在具有改变的糖基化机制的宿主细胞中表达抗体来完成。具有改变的糖基化机制的细胞已经在本领域中描述,并且可以用作其中表达本文所述的重组抗体从而产生具有改变的糖基化的抗体的宿主细胞。例如,Hanai等人的EP 1,176,195中描述了具有功能破坏的FUT8基因(其编码岩藻糖基转移酶)的细胞系,使得在此类细胞系中表达的抗体表现出低岩藻糖基化。Presta的PCT公开W0 03/035835描述了一种变体中国仓鼠卵巢细胞系(Chinese Hamster Ovary cell line)Led 3细胞,其将岩藻糖(fucose)附着到Asn(297)连接的碳水化合物上的能力降低,这也导致在该宿主细胞中表达的抗体的低岩藻糖基化(另参见Shields,R.L.等人(2002)J.Biol.Chem.277:26733-26740)。Umana等人的PCT公开W0 99/54342描述了经工程化以表达修饰糖蛋白的糖基转移酶(例如, $\beta(1,4)$ -N-乙酰基葡萄糖胺基转移酶III(GnTIII))的细胞系,使得在工程化细胞系中表达的抗体表现出增加的等分GlcNac结构,从而导致抗体的ADCC活性增加(另参见Umana等人(1999)Nat.Biotech.17:176-180)。

[0117] Fc区变体

[0118] 本文所述抗体的可变区可以连接(例如,共价连接或融合)至Fc,例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc,其可以是任何同种异型(allotype)或同族同种异型(isoallotype),例如对于IgG1:G1m、G1m1(a)、G1m2(x)、G1m3(f)、G1m17(z);对于IgG2:G2m、G2m23(n);对于IgG3:G3m、G3m21(g1)、G3m28(g5)、G3m11(b0)、G3m5(b1)、G3m13(b3)、G3m14(b4)、G3m10(b5)、G3m15(s)、G3m16(t)、G3m6(c3)、G3m24(c5)、G3m26(u)、G3m27(v);且对于K:Km、Km1、Km2、Km3(参见,例如,Jefferies等人(2009)mAbs 1:1)。在一些实施方案中,本文所述的抗体可变区与结合一种或多种活化Fc受体(Fc γ I、Fc γ IIa或Fc γ IIIa)的Fc连接,从而刺激ADCC并可

导致T细胞耗减。在一些实施方案中,本文所述的抗体可变区与导致耗减的Fc连接。

[0119] 在一些实施方案中,本文所述的抗体可变区可连接至包含一种或多种修饰的Fc,通常以改变抗体的一种或多种功能特性,例如血清半衰期、补体结合 (complement fixation)、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。此外,本文所述的抗体可以经化学修饰(例如,一种或多种化学部分可以连接至抗体)或经修饰以改变其糖基化,从而改变抗体的一种或多种功能特性。Fc区中的残基编号是Kabat的EU索引的编号。

[0120] Fc区涵盖衍生自免疫球蛋白,优选人免疫球蛋白的恒定区(包括恒定区的片段、类似物、变体、突变体或衍生物)的结构域。合适的免疫球蛋白包括IgG1、IgG2、IgG3、IgG4和其他类别,例如IgA、IgD、IgE和IgM。免疫球蛋白的恒定区定义为与免疫球蛋白C末端区同源的天然存在的或合成产生的多肽,并且可以包括单独或组合的CH1结构域、铰链、CH2结构域、CH3结构域或CH4结构域。在一些实施方案中,本发明的抗体具有不同于野生型IgA1 Fc区的Fc区。抗体可具有来自IgG(例如,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)或其他类别如IgA2、IgD、IgE和IgM的Fc区。Fc可以是IgA1的突变形式。

[0121] 免疫球蛋白的恒定区负责许多重要的抗体功能,包括Fc受体 (FcR) 结合和补体结合。重链恒定区有五种主要类别,分类为IgA、IgG、IgD、IgE、IgM,每一种都具有同种型特有的特征化效应子功能。例如,IgG分为四个亚类,称为IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0122] Ig分子与多种细胞受体相互作用。例如,IgG分子与三类对IgG类抗体特异的Fc γ 受体 (Fc γ R) 即Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIIL相互作用。已报道了对IgG与Fc γ R受体结合重要的序列位于CH2和CH3结构域中。抗体的血清半衰期受该抗体与FcR结合的能力的影响。

[0123] 在一些实施方案中,Fc区是变体Fc区,例如相对于亲本Fc序列(例如,未修饰的Fc多肽,随后对其进行修饰以产生变体)进行修饰的Fc序列,以提供所需的结构特征和/或生物活性。例如,可以在Fc区进行修饰以产生相对于亲本Fc (a) 具有增加或减少的ADCC, (b) 具有增加或减少的CDC, (c) 具有增加或减少的对C1q的亲合力和/或 (d) 具有增加或减少的对Fc受体的亲和力的Fc变体。此类Fc区变体通常将在Fc区中包含至少一个氨基酸修饰。组合氨基酸修饰被认为是尤其需要的。例如,变体Fc区可以在其中包括例如在本文所述的特定Fc区位置的两个、三个、四个、五个等取代。

[0124] 变体Fc区还可以包含序列改变,其中参与二硫键形成的氨基酸被去除或被其他氨基酸取代。这样的去除可以避免与存在于用于产生本文所述抗体的宿主细胞中的其他含半胱氨酸的蛋白反应。即使去除了半胱氨酸残基,单链Fc结构域仍然可以形成非共价连接在一起的二聚Fc结构域。在其他实施方案中,可以修饰Fc区以使其与选择的宿主细胞更相容。例如,可以去除典型天然Fc区N末端附近的PA序列,其可以被大肠杆菌中的消化酶例如脯氨酸亚氨基肽酶 (proline iminopeptidase) 识别。在其他实施方案中,可以去除Fc结构域内的一个或多个糖基化位点。通常被糖基化的残基(例如,天冬酰胺)可引起溶细胞反应 (cytolytic response)。此类残基可以被缺失或被未糖基化的残基(例如,丙氨酸)取代。在其他实施方案中,参与与补体相互作用的位点,例如C1q结合位点,可以从Fc区去除。例如,可以将人IgG1的EKK序列删除或取代。在一些实施方案中,可以去除影响与Fc受体结合的位点,优选除挽救受体结合位点之外的位点。在其他实施方案中,可以修饰Fc区以去除ADCC位点。ADCC位点是本领域已知的;关于IgG1中的ADCC位点,参见,例如,Molec. Immunol. 29 (5) : 633-9 (1992)。变体Fc结构域的具体示例公开在例如WO 97/34631和WO 96/32478中。

[0125] 在一个实施方案中,对Fc的铰链区进行修饰,使得铰链区中半胱氨酸残基的数量改变,例如增加或减少。这种方法进一步描述在Bodmer等人的美国专利号5,677,425中。改变Fc铰链区中半胱氨酸残基的数量以例如促进轻链和重链的组装或增加或降低抗体的稳定性。在一个实施方案中,对抗体的Fc铰链区进行突变以减少抗体的生物半衰期。更具体地,将一个或多个氨基酸突变引入Fc-铰链片段的CH2-CH3结构域界面区域,使得抗体相对于天然Fc-铰链结构域葡萄球菌蛋白A (Staphylococcal protein A, SpA) 结合具有受损的SpA结合。这种方法进一步描述在Ward等人的美国专利号6,165,745中。

[0126] 在其他实施方案中,通过将至少一个氨基酸残基替换为不同的氨基酸残基来改变Fc区,以改变抗体的效应子功能。例如,将选自氨基酸残基234、235、236、237、297、318、320和322的一个或多个氨基酸替换为不同的氨基酸残基,使得抗体对效应配体的亲和力改变,但保留亲本抗体的抗原结合能力。对其亲和力改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的CI组分。这种方法进一步详细描述在Winter等人的美国专利号5,624,821和5,648,260中。

[0127] 在另一个示例中,将选自氨基酸残基329、331和322的一个或多个氨基酸替换为不同的氨基酸残基,使得抗体具有改变的C1q结合和/或减少或消除的CDC。这种方法进一步详细描述在Idusogie等人的美国专利号6,194,551中。

[0128] 在另一个示例中,改变氨基酸位置231和239内的一个或多个氨基酸残基,从而改变抗体固定补体的能力。这种方法进一步描述在Bodmer等人的PCT公开WO 94/29351中。

[0129] 在另一个示例中,可以通过修饰以下位置处的一个或多个氨基酸来修饰Fc区,以增加ADCC和/或增加对Fc γ 受体的亲和力:234、235、236、238、239、240、241、243、244、245、247、248、249、252、254、255、256、258、262、263、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、299、301、303、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438或439。示例性取代包括236A、239D、239E、268D、267E、268E、268F、324T、332D和332E。示例性变体包括239D/332E、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324T和267E/268F/324T。用于增强Fc γ R和补体相互作用的其他修饰包括但不限于取代298A、333A、334A、326A、247I、339D、339Q、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、305I和396L。这些和其他修饰综述在Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691中。

[0130] 增加与Fc γ 受体结合的Fc修饰包括在Fc区的以下任意一个或多个氨基酸位置处的氨基酸修饰:238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、324、327、329、330、335、337、338、340、360、373、376、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439,其中Fc区中的残基编号是Kabat中EU索引的编号(W000/42072)。

[0131] 可以对Fc进行的其他Fc修饰是用于减少或消除与Fc γ R和/或补体蛋白的结合,从而减少或消除Fc介导的效应子功能如ADCC、抗体依赖性细胞吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 和CDC的那些。示例性修饰包括但不限于在位置234、235、236、237、267、269、325和328处的取代、插入和缺失,其中编号依照EU索引。示例性取代包括但不限于234G、235G、236R、237K、267R、269R、325L和328R,其中编号依照EU索引。

Fc变体可以包含236R/328R。用于减少Fc γ R和补体相互作用的其他修饰包括取代297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233P和234V,以及通过突变或酶促方法或通过在不使蛋白糖基化的细菌等生物体中生产来去除位置297处的糖基化。这些和其他修饰综述在Strohl,2009,Current Opinion in Biotechnology20:685-691中。

[0132] 任选地,Fc区可以在本领域技术人员已知的另外和/或替代的位置处包含非天然存在的氨基酸残基(参见,例如,美国专利号5,624,821、6,277,375、6,737,056、6,194,551、7,317,091、8,101,720、W000/42072、W001/58957、W002/06919、W004/016750、W004/029207、W004/035752、W004/074455、W004/099249、W004/063351、W005/070963、W005/040217、W005/092925和W006/020114)。

[0133] 也可以使用增强对抑制性受体Fc γ RIIb的亲合力的Fc变体。此类变体可以提供具有与Fc γ RIIb细胞相关的免疫调节活性的Fc融合蛋白,包括例如B细胞和单核细胞。在一个实施方案中,Fc变体提供了相对于一种或多种活化受体选择性增强的对Fc γ RIIb的亲合力。用于改变与Fc γ RIIb结合的修饰包括在选自234、235、236、237、239、266、267、268、325、326、327、328和332(依照EU索引)组成的组的位置处的一个或多个修饰。用于增强Fc γ RIIb亲和力的示例性取代包括但不限于234D、234E、234F、234W、235D、235F、235R、235Y、236D、236N、237D、237N、239D、239E、266M、267D、267E、268D、268E、327D、327E、328F、328W、328Y和332E。示例性取代包括235Y、236D、239D、266M、267E、268D、268E、328F、328W和328Y。用于增强与Fc γ RIIb结合的其他Fc变体包括235Y/267E、236D/267E、239D/268D、239D/267E、267E/268D、267E/268E和267E/328F。

[0134] Fc区对其配体的亲和力和结合特性可以通过本领域已知的多种体外测定方法(基于生物化学或免疫学的测定)确定,所述方法包括但不限于平衡方法(equilibrium method)(例如,ELISA或放射免疫测定)或动力学(例如,BIACORE分析),以及其他方法,例如间接结合测定、竞争性抑制测定、荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer,FRET)、凝胶电泳和色谱(例如,凝胶过滤)。这些和其他方法可以利用一种或多种被检组分上的标记和/或采用多种检测方法,包括但不限于生色、荧光、发光或同位素标记。结合亲和力和动力学的详细描述可以在Paul,W.E.,ed.,Fundamental Immunology,4th Ed.,Lippincott-Raven,Philadelphia(1999)中找到,其重点在于抗体-免疫原相互作用。

[0135] 在一些实施方案中,对抗体进行修饰以增加其生物半衰期。各种方法都是可能的。例如,这可以通过增加Fc区对FcRn的结合亲和力来完成。例如,可以突变以下残基中的一个或多个:252、254、256、433、435、436,如美国专利号6,277,375中所述。具体的示例性取代包括以下一个或多个:T252L、T254S和/或T256F。或者,为了增加生物半衰期,可以在CH1或CL区内改变抗体以含有从IgG Fc区的CH2结构域的两个环中取得的挽救受体结合表位,如Presta等人的美国专利号5,869,046和6,121,022中所述。增加与FcRn的结合和/或改善药代动力学特性的其他示例性变体包括位置259、308、428和434处的取代,包括例如259I、308F、428L、428M、434S、434H、434F、434Y和434M。增加Fc与FcRn结合的其他变体包括:250E、250Q、428L、428F、250Q/428L(Hinton等人,2004,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216、Hinton等人2006Journal of Immunology 176:346-356)、256A、272A、286A、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A(Shields等人,等人Journal of Biological

Chemistry, 2001, 276 (9) : 6591-6604)、252F、252T、252Y、252W、254T、256S、256R、256Q、256E、256D、256T、309P、311S、433R、433S、433I、433P、433Q、434H、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H、308T/309P/311S (Dall'Acqua等人Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua等人, 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524)。用于调节Fc γ Rn结合的其他修饰描述在Yeung等人, 2010, J Immunol, 182:7663-7671中。在一些实施方案中, 可以使用具有特定生物学特征的杂合IgG同种型。例如, 可以通过将CH2和/或CH3区中的IgG1位置取代为来自IgG3中在两个同种型不同的位置处的氨基酸来构建IgG1/IgG3杂合变体。因此, 可以构建包含一个或多个取代例如274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、422I、435R和436F的杂合变体IgG抗体。在本文所述的其他实施方案中, 可以通过将CH2和/或CH3区中的IgG2位置取代为来自IgG1中在两个同种型不同的位置处的氨基酸来构建IgG1/IgG2杂合变体。因此, 可以构建包含一个或多个取代的杂合变体IgG抗体, 所述取代例如以下氨基酸取代的一个或多个: 233E、234L、235L、236G (指在位置236处插入甘氨酸) 和321h。

[0136] 此外, 已经定位了人类IgG1上针对Fc γ R1、Fc γ RII、Fc γ RIII和Fc γ Rn的结合位点, 并且已经描述了具有改善的结合的变体 (参见Shields, R.L. 等人 (2001) J. Biol. Chem. 276: 6591-6604)。显示在位置256、290、298、333、334和339处的特定突变可改善与Fc γ RIII的结合。此外, 显示以下组合突变体可改善Fc γ RIII结合: T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A和S298A/E333A/K334A, 已显示它们显示出增强的Fc γ RIIIa结合和ADCC活性 (Shields等人, 2001)。已鉴定出与Fc γ RIIIa的结合强烈增强的其他IgG1变体, 包括具有S239D/I332E和S239D/I332E/A330L突变的变体, 其在食蟹猴 (cynomolgus monkey) 中显示出对Fc γ RIIIa亲和力的最大增加、Fc γ RIIb结合的降低和强细胞毒活性 (Lazar等人, 2006)。将三重突变引入抗体如阿仑单抗 (alemtuzumab) (对CD52特异)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (对HER2/neu特异)、利妥昔单抗 (rituximab) (对CD20特异) 和西妥昔单抗 (cetuximab) (对EGFR特异) 会转化为在体外显著增强的ADCC活性, 并且S239D/I332E变体显示出增强的耗减猴体内B细胞的能力 (Lazar等人, 2006)。此外, 已经鉴定了含有L235V、F243L、R292P、Y300L和P396L突变的IgG1突变体, 其在B细胞恶性肿瘤和乳腺癌模型中表达人Fc γ RIIIa的转基因小鼠中表现出增强的与Fc γ RIIIa的结合并同时具有增强的ADCC活性 (Stavenhagen等人, 2007; Nordstrom等人, 2011)。可以使用的其他Fc突变体包括: S298A/E333A/L334A、S239D/I332E、S239D/I332E/A330L、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L和M428L/N434S。

[0137] 在一些实施方案中, 选择与Fc γ R结合减少的Fc。具有减少的Fc γ R结合的示例性Fc, 例如IgG1 Fc, 包含以下三个氨基酸取代: L234A、L235E和G237A。

[0138] 在一些实施方案中, 选择补体结合减少的Fc。补体结合减少的示例性Fc, 例如IgG1 Fc, 具有以下两个氨基酸取代: A330S和P331S。

[0139] 在一些实施方案中, 选择基本上不具有效应子功能的Fc, 即, 它与Fc γ R的结合减少并且补体结合减少。无效效应子功能 (effectorless) 的示例性Fc, 例如, IgG1 Fc, 包含以下五个突变: L234A、L235E、G237A、A330S和P331S。

[0140] 当使用IgG4恒定结构域时, 通常优选包括取代S228P, 其模拟IgG1中的铰链序列, 从而使IgG4分子稳定。

[0141] 增加血清半衰期的Fc突变

[0142] 在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体的Fc区或Fc结构域包含促进抗结合分子的血清半衰期增加的氨基酸修饰。已经描述了增加抗体半衰期的突变。在一个实施方案中,靶向CD3的重链和靶向HIV抗原的重链之一或两者的Fc区或Fc结构域包含位置252 (EU编号) 处的甲硫氨酸至酪氨酸取代、位置254 (EU编号) 处的丝氨酸至苏氨酸取代以及位置256 (EU编号) 处的苏氨酸至谷氨酸取代。参见,例如,美国专利号7,658,921。这种类型的突变体,称为“YTE突变体”,其表现出相对于同一抗体的野生型版本增加四倍的半衰期 (Da11' Acqua, 等人, J Biol Chem, 281:23514-24 (2006); Robbie, 等人, Antimicrob Agents Chemotherap., 57 (12):6147-6153 (2013))。在某些实施方案中,靶向CD3的重链和靶向HIV抗原的重链之一或两者的Fc区或Fc结构域包含含有在位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436 (EU编号) 处的氨基酸残基的一个、二个、三个或更多个氨基酸取代的IgG恒定结构域。或者, M428L和N434S (“LS”) 取代可以增加多特异性抗原结合分子的药代动力学半衰期。在其他实施方案中,靶向CD3的重链和靶向HIV抗原的重链之一或两者的Fc区或Fc结构域包含M428L和N434S取代 (EU编号)。在其他实施方案中,靶向CD3的重链和靶向HIV抗原的重链之一或两者的Fc区或Fc结构域包含T250Q和M428L (EU编号) 突变。在其他实施方案中,靶向CD3的重链和靶向HIV抗原的重链之一或两者的Fc区或Fc结构域包含H433K和N434F (EU编号) 突变。

[0143] 增强效应子活性的Fc突变

[0144] 在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体的Fc区或Fc结构域包含增加效应子活性,例如具有改善的Fc γ IIIa结合和增加的抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的翻译后和/或氨基酸修饰。在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DE修饰 (即,依照EU编号的S239D和I332E)。在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DEL修饰 (即,依照EU编号的S239D、I332E和A330L)。在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DEA修饰 (即,EU编号的S239D、I332E和G236A)。在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DEAL修饰 (即,依照EU编号的S239D、I332E、G236A和A330L)。参见,例如,美国专利号7,317,091、7,662,925、8,039,592、8,093,357、8,093,359、8,383,109、8,388,955、8,735,545、8,858,937、8,937,158、9,040,041、9,353,187、10,184,000和10,584,176。增加效应子活性,例如具有改善的Fc γ IIIa结合和增加的抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的其他氨基酸修饰包括但不限于 (EU编号) 第一Fc结构域上的F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L; S298A/E333A/K334A; 或L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A和第二Fc结构域上的D270E/K326D/A330M/K334E。增加C1q结合和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 的氨基酸突变包括但不限于 (EU编号) S267E/H268F/S324T或K326W/E333S。增强效应子活性的Fc区突变综述在例如Wang, 等人, Protein Cell (2018) 9 (1):63-73; 和Saunders, Front Immunol. (2019) 10:1296中。

[0145] 在其他实施方案中,抗HIV gp120定向抗体或其抗原结合片段具有修饰的糖基化,例如,其可以在翻译后或通过基因工程引入。在一些实施方案中,抗HIV gp120定向抗体或其抗原结合片段是无岩藻糖基化的,例如,在存在于抗体或其抗原结合片段中的糖基化位点处。大多数批准的单克隆抗体是IgG1同种型,其中两个N连接的双触角复合型寡糖 (N-

linked biantennary complex-type oligosaccharide) 与Fc区结合。Fc区通过其与Fc γ R家族的白细胞受体相互作用来发挥ADCC的效应子功能。非岩藻糖基化单克隆抗体是经过工程化使得抗体Fc区中的寡糖不具有任何岩藻糖单元的单克隆抗体。

[0146] f. 多价抗体

[0147] 在一个实施方案中,本发明的抗体可以是单价或多价的(例如,二价、三价等)。如本文所用,术语“价(valency)”是指与抗体相关的潜在靶结合位点的数量。每个靶结合位点特异性结合一个靶分子或靶分子上的一个特定位置或位点(locus)。当抗体是单价的时,分子的每个结合位点将特异性结合单个抗原位置或表位。当抗体包含多于一个靶结合位点(多价)时,每个靶结合位点可以特异性结合相同或不同的分子(例如,可以结合不同的配体或不同的抗原,或相同抗原上的不同表位或位置)。参见,例如,美国专利号2009/0130105。在每种情况下,结合位点的至少一个将包含与DLL3同种型相关的表位、基序或结构域。

[0148] 在一个实施方案中,抗体是其中两条链具有不同特异性的双特异性抗体(bispecific antibody),如Millstein等人,1983,Nature,305:537-539中所述。其他实施方案包括具有额外特异性的抗体,例如三特异性抗体(trispecific antibody)。其他更复杂的兼容性多特异性构建体及其制备方法描述在美国专利号2009/0155255以及W0 94/04690;Suresh等人,1986,Methods in Enzymology,121:210;和W096/27011中。

[0149] 如上所述,多价抗体可以免疫特异性结合目标靶分子的不同表位,或者可以免疫特异性结合靶分子以及异源表位,例如异源多肽或固体支持物。在一些实施方案中,多价抗体可以包括双特异性抗体或三特异性抗体。

[0150] 双特异性抗体是对至少两个不同表位具有结合特异性的抗体。示例性的双特异性抗体可以结合单个抗原的两个不同表位。其他此类抗体可以组合第一抗原结合位点与针对第二抗原的结合位点。或者,抗HIV臂可以与结合白细胞上的触发分子(triggering molecule)的臂组合,例如T细胞受体分子(例如CD3)或IgG的Fc受体(Fc γ R),例如Fc γ RI(CD64)、Fc γ RII(CD32)和Fc γ RIII(CD16),从而将细胞防御机制集中和定位到被感染的细胞。双特异性抗体还可用于将细胞毒性剂定位到被感染的细胞。可以将双特异性抗体制备为全长抗体或抗体片段(例如,F(ab')₂双特异性抗体)。例如,W0 96/16673描述了双特异性抗ErbB2/抗Fc γ RIII抗体,且美国专利号5,837,234公开了双特异性抗ErbB2/抗Fc γ RI抗体。例如,W098/02463中报道了双特异性抗ErbB2/Fc α 抗体;美国专利号5,821,337教导了双特异性抗ErbB2/抗CD3抗体。还参见,例如,Mouquet等人,Polyreactivity Increases The Apparent Affinity Of Anti-HIV Antibodies By Heteroligation.NATURE.467,591-5(2010)。

[0151] 双特异性抗体还包括交联或“异源缀合(heteroconjugate)”抗体。例如,异源缀合中的其中一种抗体可以与抗生物素蛋白偶联,另一种与生物素偶联。例如,已提出此类抗体可将免疫系统细胞靶向不想要的细胞(美国专利号4,676,980),并用于治疗HIV感染(W0 91/00360、W0 92/200373和EP 03089)。可以使用任何方便的交联方法制备异源缀合抗体。合适的交联剂是本领域公知的,并且与多种交联技术一同公开在美国专利号4,676,980中。

[0152] 制备双特异性抗体的方法是本领域已知的。全长双特异性抗体的传统生产基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中两条链具有不同的特异性(例如,参见,Millstein等人,Nature,305:537-539(1983))。在例如W093/08829、Traunecker等人,EMBO

J., 10:3655-3659 (1991) 中公开了类似的方法, 并且还参见Mouquet等人, Polyreactivity Increases The Apparent Affinity Of Anti-HIV Antibodies By Heteroligation. NATURE. 467, 591-5 (2010)。

[0153] 或者, 将具有所需结合特异性的抗体可变区(抗体-抗原组合位点)与免疫球蛋白恒定结构域序列融合。该融合是与包含铰链、CH2和CH3区的至少部分的Ig重链恒定结构域融合。根据一些实施方案, 在至少一个融合(fusion)中存在含有轻链键合所需位点的第一重链恒定区(CH1)。将编码免疫球蛋白重链融合和免疫球蛋白轻链(若需要)的DNA插入单独的表达载体中, 并共转染到合适的宿主细胞中。当在构建中使用的三个多肽链的不等比例提供所需双特异性抗体的最佳产量时, 这在实施方案中提供了更大的灵活性来调节三个多肽片段的相互比例。然而, 当至少两个多肽链的相等比例的表达导致高产量时, 或当比例对所需链组合的产量没有显著影响时, 将两条或全部三条多肽链的编码序列插入到单个表达载体中是可能的。

[0154] 从抗体片段产生双特异性抗体的技术也已在文献中描述。例如, 可以使用化学键来制备双特异性抗体。例如, Brennan等人, Science, 229:81 (1985) 描述了一种方法, 其中完整的抗体经蛋白水解切割以产生F(ab')₂片段。这些片段在二硫醇络合剂亚砷酸钠的存在下被还原, 以使邻位二硫醇稳定并防止分子间二硫化物形成。然后将产生的Fab'片段转化为硫代硝基苯甲酸酯(thionitrobenzoate, TNB)衍生物。然后通过使用巯基乙胺还原将Fab'-TNB衍生物之一转化为Fab'-硫醇, 并与等摩尔量的另一Fab'-TNB衍生物混合以形成双特异性抗体。产生的双特异性抗体可以用作酶选择性固定的试剂。

[0155] 本文考虑了抗体的其他修饰。例如, 抗体可以连接至多种非蛋白质聚合物(nonproteinaceous polymer)之一, 例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙烯或聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物。抗体还可以被包埋在微胶囊中, 其例如通过凝聚(coacervation)技术或通过界面聚合(例如, 分别为羟甲基纤维素或明胶-微胶囊以及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)、在胶体药物递送系统(例如, 脂质体、白蛋白微球、微型乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)中或在粗滴乳状液(macroemulsion)中制备。此类技术公开在例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Oslo, A., Ed., (1980)中。

[0156] 在一些实施方案中, 本发明的双特异性抗体包含: 与第一抗原(例如, gp120)结合的第一抗原结合臂和与第二抗原结合的第二抗原结合臂, 其中第一抗原和第二抗原不同。

[0157] 在一些实施方案中, 第一抗原结合臂包含: (a) 分别如SEQ ID NO: 11-16所示的VH CDR 1-3和VL CDR 1-3; (b) 分别如SEQ ID NO: 3和2; SEQ ID NO: 3和6; SEQ ID NO: 3和7; SEQ ID NO: 3和8; SEQ ID NO: 3和9; SEQ ID NO: 3和10; SEQ ID NO: 1和5; SEQ ID NO: 1和8; 或SEQ ID NO: 1和9所示的HC和LC。

[0158] 在一些实施方案中, 第二抗原选自由以下组成的组: CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16); CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体

C3 (KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4 (KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3 (NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2 (NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1 (NCR1或NK-p46)、CD226 (DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子 (CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1 (SLAMF1)、CD48 (SLAMF2)、淋巴细胞抗原9 (LY9或SLAMF3)、CD244 (2B4或SLAMF4)、CD84 (SLAMF5)、SLAM家族成员6 (SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7 (SLAMF7或CRACC)、CD27 (TNFRSF7)、semaphorin 4D (SEMA4D或CD 100)、CD 160 (NK1)、免疫检查点蛋白 (例如PD-1、PD-L1、CTLA-4) 以及gp120的第二表位。

[0159] g. 抗体衍生物

[0160] 可以对本文提供的抗体进行进一步修饰以包含本领域已知且容易获得的额外的非蛋白质部分。适用于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。

[0161] 水溶性聚合物的非限制性示例包括但不限于PEG、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖 (dextran)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三恶烷 (poly-1,3,6-trioxane)、乙烯/马来酸酐共聚物 (ethylene/maleic anhydride copolymer)、聚氨基酸 (均聚物 (homopolymer) 或无规共聚物 (random copolymer)) 以及葡聚糖或聚 (n-乙烯基吡咯烷酮) 聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如, 甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性而在制备中可具有优势。聚合物可以具有任意分子量并且可以是支链或非支链的。连接至抗体的聚合物的数量可以不同, 并且如果连接的聚合物多于一种, 它们可以是相同或不同的分子。一般而言, 用于衍生化的聚合物的数量和/或类型可以基于包括但不限于以下的考虑来确定: 待改进的抗体的特定性质或功能、抗体衍生物是否将在指定条件下用于治疗中等。

[0162] 在另一个实施方案中, 提供了可以通过暴露于辐射而选择性加热的抗体和非蛋白质部分的缀合物。在一个实施方案中, 非蛋白质部分是碳纳米管 (Kam等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605 (2005))。辐射可以是任何波长, 并且包括但不限于不伤害普通细胞但将非蛋白质部分加热到接近抗体-非蛋白质部分的细胞被杀死的温度的波长。

[0163] 本文所述抗体的另一种修饰是聚乙二醇化。可以将抗体聚乙二醇化以例如增加抗体的生物学 (例如血清) 半衰期。为了使抗体聚乙二醇化, 通常将抗体或其片段与PEG例如PEG的反应性酯或醛衍生物、在使一个或多个PEG基团连接至抗体或抗体片段的条件下反应。优选地, 聚乙二醇化通过与反应性PEG分子 (或类似的反应性水溶性聚合物) 的酰化反应或烷基化反应进行。如本文所用, 术语“聚乙二醇”旨在涵盖已用于将其他蛋白衍生化的任何形式的PEG, 例如单 (CI-CIO) 烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-马来酰亚胺。在一些实施方案中, 待聚乙二醇化的抗体是非糖基化抗体。用于将蛋白聚乙二醇化的方法是本领域已知的, 并且可以应用于本文所述的抗体。参见, 例如, Nishimura等人的EP 0 154 316和Ishikawa等人的EP0401384。

[0164] 本发明还涵盖本文所述的与治疗剂、聚合物、可检测标记或酶缀合的人单克隆抗体。在一个实施方案中, 治疗剂是细胞毒性剂。在一个实施方案中, 聚合物是PEG。

[0165] h. 核酸、表达盒 (expression cassette) 和载体

[0166] 本发明提供了编码本发明的多肽、肽片段和偶联蛋白的分离的核酸区段。本发明的核酸区段还包括由于遗传密码的简并性而编码相同氨基酸的区段。例如,氨基酸苏氨酸由ACU、ACC、ACA和ACG编码,并且因此是简并的。本发明旨在包括编码相同氨基酸的多核苷酸区段的所有变体。此类突变是本领域已知的(Watson等人,Molecular Biology of the Gene,Benjamin Cummings 1987)。突变还包括改变核酸区段以编码保守性氨基酸变化,例如,用亮氨酸取代异亮氨酸等。此类突变也是本领域已知的。因此,本发明的基因和核苷酸序列包括天然存在的序列以及突变形式。

[0167] 本发明的核酸片段可以包含在载体中。载体可以包括但不限于双链或单链线性或环状形式的任何质粒、噬菌粒(phagemid)、F因子、病毒、粘粒或噬菌体,其可以是或可以不是自传递的(self transmissible)或可移动的。所述载体还可以通过整合到细胞基因组中或存在于染色体外(例如,具有复制起点的自主复制质粒)来转化原核或真核宿主。

[0168] 优选地,载体中的核酸区段在合适的启动子或其他调控元件的控制下,并且有效连接至合适的启动子或其他调控元件,以在体外或在宿主细胞例如真核细胞或微生物例如细菌中进行转录。所述载体可以是在多个宿主中起作用的穿梭载体(shuttle vector)。载体也可以是克隆载体,其通常含有一个或少量限制性内切核酸酶识别位点,外源DNA序列可以以可确定的方式插入该位点。此类插入可以在不丧失克隆载体的基本生物学功能的情况下发生。克隆载体还可以含有适合用于鉴定和选择用克隆载体转化的细胞的标记基因。标记基因的示例是四环素抗性或氨苄青霉素抗性。许多克隆载体是可商购的(Stratagene, New England Biolabs, Clontech)。

[0169] 本发明的核酸区段也可以插入到表达载体中。通常,表达载体含有以下:编码细菌复制起点的原核DNA元件和抗生素抗性基因,以提供表达载体在细菌宿主中的扩增和选择;控制转录起始的调控元件,例如启动子;以及控制转录本加工的DNA元件,例如内含子或转录终止/多聚腺苷酸化序列。

[0170] 将核酸区段引入载体的方法是本领域中可获得的(Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,3rd edition,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y. (2001))。简言之,用一种或多种限制性内切酶(限制性内切核酸酶)处理要插入核酸区段的载体以产生具有平端(blunt end)、具有5'或3'悬突(overhang)的“粘性(sticky)”端的线性化载体,或以上任意组合。载体也可以用限制酶处理,并随后用另一种修饰酶如聚合酶、外切核酸酶、磷酸酶或激酶处理,以产生具有可用于将核酸区段连接至载体的特征的线性化载体。用一种或多种限制性内切酶处理待插入载体中的核酸区段,以产生具有平端、具有5'或3'悬突的“粘性”端或以上任意组合的线性化区段。核酸区段也可以用限制酶处理,并随后用另一种DNA修饰酶处理。此类DNA修饰酶包括但不限于聚合酶、外切核酸酶、磷酸酶或激酶,以产生具有用于将核酸区段连接至载体的特征的核酸区段。

[0171] 然后根据本领域可用的方法将经处理的载体和核酸区段连接在一起以形成含有核酸区段的构建体(Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,3rd edition,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y. (2001))。简言之,在合适缓冲液和连接酶的存在下合并经处理的核酸片段和经处理的载体。然后将混合物在合适的条件下孵育,以允许连接酶将核酸片段连接至载体。

[0172] 本发明还提供了一种表达盒,其含有能够指导本发明的特定核酸区段在体外或在

宿主细胞中表达的核酸序列。此外,可以将本发明的核酸区段插入表达盒中,从而产生反义信息。表达盒是可分离的组件,使得表达盒可以是线性形式并且可用于体外转录和翻译测定。进行这些测定的材料和程序可商购自Promega Corp. (Madison, Wis.)。例如,可以通过将核酸序列置于T7启动子的控制下,并然后使用T7 RNA聚合酶产生体外转录物来产生体外转录物。然后可以通过使用兔网织红细胞(rabbit reticulocyte)裂解物在体外翻译该转录物。或者,可以将表达盒并入载体中,从而允许表达盒在宿主细胞内复制和扩增,或还允许核酸区段的体外转录和翻译。

[0173] 这样的表达盒可以含有一个或多个限制性位点,其允许将核酸区段置于调控序列的调控下。表达盒还可含有与核酸区段有效连接的终止信号以及核酸区段正确翻译所需的调控序列。含有核酸区段的表达盒可以是嵌合的,这意味着它的至少一种组分相对于它的至少一种其它组分是异源的。表达盒也可以是天然存在但已经以可用于异源表达的重组形式获得的表达盒。表达盒中核酸片段的表达可以在组成型启动子或诱导型启动子的控制下,其仅当宿主细胞暴露于一些特定外部刺激时才开始转录。

[0174] 表达盒可以在转录的5'-3'方向包括在体内和/或体外有功能的转录和翻译起始区、核酸区段以及转录和翻译终止区。终止区可以是与转录起始区同源的(native),可以是与核酸区段同源的,或者可以衍生自另一个来源。

[0175] 调控序列可以是位于编码序列上游(5'非编码序列)、内部或下游(3'非编码序列)的多核苷酸序列,并且其影响相关编码序列的转录、RNA加工或稳定性或翻译。调控序列可以包括但不限于增强子、启动子、抑制子结合位点、翻译前导序列、内含子和多聚腺苷酸化信号序列。它们可以包括天然和合成序列以及可以是合成和天然序列的组合的序列。尽管调控序列不限于启动子,一些有用的调控序列包括组成型启动子、诱导型启动子、被调控的启动子(regulated promoter)、组织特异性启动子、病毒启动子和合成启动子。

[0176] 启动子是一种通过提供对RNA聚合酶的识别和其他正常转录所需的因子来控制编码序列的表达的核苷酸序列。启动子包括最小启动子,仅由转录起始所需的所有基础元件组成,例如TATA盒(TATA-box)和/或起始子(initiator),其是包含TATA盒和用于指定转录起始位点的其他序列的短DNA序列,向其中添加调控元件以控制表达。启动子可以完全衍生自天然基因,或包含衍生自自然界中发现的不同启动子的不同元件,或甚至包含合成DNA区段。启动子可以含有参与控制转录起始的有效性以响应生理或发育条件的蛋白因子的结合的DNA序列。

[0177] 本发明还提供了含有载体和表达盒的构建体。载体可以选自但不限于先前描述的任何载体。可以通过本领域已知和先前描述的方法将表达盒插入该载体中(Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001))。在一个实施方案中,表达盒的调控序列可以衍生自除被插入表达盒的载体之外的来源。在另一个实施方案中,含有载体和表达盒的构建体是通过将本发明的核酸区段插入本身含有调控序列的载体中而形成的。因此,将核酸区段插入载体以形成表达盒。含有调控序列的载体是可商购的,并且它们的使用方法是本领域已知的(Clontech, Promega, Stratagene)。

[0178] 在另一个方面,本公开还提供了(i)编码上述抗体或其抗原结合片段的多肽链的核酸分子;(ii)包含所述核酸分子的载体;和(iii)包含所述载体的培养的宿主细胞。还提

供了一种生产多肽的方法,包括:(a)获得所述培养的宿主细胞;(b)在允许表达由载体编码的多肽和组装抗体或其片段的条件下,在培养基中培养培养的宿主细胞;和(c)从培养的细胞或细胞的培养基中纯化抗体或片段。

[0179] i.生产方法

[0180] 可以使用重组方法和组合物来产生抗体,例如,如美国专利号4,816,567中所述。在一个实施方案中,提供了编码本文所述抗体的分离的核酸。此类核酸可编码包含抗体VL的氨基酸序列和/或包含抗体VH的氨基酸序列(例如,抗体的轻链和/或重链)。在进一步的实施方案中,提供了一种或多种包含此类核酸的载体(例如,表达载体)。在进一步的实施方案中,提供了包含此类核酸的宿主细胞。在一个这样的实施方案中,宿主细胞包含以下(例如,已经用以下转化):(1)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的载体,或(2)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸的第一载体(first vector)和包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的第二载体(second vector)。在一个实施方案中,宿主细胞是真核细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(lymphoid cell)(例如,Y0、NS0、Sp20细胞)。在一个实施方案中,提供了一种制备抗体的方法,其中所述方法包括在适合于表达抗体的条件下培养如上所提供的包含编码所述抗体的核酸的宿主细胞,和任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收抗体。

[0181] 对于抗体的重组生产,将例如如上所述的编码抗体的核酸分离并插入一种或多种载体中,以在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸可以使用常规方法(例如,通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)容易地分离和测序。

[0182] 用于克隆或表达编码抗体的载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如,抗体可以在细菌中生产,尤其是当不需要糖基化和Fc效应子功能时。对于抗体片段和多肽在细菌中的表达,参见,例如,美国专利号5,648,237、5,789,199和5,840,523。(另参见Charlton,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,N.J.,2003),pp.245-254,描述了抗体片段在大肠杆菌中的表达。)表达后,可以将抗体从可溶部分中的细菌细胞糊(bacterial cell paste)中分离出来,并且可以进一步纯化。

[0183] 除原核生物外,真核微生物如丝状真菌或酵母也是编码抗体的载体的合适克隆或表达宿主,包括糖基化途径已被“人源化”的真菌和酵母菌株,从而产生具有部分或完全人类糖基化模式的抗体。参见Gerngross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004)和Li等人,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[0184] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也衍生自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的示例包括植物和昆虫细胞。已经鉴定了许多杆状病毒毒株,其可以与昆虫细胞结合使用,尤其是用于草地贪夜蛾细胞(Spodoptera frugiperda cell)的感染。

[0185] 植物细胞培养物也可以用作宿主。参见,例如,美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述了用于在转基因植物中生产抗体的PLANTIBODIES技术)。

[0186] 脊椎动物细胞也可以用作宿主。例如,可以使用适合于悬浮生长的哺乳动物细胞系。其他有用的哺乳动物宿主细胞系的示例是由SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7);人胚

胎肾细胞系(293或293细胞,如例如Graham等人,J.Gen Virol.36:59(1977)中所述);幼仓鼠肾细胞(baby hamster kidney cell,BHK);小鼠支持细胞(mouse sertoli cell)(TM4细胞,如例如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)中所述);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(African green monkey kidney cell)(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);水牛鼠肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,如例如Mather等人,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)中所述;MRC 5细胞;和FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括CHO细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系,例如Y0、NS0和Sp2/0。对于适合于抗体生产的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见,例如,Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,N.J.), pp.255-268(2003)。

[0187] B.组合物和制剂

[0188] 在另一个方面,本公开还提供了一种药物组合物,其包含(i)至少一种如上所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分、核酸或载体;和(ii)药学上可接受的载体。

[0189] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含第二治疗剂。在一些实施方案中,第二治疗剂包括抗病毒剂或一种或多种其他抗体。在一些实施方案中,一种或多种其他抗体包括第二抗HIV抗体(例如,所公开的分离的抗HIV bNAbs)或其抗原结合部分,或与第三抗原结合的第三抗体。在一些实施方案中,第三抗原选自由以下组成的组:CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3(NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2(NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1(NCR1或NK-p46)、CD226(DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子(CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1)、CD48(SLAMF2)、淋巴细胞抗原9(LY9或SLAMF3)、CD244(2B4或SLAMF4)、CD84(SLAMF5)、SLAM家族成员6(SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7(SLAMF7或CRACC)、CD27(TNFRSF7)、semaphorin 4D(SEMA4D或CD 100)、CD 160(NK1)、免疫检查点蛋白(例如PD-1、PD-L1、CTLA-4)以及gp120的第二表位。

[0190] 在一些实施方案中,抗病毒剂选自由以下组成的组:非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入抑制剂或融合抑制剂以及整合酶抑制剂。

[0191] 本发明的药物组合物还可以作为疫苗(例如,作为基于AAV的疫苗)施用,或在与例如另一种免疫刺激剂、抗病毒剂或疫苗等的组合治疗中施用。在一些实施方案中,组合物包含浓度为至少1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml、50mg/ml、100mg/ml、150mg/ml、200mg/ml、1-300mg/ml或100-300mg/ml的本发明的抗体。

[0192] 在一些实施方案中,第二治疗剂包含抗炎药或抗病毒化合物。在一些实施方案中,

抗病毒化合物包含：核苷类似物、类肽(peptoid)、寡肽、多肽、蛋白酶抑制剂、3C样蛋白酶抑制剂、木瓜蛋白酶样蛋白酶抑制剂或RNA依赖性RNA聚合酶的抑制剂。在一些实施方案中，抗病毒化合物可以包括：阿昔洛韦(acyclovir)、更昔洛韦(gancyclovir)、阿糖腺苷(vidarabine)、膦甲酸(foscarnet)、西多福韦(cidofovir)、金刚烷胺(amantadine)、利巴韦林(ribavirin)、三氟胸苷(trifluorothymidine)、齐多夫定(zidovudine)、地达诺新(didanosine)、扎西他滨(zalcitabine)或干扰素。在一些实施方案中，干扰素是干扰素- α 或干扰素- β 。

[0193] 药物组合物在制备用于对HIV-1感染引起的病况的诊断、预防、治疗或其组合的药物中的用途也在本公开的范围內。

[0194] 药物组合物可以包含任意数量的赋形剂。可以使用的赋形剂包括载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、调味剂、包衣剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其组合。合适赋形剂的选择和使用教导在Gennaro, 编, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott Williams&Wilkins 2003)中, 其公开内容通过引用并入本文。

[0195] 优选地, 药物组合物适用于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、椎管或表皮施用(例如, 通过注射或输注)。根据施用途, 可以将活性化合物包封在材料中以保护其免受酸和其他可能使其失活的自然条件的作用。如本文所用, 短语“肠胃外施用(parenteral administration)”意指除肠内和外用施用以外的施用方式, 通常通过注射, 并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内(intracapsular)、眶内(intraorbital)、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下(subcuticular)、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下(subarachnoid)、椎管内(intraspinal)、硬膜外(epidural)和胸骨内(intrasternal)注射和输注。或者, 本文所述的本发明的抗体可通过非胃肠外途径施用, 例如外用(topical)、表皮或粘膜施用途, 例如鼻内、经口、经阴道、经直肠、舌下或外用。

[0196] 本发明的药物组合物可以制备成多种形式, 包括片剂、硬或软明胶胶囊、水溶液、悬浮液和脂质体以及其他缓释制剂, 例如成形聚合物凝胶。可以配制口服剂型, 使得抗体在通过胃后释放到肠中。此类制剂描述在美国专利号6,306,434和其中包含的参考文献中。

[0197] 口服液体药物组合物可以是例如水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆或酏剂(elixir)的形式, 或者可以作为干燥产品存在, 用于在使用前用水或其他合适的媒介物(vehicle)构建。此类液体药物组合物可以含有常规添加剂, 例如悬浮剂、乳化剂、非水性媒介物(其可包括食用油)或防腐剂。

[0198] 抗体可以配制用于肠胃外施用(例如, 通过注射, 例如弹丸式注射(bolus injection)或连续输注(continuous infusion)), 并且可以在安瓿、预装注射器、小体积输注容器或多剂量容器中以添加防腐剂的单位剂型存在。药物组合物可以采取例如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳剂的形式, 并且可以含有例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的配方剂(formulatory agent)。适用于直肠施用的药物组合物可以制成单位剂量栓剂。合适的载体包括盐水溶液和本领域常用的其他材料。

[0199] 对于吸入施用, 抗体可以方便地从吹入器(insufflator)、喷雾器(nebulizer)或加压包(pressurized pack)或其他方便的递送气溶胶喷雾的方式递送。加压包可以包含合适的推进剂(propellant), 例如二氯二氟甲烷(dichlorodifluoromethane)、三氯氟甲烷

(trichlorofluoromethane)、二氯四氟乙烷(dichlorotetrafluoroethane)、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀门以递送计量的量来确定。

[0200] 或者,对于通过吸入或吹入施用,抗体可以采用干粉组合物的形式,例如调节剂(modulator)和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂型存在于例如胶囊或针筒(cartridge),或例如粉末可以借助吸入器或吹入器从其中施用的明胶或泡罩包(blister pack)中。对于鼻内施用,抗体可以通过液体喷雾施用,例如通过塑料瓶雾化器(atomizer)。

[0201] 本发明的药物组合物还可以含有其他成分,例如调味剂、着色剂、抗微生物剂或防腐剂。应当理解,用于治疗所需的抗体量不仅随所选的特定载体而变化,而且随施用途径、所治疗病况的性质以及患者的年龄和状况而变化。最终,护理医疗保健提供者可以确定合适的剂量。此外,药物组合物可配制成单一单位剂型。

[0202] 本发明的药物组合物可以是无菌水溶液或分散液的形式。它也可以配制成微乳剂、脂质体或其他适合高药物浓度的有序结构。

[0203] 本文所述的本发明的抗体可以作为缓释制剂施用,在这种情况下需要较低的施用频率。剂量和频率根据抗体在患者体内的半衰期而变化。一般而言,人抗体的半衰期最长,其次是人源化抗体、嵌合抗体和非人抗体。施用的剂量和频率可以根据治疗是预防性的还是治疗性的而变化。在预防性应用中,在长时间段内以相对不频繁的间隔施用相对低的剂量。一些患者在他们的余生中继续接受治疗。在治疗性应用中,有时需要以相对短的间隔施用相对高的剂量,直至疾病的发展减少或终止,并且优选地,直至患者表现出疾病症状的部分或完全改善。此后,可以对患者施用预防性方案。

[0204] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的受试者和具体施用方式而变化,并且通常将是产生治疗效果的组合物的量。通常,在百分之百外,该量将在约0.01%至约99%的活性成分范围内,优选约0.1%至约70%,最优选约1%至约30%的活性成分,与药学上可接受的载体组合。

[0205] 药物组合物可以是控释制剂,包括植入物(implant)、透皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,例如乙烯醋酸乙烯酯(ethylene vinyl acetate)、聚酸酐(polyanhydride)、聚乙醇酸(polyglycolic acid)、胶原蛋白、聚原酸酯(polyorthoester)和聚乳酸(polylactic acid)。参见,例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0206] 治疗组合物可以通过医疗装置施用,所述医疗装置例如(1)无针真皮下注射装置(例如,US 5,399,163;5,383,851;5,312,335;5,064,413;4,941,880;4,790,824;和4,596,556);(2)微量输注泵(micro-infusion pump)(US 4,487,603);(3)透皮装置(US 4,486,194);(4)输注装置(US 4,447,233和4,447,224);(5)渗透装置(osmotic device)(US 4,439,196和4,475,196);其公开内容通过引用并入本文。

[0207] 在一些实施方案中,本文所述的本发明的人单克隆抗体可以被配制以确保在体内正确分布。例如,为了确保本发明的治疗性化合物穿过血脑屏障,可以将它们配制在脂质体中,所述脂质体可以另外包含靶向部分以增强向特定细胞或器官的选择性运输。参见,例

如,US 4,522,811;5,374,548;5,416,016;和5,399,331;V.V.Ranade (1989) Clin.Pharmacol.29:685;Umezawa等人,(1988) Biochem.Biophys.Res.Commun.153:1038; Bloeman等人 (1995) FEBS Lett.357:140;M.Owais等人 (1995) Antimicrob.Agents Chemother.39:180;Briscoe等人 (1995) Am.Physiol.1233:134;Schreier等人 (1994) .Biol.Chem.269:9090;Keinanen和Laukkanen (1994) FEBS Lett.346:123;以及Killion和 Fidler (1994) Immunomethods 4:273。

[0208] 在一些实施方案中,可以在初始剂量之后以可以与初始剂量大致相同或更少的量施用第二次或多次后续剂量的抗体或其抗原结合片段,其中后续剂量相隔至少1天至3天;至少1周;至少2周;至少3周;至少4周;至少5周;至少6周;至少7周;至少8周;至少9周;至少10周;至少12周;或至少14周。

[0209] 多种递送系统是已知的并且可用于施用本发明的药物组合物,例如,包封在脂质体、微粒、微胶囊、能够表达突变病毒的重组细胞、受体介导的内吞作用(参见,例如,Wu等人 (1987) J.Biol.Chem.262:4429-4432)。引入方法包括但不限于真皮内、透皮、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和经口途径。组合物可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或弹丸式注射、通过上皮或粘膜皮肤内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收,并且可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是全身的或局部的。药物组合物也可以在囊泡,尤其是脂质体中递送(参见,例如,Langer (1990) Science 249:1527-1533)。

[0210] 本文还考虑使用纳米颗粒来递送本发明的抗体。抗体缀合的纳米颗粒可用于治疗和诊断应用。抗体缀合的纳米颗粒以及制备和使用方法详细描述在Arruebo,M.,等人2009 (“Antibody-conjugated nanoparticles for biomedical applications” in J.Nanomater.Volume 2009,Article ID 439389)中,其通过引用并入本文。可以开发纳米颗粒并将其与包含在药物组合物中的抗体缀合以靶向细胞。用于药物递送的纳米颗粒也已描述在例如US 8257740或US 8246995中,其每一个以其整体并入本文。

[0211] 在某些情况下,药物组合物可以在控释系统中递送。在一个实施方案中,可以使用泵。在另一个实施方案中,可以使用聚合材料。在另一个实施方案中,可以将控释系统置于组合物的靶标附近,因此仅需要全身剂量的一部分。

[0212] 可注射制备物(injectable preparation)可以包括用于静脉内、皮下、皮内、颅内、腹膜内和肌内注射、滴注(drip infusion)等的剂型。这些可注射制备物可以通过公知的方法制备。例如,可注射制备物可以例如通过将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中来制备。作为用于注射的水性介质,有例如生理盐水,含有葡萄糖和其他助剂的等渗溶液等,其可以与合适的增溶剂例如醇类(例如,乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如,聚山梨酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质,使用例如芝麻油、大豆油等,其可与苯甲酸苄酯、苯甲醇等增溶剂组合使用。如此制备的注射剂优选装入合适的安瓿中。

[0213] 本发明的药物组合物可以用标准针头和注射器皮下或静脉内递送。此外,关于皮下递送,笔式递送装置(pen delivery device)容易用于递送本发明的药物组合物。此类笔式递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的笔式递送装置通常使用含药物组合物的可更换针筒。一旦针筒内的所有药物组合物已经被施用并且针筒是空的,则可以容易地将空针筒丢弃并替换为含药物组合物的新针筒。然后可以重新使用笔式递送装置。

在一次性笔式递送装置中,没有可更换的针筒。相反,一次性笔式递送装置预先填充有保持在装置内储液器(reservoir)中的药物组合物。一旦储液器中的药物组合物被清空,则将整个装置丢弃。

[0214] 许多可重复使用的笔式和自动注射器(autoinjector)递送装置可用于皮下递送本发明的药物组合物。示例包括但不限于AUTOPENTM(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONICTM笔(Disetronic Medical Systems, Burghdorf, 瑞士)、HUMALOG MIX 75/25TM笔、HUMALOGTM笔、HUMALIN 70/30TM笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPENTM I、II和III(Novo Nordisk, Copenhagen, 丹麦)、NOVOPEN JUNIORTM(Novo Nordisk, Copenhagen, 丹麦)、BDTM笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPENTM、OPTIPEN PROTM、OPTIPEN STARLETTM和OPTICLIKTM(Sanofi-Aventis, Frankfurt, 德国), 仅举数例。可用于皮下递送本发明的药物组合物的一次性笔式递送装置的示例包括但不限于SOLOSTARTM笔(Sanofi-Aventis)、FLEXPENTM(Novo Nordisk)和KWIKPENTM(Eli Lilly)、SURECLICKTM自动注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLETTM(Haselmeier, Stuttgart, 德国)、EPIPEN(Dey, L.P.)和HUMIRATM笔(Abbott Labs, Abbott Park, IL), 仅举数例。

[0215] 有利地,将上述用于经口或肠胃外使用的药物组合物制备成适于符合活性成分剂量的单位剂量的剂型。此类单位剂量的剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。所含抗体的量通常为每单位剂量中剂型约5至约500mg;尤其是在注射剂形式中,优选所含的抗体为约5至约300mg,而对于其他剂型,所含的抗体为约10至约300mg。

[0216] C. 方法和用途

[0217] a. 治疗方法

[0218] 根据另一个实施方案,本发明提供了治疗感染病毒(例如,HIV)感染的哺乳动物的方法,包括向哺乳动物施用包含本文公开的抗HIV抗体的药物组合物。根据一个实施方案,治疗感染HIV的哺乳动物的方法包括向哺乳动物施用包含本发明的抗体或其片段的药物组合物。本发明的组合物可以包括多于一种具有所公开特征的抗体(例如,多种抗体或大量抗体)。它还可以包括本领域已知的其他HIV中和抗体,例如但不限于GS-9722(依帕韦单抗(elipovimab))、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03(其全部与V3-聚糖区域结合)、2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2和LN01(其全部与gp41的MPER结合); PG9、PG16、CH01-04(其全部与V1V2-聚糖结合)、2G12(其与外结构域聚糖(outer domain glycan)结合)、VRC01、PG9和b12。

[0219] 在一些实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗HIV感染或HIV相关疾病的方法。所述方法包括(a)确定需要此类预防或治疗的患者,和(b)向患者施用包含治疗有效量的至少一种如上所述的抗HIV抗体或其抗原结合部分的第一治疗剂。

[0220] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用第二治疗剂。在一些实施方案中,第二治疗剂包含抗病毒剂或一种或多种其他抗体。在一些实施方案中,一种或多种其他抗体包含第二抗HIV抗体(例如,所公开的分离的抗HIV bNAbs)或其抗原结合部分,或与第三抗原

结合的第三抗体。在一些实施方案中,第三抗原选自由以下组成的组:CD3、Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16);CD89、CCR5、CD4、CD8、CD28、CD137、CTLA-4、gp41、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL1)、包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL2)、包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL3)、杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1)、杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2)、杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3)、杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4)、杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1)、杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1)、天然细胞毒性触发受体3(NCR3或NKp30)、天然细胞毒性触发受体2(NCR2或NK-p44)、天然细胞毒性触发受体1(NCR1或NK-p46)、CD226(DNAM-1)、细胞毒性和调节性T细胞分子(CRTAM或CD355)、信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1)、CD48(SLAMF2)、淋巴细胞抗原9(LY9或SLAMF3)、CD244(2B4或SLAMF4)、CD84(SLAMF5)、SLAM家族成员6(SLAMF6或NTB-A)、SLAM家族成员7(SLAMF7或CRACC)、CD27(TNFRSF7)、semaphorin 4D(SEMA4D或CD 100)、CD 160(NK1)、免疫检查点蛋白(例如PD-1、PD-L1、CTLA-4)以及gp120的第二表位。

[0221] 在一些实施方案中,抗病毒剂选自由以下组成的组:非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入抑制剂或融合抑制剂以及整合酶抑制剂。

[0222] 在一些实施方案中,将第一治疗剂或第二治疗剂瘤内、静脉内、皮下、骨内、经口、经真皮或舌下施用给患者。在一些实施方案中,第一治疗剂在第二治疗剂之前、之后或同时施用给患者。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段是预防性或治疗性施用。

[0223] 被动免疫已被证明是预防和治疗病毒性疾病的有效且安全的策略。(参见,例如,Keller等人,Clin.Microbiol.Rev.13:602-14(2000);Casadevall,Nat.Biotechnol.20:114(2002);Shibata等人,Nat.Med.5:204-10(1999);和Igarashi等人,Nat.Med.5:211-16(1999),其每一个均通过引用并入本文)。使用人单克隆抗体的被动免疫为紧急预防和治疗HIV提供了一种即时治疗策略。处于HIV相关疾病或病症风险中的受试者包括与感染者接触或以一些其他方式暴露于HIV的患者。预防剂的施用可以在HIV相关疾病或病症的特征性症状表现之前发生,使得疾病或病症被预防或被延迟发展。

[0224] 对于人类和非人类患者的体内治疗,向患者施用或提供包含本发明的HIV抗体的药物制剂。当用于体内治疗时,本发明的抗体以治疗有效量(即,消除或减少患者病毒负荷的量)施用给患者。根据已知方法,例如静脉内施用,例如作为弹丸式注射或通过在一段时间内连续输注,通过肌内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、经口、外用或吸入途径,将抗体施用给人类患者。抗体可以在可能的情况下在靶细胞位点肠胃外施用,或静脉内施用。在一些实施方案中,通过静脉内或皮下施用来施用抗体。本发明的治疗性组合剂可以全身、肠胃外或局部施用给患者或受试者。用于评估疾病的成功治疗和改善的上述参数可以通过医生熟悉的常规程序容易地测量。

[0225] 对于肠胃外施用,抗体可以配制与药学上可接受的肠胃外媒介物相关的单位剂量可注射形式(溶液、悬浮液、乳剂)。此类媒介物的示例包括但不限于水、盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、葡萄糖溶液和5%人血清白蛋白。非水性媒介物包括但不限于不挥发油(fixed oil)和油酸乙酯(ethyl oleate)。脂质体可用作载体。媒介物可含有少量添加

剂,例如增强等渗性和化学稳定性的物质,例如缓冲剂和防腐剂。抗体可以以约1mg/ml至10mg/ml的浓度配制在此类媒介物中。

[0226] 剂量和给药方案取决于医生容易确定的多种因素,例如感染的性质,例如其治疗指数、患者和患者的病史。通常,将治疗有效量的抗体施用给患者。在一些实施方案中,施用的抗体量在约0.1mg/kg至约50mg/kg患者体重的范围内。取决于感染的类型和严重程度,约0.1mg/kg至约50mg/kg体重(例如,约0.1-15mg/kg/剂)的抗体是向患者施用的初始候选剂量,例如,无论是通过一次或多次单独施用,还是通过连续输注。该疗法的进展可以通过常规方法和测定并基于医师或本领域其他技术人员已知的标准容易地监测。用于评估疾病的成功治疗和改善的上述参数可以通过医师熟悉的常规程序容易地测量。

[0227] 其他治疗方案可以与本发明的HIV抗体的施用相结合。组合施用包括共同施用(co-administration),使用单独的制剂或单一的药物制剂,以及以任一顺序连续施用(consecutive administration),其中优选地存在两种(或所有)活性剂同时发挥其生物学活性的时间段。此类组合治疗可以产生协同治疗效果。用于评估疾病的成功治疗和改善的上述参数可以通过医师熟悉的常规程序容易地测量。

[0228] b. 减少病毒复制的方法

[0229] 进一步提供了用于降低受试者中HIV病毒滴度、病毒复制、病毒增殖或HIV病毒蛋白量增加的方法。根据另一个方面,方法包括向受试者施用能有效降低受试者中一种或多种HIV毒株或分离株的HIV滴度、病毒复制或HIV蛋白量增加的HIV抗体量。

[0230] 根据另一个实施方案,本发明提供了一种减少病毒复制或HIV感染扩散至其他宿主细胞或组织的方法,包括使哺乳动物细胞与结合抗原表位(例如,gp120上的抗原表位)的抗体或其一部分接触。

[0231] c. 组合治疗

[0232] (1) 两种或更多种抗HIV抗体的组合治疗

[0233] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防患有HIV感染或处于患HIV感染的风险中的人类受试者的HIV感染的方法。所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的本文公开的抗体或抗原结合片段或其药物组合物,与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)其他治疗剂组合。在一个实施方案中,提供了一种用于治疗患有感染或处于感染风险中的人类受试者的HIV感染的方法,所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的本文公开的一种或多种抗体,或其药学上可接受的盐,与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)其他治疗剂组合。

[0234] 抗体组合治疗

[0235] 在一些实施方案中,所公开的抗体或其抗原结合片段与第二抗HIV抗体共同施用。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段与结合选自以下组成的组的gp120的表位或区域的第二抗HIV抗体共同施用:(i) 第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区块(patch);(ii) 第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点(Env trimer apex);(iii) CD4结合位点(CD4bs);(iv) gp120/gp41界面;或(v) gp120的沉默面(silent face)。上述被广泛中和抗体结合的gp120的表位或区域描述在例如McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70; Sok和Burton, *Nat Immunol.* 2018 19(11):1179-1188; Possas, 等人, *Expert Opin Ther*

Pat. 2018Jul;28 (7) :551-560;和Stephenson和Barouch, Curr HIV/AIDS Rep (2016) 13:31-37中,其出于一切目的通过引用以其整体并入本文。

[0236] 在一些实施方案中,组合治疗需要共同施用抗体或其抗原结合片段和另一种抗HIV广泛中和抗体或bNAbs(即,中和多种HIV-1病毒毒株的中和抗体)。多种bNAbs是本领域已知的并且可以用作组合治疗剂。使用的其他示例性bNAbs包括包含结合或竞争选自以下组成的组的gp120的表位或区域的VH和VL的那些:(i) 第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区块;(ii) 第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点;(iii) CD4结合位点(CD4bs);(iv) gp120/gp41界面;或(v) gp120的沉默面。用于抗HIV抗体组合治疗的示例性bNAbs包括包含与以下结合或竞争的VH和VL的那些:GS-9722(依帕韦单抗)、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03(其全部与V3-聚糖区域结合)、2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2和LN01(其全部与gp41的MPER结合);PG9、PG16、CH01-04(其全部与V1V2-聚糖结合)、2G12(其与外结构域聚糖结合);b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01、VRC08、VRC0801、NIH45-46、GS-9723、GS-5423、3BNC117、3BNC60、VRC-PG04、PGV04;CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N6LS(VRC-HIVMAB091-00-AB)、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235和CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9和N60P25(其全部与CD4结合位点结合)。

[0237] 在一些实施方案中,组合治疗包括与第三可变环(V3)中gp120的表位或区域和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区块结合的抗体,以及竞争或包含来自选自以下组成的组的抗体的VH和VL区的抗体:GS-9722(依帕韦单抗)、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03。与第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区块中的gp120结合并且可用于本文所述的多特异性抗原结合分子的第二抗原结合结构域中的其他广泛中和抗体描述在例如WO 2012/030904、WO 2014/063059、WO 2016/149698、WO 2017/106346、WO 2018/075564、WO 2018/125813、WO 2018/237148、WO 2019/226829、WO 2020/023827、WO2020/056145和Kerwin,等人,J Pharm Sci.2020 Jan;109 (1) :233-246中,其出于一切目的通过引用以其整体并入本文。

[0238] 在一些实施方案中,组合治疗包括与CD4结合位点(CD4bs)中gp120的表位或区域结合并竞争或包含选自以下组成的组的抗体的VH和VL区的抗体:b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01、VRC08、VRC0801、NIH45-46、3BNC117、GS-9723、GS-5423、3BNC60、VRC-PG04、PGV04、CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235和CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9和N60P25。与CD4结合位点(CD4bs)中的gp120结合并且可用于本文描述的多特异性抗原结合分子的第二抗原结合结构域中的其

他广泛中和抗体描述在例如WO 2011/038290;WO 2012/158948;WO 2013/016468;WO 2013/192589;WO 2013/086533;WO 2015/128846;WO 2016/149698;WO 2016/149695;WO 2018/075564;WO 2018/125813;WO 2018/237357和美国专利号9,493,549和9,879,068中。可与本发明抗体组合或共同施用的与CD4bs中gp120的表位或区域结合的其他抗体描述在例如Schommers,等人,Cell (2020) 180:471-489;Freund,等人,Sci Transl Med (2017) 9:eaal2144;Diskin,等人,J Exp Med (2013) 210:1235-49;和Scheid,等人,Science (2011) 333:1633-1637中。前述出版物出于一切目的通过引用以其整体并入本文。

[0239] 在一些实施方案中,组合治疗包括与第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点中gp120的表位或区域结合并且竞争或包含选自由以下组成的组的抗体的CDR和/或VH和VL区的抗体:PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E和VRC38.01。

[0240] 在一些实施方案中,组合治疗包括与gp120/gp41界面中gp120的表位或区域结合并且竞争或结合选自由以下组成的组的抗体的CDR和/或VH和VL区的抗体:PGT-151、CAP248-2B、35022、8ANC195、ACS202、VRC34和VRC34.01。

[0241] 在一些实施方案中,组合治疗包括与gp120沉默面的表位或区域结合并且竞争或包含抗体VRC-PG05的第二VH和VL区的抗体。

[0242] 在一些实施方案中,组合治疗包括与近膜区(membrane-proximal region,MPER)中gp41的表位或区域结合并且竞争或包含选自由以下组成的组的抗体的第二VH和VL区的抗体:10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2和LN01。在一些实施方案中,组合治疗包括与跨膜蛋白gp41的不可变位点KLIC(“KLIC”)的表位或区域结合并且竞争或包含克隆3人类单克隆抗体(Clone 3human monoclonal antibody,C13hmAb)(Protheragen)的第二VH和VL区的抗体。参见,例如,Vanini,等人,AIDS. (1993) 7 (2):167-74。

[0243] 在一些实施方案中,组合治疗包括与gp41融合肽的表位或区域结合并竞争或包含选自由VRC34和ACS202组成的组的抗体的第二VH和VL区的抗体。

[0244] 在一些实施方案中,组合治疗包括与HIV抗原结合的多特异性抗体,例如双特异性或三特异性抗体。HIV双特异性和三特异性抗体的示例包括MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-双特异(TMB-bispecific)、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab和10E8v4/PGT121-VRC01。

[0245] 在施用前,可以对bNAbs进行改进以具有增强的药物样特性(drug-like-property)、降低的免疫原性、增强的ADCC和合适的药代动力学特性。此类抗体显示与病毒体(virion)或感染的细胞表面表达的HIV包膜糖蛋白结合,并介导病毒的直接中和以及这些细胞的强力NK、单核细胞和PBMC杀伤。这种特性允许抗体通过中和病毒来治疗HIV感染,并且还可以杀死和消除感染个体中潜伏的感染HIV的细胞,从而可能导致HIV的消除性治愈(sterilizing cure)。

[0246] 在多个实施方案中,在组合抗HIV抗体治疗中施用的所有抗体均可以具有增加血清半衰期和/或增强效应子活性的Fc和/或翻译后修饰,如上文所述。

[0247] 在多个实施方案中,抗体或抗原结合片段以及任选地组合的bNAbs可以体内递送,

例如,从施用的mRNA或工程化的B细胞体内表达。体内递送的bNAb的示例包括AAV8-VRC07;编码抗HIV抗体VRC01的mRNA;和编码3BNC117的工程化B细胞(Hartweger等人, J.Exp.Med.2019,1301)。

[0248] (2) 与其他抗HIV治疗药物的组合治疗

[0249] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防患有感染或处于患感染风险中的人的HIV感染的方法,包括向人施用治疗有效量的本文所公开的抗体或抗原结合片段,与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)其他治疗剂组合。在一个实施方案中,提供了一种用于治疗患有感染或处于患感染风险中的人的HIV感染的方法,包括向人施用治疗有效量的本文所公开的抗体或抗原结合片段,与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)其他治疗剂组合。

[0250] 在一个实施方案中,提供了包含如本文所公开的抗体或抗原结合片段,与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)其他治疗剂和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合的药物组合物。

[0251] 在一些实施方案中,提供了用于治疗HIV感染的方法,包括向有此需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合片段,与治疗有效量的一种或多种适用于治疗HIV感染的其他治疗剂组合。

[0252] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段与一种、两种、三种、四种或更多种其他治疗剂组合。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段与两种其他治疗剂组合。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段与三种其他治疗剂组合。在进一步的实施方案中,抗体或其抗原结合片段与四种其他治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种其他治疗剂可以是选自同一类别的治疗剂(例如,一种或多种抗HIV广泛中和抗体)的不同治疗剂和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0253] HIV组合治疗的施用

[0254] 在一些实施方案中,如本文所述的抗体或其抗原结合片段与一种或多种其他治疗剂共同施用。本文公开的抗体或抗原结合片段与一种或多种其他治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文公开的抗体或抗原结合片段和一种或多种其他治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的抗体或抗原结合片段和一种或多种其他治疗剂均存在于患者体内。当顺序施用时,该组合可以以两次或更多次施用来施用。

[0255] 如本文所述,共同施用包括同时施用以及在施用单位剂量的一种或多种其他治疗剂之前或之后施用单位剂量的抗体或其抗原结合片段。例如,如本文所述的抗体或其抗原结合片段可以在施用一种或多种其他治疗剂的数秒、数分钟、数小时或数天内施用。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的抗体或抗原结合片段,然后在数秒、数分钟、数小时或数天内施用单位剂量的一种或多种其他治疗剂。或者,首先施用单位剂量的一种或多种其他治疗剂,然后在数秒、数分钟、数小时或数天内施用单位剂量的本文公开的抗体或抗原结合片段。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的抗体或抗原结合片段,然后在数小时的时间段(例如,1-12小时、1-24小时、1-36小时、1-48小时、1-60小时、1-72小时)之后施用单位剂量的一种或多种其他治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种其他治疗剂,然后在数小时的时间段(例如,1-12小时、1-24小时、1-36小时、1-48小时、1-60小时、1-72小时)之后施用单位剂量的本文公开的抗体或抗原结合片段。

[0256] 在一些实施方案中,本文公开的抗体或抗原结合片段与一种或多种其他治疗剂组合在单位化剂型(unitary dosage form)中用于同时施用给患者,例如,作为固体、液体或悬浮液剂型,用于经口、静脉内、肌内或皮下施用。

[0257] 在一些实施方案中,将抗体或抗原结合片段配制成液体溶液或悬浮液,其可任选地含有一种或多种可用于治疗HIV的其他化合物。在一些实施方案中,液体溶液或悬浮液可以含有另一种用于治疗HIV的活性成分,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及其组合。

[0258] 在一些实施方案中,此类液体溶液或悬浮液适合每天一次、每周一次(即QW)、每两周一次(即每隔一周一次或每两周一次或Q2W)、每月一次(即QM)或两个月一次给药(即每隔一个月一次或每两个月一次或Q2M)的给药或施用间隔。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段每天一次、每周一次(即QW)、每两周一次(即每隔一周一次或每两周一次或Q2W)、每个月一次(即,QM)、每两个月一次给药(即每隔一个月一次或每两个月一次或Q2M)、每三个月一次(即Q3M)、每四个月一次(即Q4M)施用。

[0259] HIV组合治疗

[0260] 在上述实施方案中,其他治疗剂可以是抗HIV剂。HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、免疫调节剂(例如免疫刺激剂)、免疫治疗剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑剂(例如,CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞治疗(例如,嵌合抗原受体T细胞、CAR-T和工程化T细胞受体、TCR-T、自体T细胞治疗)、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的治疗、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酸基顺反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合成酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂(例如,Nef抑制剂)、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(mixed lineage kinase-3,MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含有COMM结构域的蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、反转录细胞周期素调节剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂(dendritic ICAM-3grabbing nonintegrin linhibitor)、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白(cyclin)依赖性激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂(reverse transcriptase priming complex inhibitor)、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酸肽酶(prolylendopeptidase)抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因治疗、TNF α 配体抑制剂、IFN拮抗剂、HIV疫苗,及其组合。

[0261] 在一些实施方案中,其他治疗剂选自自由以下组成的组:针对HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化

位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、HIV衣壳抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、免疫调节剂(例如,免疫刺激剂)、免疫治疗剂、基于免疫的治疗、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体以及“抗体样”治疗性蛋白,及其组合。

[0262] HIV组合药物

[0263] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种、两种、三种、四种或更多种其他抗HIV治疗剂组合。可以组合的示例性抗HIV治疗剂包括但不限于 **ATRIPLA®** (依法韦仑(efavirenz)、富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate)和恩曲他滨(emtricitabine)); **COMPLERA®** (**EVIPLERA®**;利匹韦林(rilpivirine)、富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨); **STRIBILD®** (埃替拉韦(elvitegravir)、可比司他(cobicistat)、富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨); **TRUVADA®** (富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨;TDF+FTC); **DESCOVY®** (替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)和恩曲他滨); **ODEFSEY®** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA®** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦); **BIKTARVY** (比卡格韦(bictegravir)+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺)、阿德福韦(adefovir);阿德福韦酯(adefovir dipivoxil);可比司他;恩曲他滨;替诺福韦(tenofovir);替诺福韦艾拉酚胺和埃替拉韦;替诺福韦酯(tenofovir disoproxil);富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate);替诺福韦艾拉酚胺;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate); **TRIUMEQ®** (度鲁特韦(dolutegravir)、阿巴卡韦(abacavir)和拉米夫定(lamivudine));度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;雷特格韦(raltegravir);聚乙二醇化雷特格韦;雷特格韦和拉米夫定;马拉韦罗(maraviroc);替诺福韦+恩曲他滨+马拉韦罗、恩夫韦地(enfuvirtide); **ALUVIA®** (**KALETRA®**;洛匹那韦(lopinavir)和利托那韦(ritonavir)); **COMBIVIR®** (齐多夫定(zidovudine)和拉米夫定;AZT+3TC); **EPZICOM®** (**LIVEXA®**;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC); **TRIZIVIR®** (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);阿扎那韦(atazanavir)和可比司他;硫酸阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和利托那韦;达芦那韦(darunavir);达芦那韦和可比司他;度鲁特韦和利匹韦林;度鲁特韦和盐酸利匹韦林;度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉米夫定、奈韦拉平(nevirapine)和齐多夫定;雷特格韦和拉米夫定;多拉韦林(doravirine)、拉米夫定和富马酸替诺福韦酯;多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦酯;雷特格韦+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定、拉米夫定+阿巴卡韦、拉米夫定+富马酸替诺福韦酯、拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平、洛匹那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定、替诺福韦+拉米夫定以及富马酸替诺福韦酯+恩曲他滨+盐酸利匹韦林、洛匹那韦、利托那韦、齐多夫定和拉米夫定;卡博特韦(cabotegravir)+利匹韦林;elpida(elsulfavirine;VM-1500;VM-1500A);利匹韦林;盐酸利匹韦林;硫酸阿扎那韦和可比司他;阿扎那韦和可比司他;达芦那韦和可比司他;阿扎那韦;硫酸阿扎那韦;度鲁特韦;埃替拉韦;利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;达芦那韦;拉米夫定;prolastin;福沙那韦(fosamprenavir);福沙那韦钙依法韦仑(fosamprenavir calcium efavirenz);依法韦仑、拉米夫定和恩曲他滨;依曲韦林;奈非那韦(nelfinavir);

甲磺酸奈非那韦;干扰素;地达诺新;司他夫定(stavudine);茚地那韦(indinavir);硫酸茚地那韦;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平(nevirapine);沙奎那韦(saquinavir);甲磺酸沙奎那韦;阿地白介素(aldesleukin);扎西他滨(zalcitabine);替拉那韦(tipranavir);安普那韦(amprenavir);地拉韦定(delavirdine);甲磺酸地拉韦定;Radha-108(receptol);拉米夫定和富马酸替诺福韦酯;依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦酯;phosphazid;拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;和硫酸阿巴卡韦。

[0264] 其他HIV药物

[0265] 可与本公开的药剂组合的用于治疗HIV的其他药物的示例包括aspermigrin C、乙酰吗喃(acemannan)、阿拉泊韦(alisporivir)、BanLec、去铁酮(deferiprone)、Gamimune、metenkefalin、纳曲酮(naltrexone)、Prolastin、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰喹宁酸(1,5-dicaffeoylquinic acid)、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因治疗、MazF基因治疗、BlockAide、贝韦立马(bevirimat)衍生物、ABX-464、AG-1105、APH-0812、苔藓抑素类似物(bryostatin analogs)、BIT-225、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(fluoro-beta-D-arabinose nucleic acid,FANA)修饰的反义寡核苷酸、FX-101、griffithsin、HGT-43、HPH-116、HS-10234、羟氯喹(hydroxychloroquine)、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、MK-8591(依斯拉韦(islatravir))、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、M1-TFV、PA-1050040(PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反应蛋白类似物(thrombospondin analogs)、TBL-1004HI、VG-1177、x1-081、rfhSP-D、[18F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529和VIR-576。

[0266] HIV蛋白酶抑制剂

[0267] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV蛋白酶抑制剂组合。HIV蛋白酶抑制剂的示例包括安普那韦、阿扎那韦、贝卡那韦(breacanavir)、达芦那韦、福沙那韦、福沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657(PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031和TMC-310911。

[0268] HIV核糖核酸酶H抑制剂

[0269] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV核糖核酸酶H抑制剂组合。可以组合的HIV核糖核酸酶H抑制剂的示例包括NSC-727447。

[0270] HIV Nef抑制剂

[0271] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV Nef抑制剂组合。可以组合的HIV Nef抑制剂的示例包括FP-1。

[0272] HIV逆转录酶抑制剂

[0273] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与非核苷或非核苷酸抑制剂组合。HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂的示例包括达匹韦林(dapivirine)、地拉韦定、甲磺酸地拉韦定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林(etravirine)、香菇多糖(lentinan)、奈韦拉平、利匹韦林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、VM-1500A-LAI、PF-3450074、elsulfavirine(缓释口服、HIV感染)、elsulfavirine(长效可注射纳米悬浮

液、HIV感染)和elsulfavirine (VM-1500)。

[0274] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂的示例包括阿德福韦、阿德福韦酯、阿兹夫定(azvudine)、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦酯、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦十八烷氧基乙酯(tenofovir octadecyloxyethyl ester) (AGX-1009)、半富马酸替诺福韦酯、**VIDEX®**和**VIDEXEC®** (地达诺新、ddl)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定(alovudine)、阿普瑞西他滨(apricitabine)、西萨夫定(censavudine)、地达诺新、艾夫他滨(elvucitabine)、festinavir、福沙夫定替酯(fosaltuvudine tidoxil)、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、乳清酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil orotate)、福齐夫定替酯(fozitivudine tidoxil)、拉米夫定、phosphazid、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、rovafovir etalafenamide (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500和KP-1461。

[0275] HIV整合酶抑制剂

[0276] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV整合酶抑制剂组合。HIV整合酶抑制剂的示例包括埃替拉韦、埃替拉韦(缓释微胶囊)、姜黄素(curcumin)、姜黄素衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰喹宁酸(3,5-dicaffeoylquinic acid)、3,5-二咖啡酰喹宁酸的衍生物、金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金精三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester)、咖啡酸苯乙酯的衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)、酪氨酸磷酸化抑制剂的衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素衍生物、雷特格韦、聚乙二醇化雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、比卡格韦、AVX-15567、卡博特韦(长效可注射)、二酮喹啉-4-1(diketo quinolin-4-1)衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、ledgins、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T-169、STP-0404、VM-3500和卡博特韦。

[0277] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂(NCINI)组合。HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂(NCINI)的示例包括CX-05045、CX-05168和CX-14442。

[0278] HIV进入抑制剂

[0279] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV进入抑制剂组合。HIV进入(融合)抑制剂的示例包括AAR-501、LBT-5001、赛尼克韦罗(cenicriviroc)、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂(CD4 attachment inhibitor)、gp120抑制剂、gp160抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0280] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CCR5抑制剂组合。CCR5抑制剂的示例包括aplaviroc、维立韦罗(vicriviroc)、马拉韦罗、马拉韦罗(长效可注射纳米乳剂)、赛尼克韦罗、leronlimab (PR0-140)、adaptavir (RAP-101)、nifeviroc (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、塞拉维诺(thioraviroc)和vMIP (Haimipu)。

[0281] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CXCR4抑制剂组合。CXCR4

抑制剂的示例包括普乐沙福 (plerixafor)、ALT-1188、N15肽和vMIP (Haimipu)。

[0282] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与gp41抑制剂组合。gp41抑制剂的示例包括艾博卫泰 (albuvirtide)、恩夫韦地、griffithsin (gp41/gp120/gp160抑制剂)、BMS-986197、恩夫韦地生物改良药 (enfuvirtide biobetter)、恩夫韦地生物仿制药 (enfuvirtide biosimilar)、HIV-1融合抑制剂 (P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、Cl3hmAb、PIE-12三聚体和西夫韦肽 (sifuvirtide)。

[0283] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CD4附着抑制剂组合。CD4附着抑制剂的示例包括伊巴珠单抗 (ibalizumab) 和CADA类似物。

[0284] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与gp120抑制剂组合。gp120抑制剂的示例包括抗HIV杀微生物剂、Radha-108 (receptol) 3B3-PE38、BanLec、基于皂土的纳米药物 (bentonite-based nanomedicine)、福替沙韦氨丁三醇、IQP-0831、V VX-004和BMS-663068。

[0285] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与gp160抑制剂组合。可以组合的gp160抑制剂的示例包括防己诺林碱 (fangchinoline)。

[0286] HIV成熟抑制剂

[0287] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV成熟抑制剂组合。HIV成熟抑制剂的示例包括BMS-955176、GSK-3640254和GSK-2838232。

[0288] 潜伏期逆转剂

[0289] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV潜伏期逆转剂组合。可与本文所述的一种或多种多特异性抗原结合分子组合的潜伏期逆转剂的示例包括IL-15受体激动剂 (例如,ALT-803;白细胞介素-15/Fc融合蛋白 (例如,XmAb24306);重组白细胞介素-15 (例如,AM0015、NIZ-985);聚乙二醇化IL-15 (例如,NKTR-255));Toll样受体 (toll-like receptor,TLR) 激动剂 (包括TLR7激动剂,例如GS-9620和TLR8激动剂,例如GS-9688)、组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase,HDAC) 抑制剂、蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor) 例如万珂 (velcade)、蛋白激酶C (PKC) 激活剂、Smyd2抑制剂、BET-溴结构域4 (bromodomain 4,BRD4) 抑制剂、离子霉素 (ionomycin)、IAP拮抗剂 (凋亡蛋白抑制剂,如APG-1387、LBW-242)、SMAC模拟物 (包括ciapavir、TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406)、Debio-1143、PMA、SAHA (suberanilohydroxamic acid,或辛二酰 (suberoyl)、苯胺 (anilide) 和异羟肟酸 (hydroxamic acid))、NIZ-985、IL-15调节抗体 (包括IL-15、IL-15融合蛋白和IL-15受体激动剂,例如ALT-803)、JQ1、双硫仑 (disulfiram)、两性霉素B (amphotericin B) 和泛素抑制剂,例如拉格唑拉类似物 (largazole analogs)、APH-0812和GSK-343。HDAC抑制剂的示例包括罗米地辛 (romidepsin)、伏立诺他 (vorinostat) 和帕比司他 (panobinostat)。PKC激活剂的示例包括吲哚内酰胺 (indolactam)、prostratin、巨大戟二萜醇 (ingenol) B和DAG-内酯 (DAG-lactone)。

[0290] Toll样受体 (TLR) 激动剂

[0291] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与toll样受体 (TLR) 的激动剂组合,例如TLR1 (NCBI基因ID:7096)、TLR2 (NCBI基因ID:7097)、TLR3 (NCBI基因ID:7098)、TLR4 (NCBI基因ID:7099)、TLR5 (NCBI基因ID:7100)、TLR6 (NCBI基因ID:10333)、TLR7 (NCBI基因ID:51284)、TLR8 (NCBI基因ID:51311)、TLR9 (NCBI基因ID:54106) 和/或TLR10 (NCBI基

因ID:81793)的激动剂。可与本文所述的一种或多种多特异性抗原结合分子共同施用或组合的示例性TLR7激动剂包括但不限于AL-034、DSP-0509、GS-9620(维沙莫德(vesatolimod))、维沙莫德类似物、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特(imiquimod))、GSK-2245035、瑞喹莫德(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795,以及在以下专利中公开的化合物:US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、W02014/056953(Janssen)、W02014/076221(Janssen)、W02014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、W02014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)。可以共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262、泰拉托莫德(telratolimod)和BDB-001。可与本文所述的一种或多种多特异性抗原结合分子共同施用或组合的示例性TLR8激动剂包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052,以及在以下专利中公开的化合物:US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、W02014/056953(Janssen)、W02014/076221(Janssen)、W02014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、W02014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)。可以共同施用的示例性TLR9激动剂包括但不限于AST-008、可比托莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫德(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫德(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫德(lefitolimod)(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、tilsotolimod和PUL-042。TLR3激动剂的示例包括林托莫德(rintatolimod)、聚-ICLC、**RIBOXXON®**、Apoxxim、**RIBOXXIM®**、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。TLR4激动剂的示例包括G-100和GSK-1795091。

[0292] 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂

[0293] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与组蛋白脱乙酰酶抑制剂组合,例如组蛋白脱乙酰酶1、组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;基因ID:9734)。HDAC抑制剂的示例包括但不限于艾贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CT-101、CUDC-907(fimepinostat)、恩替诺特(entinostat)、吉凡诺特(givinostat)、莫塞替诺特(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、帕思诺特

(pracinostat)、奎斯诺特(quisinostat) (JNJ-26481585)、瑞米司他(resminostat)、利科司他(ricolinostat)、罗米地辛(romidepsin)、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(valproic acid) (VAL-001)、伏立诺他(vorinostat)、替诺莫司汀(tinostamustine)、雷米诺特(remetinostat)和恩替诺特。

[0294] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂或拮抗剂

[0295] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的抑制剂或拮抗剂组合,例如,细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4;NCBI基因ID:1019)、细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6;NCBI基因ID:1021)、细胞周期蛋白依赖性激酶9(CDK9;NCBI基因ID:1025)。在一些实施方案中,CDK4/CDK6/CDK9抑制剂或拮抗剂选自由VS2-370组成的组。

[0296] 干扰素基因刺激物(stimulator of interferon genes,STING)激动剂

[0297] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与干扰素基因刺激物(STING)组合。在一些实施方案中,STING受体激动剂或激活剂选自由以下组成的组:ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid)(DMXAA)、环-GAMP(cyclic-GAMP,cGAMP)和环-二-AMP(cyclic-di-AMP)。

[0298] RIG-I激动剂

[0299] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与DEXD/H-盒解旋酶58(DDX58;又名RIG-1、RIG1、RIGI、RLR-1、SGMRT2;NCBI基因ID:23586)组合。在一些实施方案中,本文所述的药剂与RIG-1调节剂如RGT-100或NOD2调节剂如SB-9200(又名GS9992;inarigivir)和IR-103组合。说明性RIG-I激动剂是KIN1148,由Hemann,等人,J Immunol 2016年5月1日,196(1补充)76.1描述。其他RIG-1激动剂描述在例如Elion,等人,Cancer Res. (2018) 78(21):6183-6195;和Liu,等人,J Virol. (2016) 90(20):9406-19中。RIG-I激动剂是可商购的,例如来自Invivogen(invivogen.com)。

[0300] LAG-3和TIM-3抑制剂

[0301] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与抗TIM-3(又名甲型肝炎病毒细胞受体2抗体(HAVCR2;NCBI基因ID:84868)如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与抗LAG-3(淋巴细胞激活)(NCBI基因ID:3902)抗体如瑞拉利单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385组合。

[0302] 衣壳抑制剂

[0303] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与衣壳抑制剂组合。可与本公开的药剂组合的衣壳抑制剂的示例包括衣壳聚合抑制剂或衣壳破坏化合物、HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂如偶氮二甲酰胺(azodicarbonamide)、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、GS-6207(伦卡帕韦(lenacapavir))、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列、PF-3450074以及描述在国际专利公开号WO 2019/087016中的化合物。

[0304] 基于免疫的疗法

[0305] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与基于免疫的疗法组合。基于免疫的疗法的示例包括Toll样受体(TLR)调节剂,例如TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、

TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12和TLR13;程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 调节剂;程序性死亡配体1 (PD-L1) 调节剂;IL-15调节剂(例如,IL-15受体激动剂(例如,ALT-803;白细胞介素-15/Fc融合蛋白(例如,XmAb24306);重组白细胞介素-15(例如,AM0015、NIZ-985);聚乙二醇化IL-15(例如,NKTR-255));DermaVir;白细胞介素-7;氯奎宁(plaquenil)(羟氯喹(hydroxychloroquine));proleukin(阿地白介素(aldesleukin),IL-2);干扰素 α ;干扰素 α -2b;干扰素 α -n3;聚乙二醇化干扰素 α ;干扰素 γ ;羟基脲(hydroxyurea);吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF);利巴韦林(ribavirin);聚合物聚乙烯亚胺(PEI);gepon;IL-12;WF-10;VGV-1;MOR-22;BMS-936559;CYT-107、诺姆福隆(normferon)、聚乙二醇干扰素 α -2a(peginterferon alfa-2a)、聚乙二醇干扰素 α -2b、RPI-MN、STING调节剂、RIG-I调节剂、NOD2调节剂、SB-9200和IR-103。

[0306] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与TLR激动剂组合。TLR激动剂的示例包括但不限于:维沙莫德(GS-9620)、来非莫德、tilsotolimod、林托莫德、DSP-0509、AL-034、G-100、可比托莫德、AST-008、莫托莫德、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、泰拉托莫德。

[0307] CD47靶向剂

[0308] 在各种实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与破坏CD47与SIRP α 结合的试剂组合,例如靶向CD47的试剂或靶向SIRP α 的试剂。在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CD47的抑制剂(IAP、MER6、OA3;NCBI基因ID:961)组合。CD47抑制剂的示例包括但不限于抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人CD47 mAb (CNT0-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体(Hu5F9-G4;莫洛利单抗(magrolimab))、NI-1701、NI-1801、RCT-1938和TTI-621。在一些实施方案中,CD47抑制剂是莫洛利单抗。

[0309] 免疫检查点受体蛋白调节剂

[0310] 在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种抑制性免疫检查点蛋白或受体的阻断剂(blocker)或抑制剂和/或与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、激活剂或激动剂组合。阻断或抑制抑制性免疫检查点可正向调控T细胞或NK细胞激活,并防止感染细胞的免疫逃逸。刺激性免疫检查点的激活或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在感染性治疗中的作用。在多个实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调控T细胞应答(例如,在Xu,等人,J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110中综述)。在多个实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调控NK细胞应答(例如,在Davis,等人,Semin Immunol. (2017) 31:64-75和Chiossone,等人,Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688中综述)。

[0311] 可与本文所述的抗体或抗原结合片段组合的免疫检查点蛋白或受体的示例包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;CD47、CD48 (SLAMF2)、含有跨膜和免疫球蛋白结构域的蛋白2(transmembrane and immunoglobulin domain containing 2) (TMIGD2,CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4);CD276 (B7H3);含有V-set结构域的T细胞激活抑制剂1 (VTCN1,B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR,B7H5,VISTA);免疫球蛋白超家族成员11 (IGSF11,VSIG3);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1 (NCR3LG1,B7H6);HERV-H LTR相关蛋白2 (HERV-H LTR-associating 2) (HHLA2,B7H7);诱导型T细胞共

刺激剂(ICOS,CD278);诱导型T细胞共刺激配体(ICOSLG,B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4,OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4,OX40L);TNFRSF8(CD30)、TNFSF8(CD30L);TNFRSF10A(CD261,DR4,TRAILR1)、TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF10B(CD262,DR5,TRAILR2)、TNFRSF10(TrAIL);TNFRSF14(HVEM,CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(B and T lymphocyte associated,BTLA));TNFRSF17(BCMA,CD269)、TNFSF13B(BAFF);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);MHC I类多肽相关序列A(MICA);MHC I类多肽相关序列B(MICB);CD274(CD274,PDL1,PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1,PD1,PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4,CD152);CD80(B7-1)、CD28;粘连蛋白细胞粘附分子2(nectin cell adhesion molecule 2)(NECTIN2,CD112);CD226(DNAM-1);脊髓灰质炎病毒受体(poliovirus receptor,PVR)细胞粘附分子(PVR,CD155);含有PVR相关免疫球蛋白结构域的蛋白(PVR related immunoglobulin domain containing)(PVRIG,CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains,TIGIT);含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域的蛋白4(T cell immunoglobulin and mucin domain containing4)(TIMD4;TIM4);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2,TIMD3、TIM3);半乳糖凝集素9(galectin 9)(LGALS9);淋巴细胞激活3(lymphocyte activating3)(LAG3,CD223);信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1,SLAM,CD150);淋巴细胞抗原9(LY9,CD229,SLAMF3);SLAM家族成员6(SLAMF6,CD352);SLAM家族成员7(SLAMF7,CD319);UL16结合蛋白1(ULBP1);UL16结合蛋白2(ULBP2);UL16结合蛋白3(ULBP3);视黄酸早期转录物1E(RAET1E;ULBP4);视黄酸早期转录物1G(RAET1G;ULBP5);视黄酸早期转录物1L(RAET1L;ULBP6);淋巴细胞激活3(lymphocyte activating 3)(CD223);包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor,three Ig domains and long cytoplasmic tail 1)(KIR,CD158E1);杀伤细胞凝集素样受体C1(killer cell lectin like receptor C1)(KLRC1,NKG2A,CD159A);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1,NKG2D,CD314);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2,CD159c,NKG2C);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3,NKG2E);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4,NKG2F);包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL1);包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL2);包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR2DL3);包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1);和SLAM家族成员7(SLAMF7)。

[0312] 在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。示例性的T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD274(CD274,PDL1,PD-L1);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2,PD-L2,CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1,PD1,PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4,CD152);CD276(B7H3);含有V-set结构域的T细胞激活抑制剂1(VTCN1,B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR,B7H5,VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11,VSIG3);TNFRSF14(HVEM,CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含有PVR相关免疫球蛋白结构域的蛋白(PVRIG,CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞激活3(LAG3,CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2,TIMD3,TIM3);半

乳糖凝集素9 (LGALS9) ; 包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR,CD158E1) ; 包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL1) ; 包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL2) ; 包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL3) ; 和包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1) 。在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或激活剂组合。示例性的T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG; 诱导型T细胞共刺激剂 (ICOS,CD278) ; 诱导型T细胞共刺激配体 (ICOSLG,B7H2) ; TNF受体超家族成员4 (TNFRSF4,OX40) ; TNF超家族成员4 (TNFSF4,OX40L) ; TNFRSF9 (CD137) 、TNFSF9 (CD137L) ; TNFRSF18 (GITR) 、TNFSF18 (GITRL) ; CD80 (B7-1) 、CD28; 粘连蛋白细胞粘附分子2 (NECTIN2,CD112) ; CD226 (DNAM-1) ; CD244 (2B4,SLAMF4) 、脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) 细胞粘附分子 (PVR,CD155) 。参见,例如,Xu,等人,J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110。

[0313] 在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。说明性的NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR,CD158E1) ; 包含两个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL1) ; 包含两个Ig结构域和长胞质尾2的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL2) ; 包含两个Ig结构域和长胞质尾3的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR2DL3) ; 包含三个Ig结构域和长胞质尾1的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1) ; 杀伤细胞凝集素样受体C1 (KLRC1, NKG2A,CD159A) ; 和杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1,CD94) 。在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或激活剂组合。说明性的NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD16、CD226 (DNAM-1) ; CD244 (2B4,SLAMF4) ; 杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1,NKG2D,CD314) ; SLAM家族成员7 (SLAMF7) 。参见,例如,Davis,等人,Semin Immunol. (2017) 31:64-75;Fang, 等人,Semin Immunol. (2017) 31:37-54;和Chiossone,等人,Nat Rev Immunol. (2018) 18 (11) :671-688。

[0314] 在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包含PD-L1 (CD274) 、PD-1 (PDCD1) 或CTLA4的蛋白 (例如,抗体或其片段,或抗体模拟物) 抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1 (CD274) 、PD-1 (PDCD1) 或CTLA4的小有机分子抑制剂。

[0315] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括但不限于伊匹单抗 (ipilimumab) 、替西木单抗 (tremelimumab) 、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002,以及多特异性抑制剂FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28) 、PF-06936308 (PD-1/CTLA4) 、MGD-019 (PD-1/CTLA4) 、KN-046 (PD-1/CTLA4) 、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1) 、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) 和AK-104 (CTLA4/PD-1) 。

[0316] 可以共同施用的PD-L1 (CD274) 或PD-1 (PDCD1) 抑制剂的示例包括但不限于派姆单抗 (pembrolizumab) 、纳武单抗 (nivolumab) 、西米普利单抗 (cemiplimab) 、匹地利珠单抗 (pidilizumab) 、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514) 、斯巴达珠单抗 (spartalizumab) 、阿替利珠

单抗 (atezolizumab)、阿维鲁单抗 (avelumab)、德瓦鲁单抗 (durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (替雷利珠单抗 (tisilelizumab))、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利单抗 (toripalimab))、JNJ-63723283、杰诺单抗 (genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (卡瑞利珠单抗 (camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181 (布格利单抗 (budigalimab))、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042 (多塔利单抗 (dostarlimab))、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (信迪利单抗 (sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181, 以及多特异性抑制剂 FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGF β -EC 结构域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1) 和 INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

[0317] 在一些实施方案中, CD274 或 PDCD1 的小分子抑制剂选自自由 GS-4224、GS-4416、INCB086550 和 MAX10181 组成的组。在一些实施方案中, CTLA4 的小分子抑制剂包含 BPI-002。

[0318] 在多个实施方案中, 本文所述的抗体或抗原结合片段与抗 TIGIT 抗体组合, 所述抗 TIGIT 抗体例如 etigilimab、BMS-986207、替瑞利尤单抗 (tiragolumab) (又名 MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284)、AGEN1307、AGEN1327、AGEN1777、COM-902、IBI-939、AB154、MG1131 和 EOS884448 (EOS-448)。

[0319] TNF 受体超家族 (TNFRSF) 成员激动剂或激活剂

[0320] 在多个实施方案中, 本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种 TNF 受体超家族 (TNFRSF) 成员的激动剂组合, 例如以下一种或多种的激动剂: TNFRSF1A (NCBI 基因 ID: 7132)、TNFRSF1B (NCBI 基因 ID: 7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134; NCBI 基因 ID: 7293)、TNFRSF5 (CD40; NCBI 基因 ID: 958)、TNFRSF6 (FAS, NCBI 基因 ID: 355)、TNFRSF7 (CD27, NCBI 基因 ID: 939)、TNFRSF8 (CD30, NCBI 基因 ID: 943)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137, NCBI 基因 ID: 3604)、TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, NCBI 基因 ID: 8797)、TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, NCBI 基因 ID: 8795)、TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, NCBI 基因 ID: 8794)、TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, NCBI 基因 ID: 8793)、TNFRSF11A (CD265, RANK, NCBI 基因 ID: 8792)、TNFRSF11B (NCBI 基因 ID: 4982)、TNFRSF12A (CD266, NCBI 基因 ID: 51330)、TNFRSF13B (CD267, NCBI 基因 ID: 23495)、TNFRSF13C (CD268, NCBI 基因 ID: 115650)、TNFRSF16 (NGFR, CD271, NCBI 基因 ID: 4804)、TNFRSF17 (BCMA, CD269, NCBI 基因 ID: 608)、TNFRSF18 (GITR, CD357, NCBI 基因 ID: 8784)、TNFRSF19 (NCBI 基因 ID: 55504)、TNFRSF21 (CD358, DR6, NCBI 基因 ID: 27242) 和 TNFRSF25 (DR3, NCBI 基因 ID: 8718)。

[0321] 可以共同施用的示例性抗 TNFRSF4 (OX40) 抗体包括但不限于 MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (他利昔珠单抗 (tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368, 以及描述在 W02016179517、W02017096179、W02017096182、W02017096281 和 W02018089628 中的那些。

[0322] 可以共同施用的示例性抗 TNFRSF5 (CD40) 抗体包括但不限于 RG7876、SEA-CD40、

APX-005M和ABBV-428。

[0323] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7 (CD27) 抗体瓦利鲁单抗 (varlilumab) (CDX-1127)。

[0324] 可以共同施用的示例性抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137) 抗体包括但不限于乌瑞芦单抗 (urelumab)、乌托鲁单抗 (utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373和ADG-106。

[0325] 可以共同施用的示例性抗TNFRSF18 (GITR) 抗体包括但不限于MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323和描述在W02017096179、W02017096276、W02017096189和W02018089628中的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4 (OX40) 和TNFRSF18 (GITR) 的抗体或其片段。此类抗体描述在例如W02017096179和W02018089628中。

[0326] 白细胞介素受体激动剂

[0327] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与白细胞介素受体激动剂组合,所述白细胞介素受体激动剂例如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12激动剂;IL-2受体激动剂的示例,例如proleukin (阿地白介素, IL-2);聚乙二醇化IL-2 (例如, NKTR-214);IL-2的修饰变体 (例如, THOR-707)、bempegaldesleukin、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15;IL-15受体激动剂,例如ALT-803、NKTR-255和hetIL-15、白细胞介素15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、S0-C101、IL-15Synthorin (聚乙二醇化IL-15)、P-22339和IL-15-PD-1融合蛋白N-809;IL-7的示例包括CYT-107。

[0328] 可与本文所述的抗体或抗原结合片段组合的其他白细胞介素受体激动剂的示例包括干扰素 α ;干扰素 α -2b;干扰素 α -n3;聚乙二醇化干扰素 α ;干扰素 γ ;Flt3激动剂,例如CDX-301;gepon;诺姆福隆、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、RPI-MN。

[0329] 双特异性和三特异性自然杀伤 (NK) -细胞接合剂 (Engager)

[0330] 在多个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与针对以下的双特异性NK细胞接合剂 (bi-specific NK-cell engager, BiKE) 或三特异性NK细胞接合剂 (tri-specific NK-cell engager, TriKE) (例如,不具有Fc) 或双特异性抗体 (例如,具有Fc) 组合:NK细胞激活受体,例如CD16A、C型凝集素受体 (CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、天然细胞毒性受体 (NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素样受体 (NKp65、NKp80)、Fc受体Fc γ R (其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体 (例如,2B4、SLAMF6和SLAMF7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) (KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137 (4-1BB)。可以共同施用的示例性抗CD16双特异性抗体、BiKE或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A) 和AFM-13 (CD16/CD30)。视情况而定,抗CD16结合双特异性分子可以具有或不具有Fc。BiKE和TriKE描述在例如Felices, 等人, Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346;Fang, 等人, Semin Immunol. (2017) 31:37-54中。三特异性NK细胞接合剂 (TriKE) 的示例包括OXS-3550和CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

[0331] 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) 抑制剂

[0332] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与PI3K抑制剂组合。PI3K抑制剂的示例包括艾代拉利司 (idelalisib)、阿培利司 (alpelisib)、buparlisib、CAI乳酸盐 (CAI orotate)、copanlisib、杜韦利西布 (duvelisib)、gedatolisib、来那替尼 (neratinib)、panolisib、哌立福新 (perifosine)、匹替利司昔布 (pictilisib)、匹拉利塞 (pilaralisib)、甲磺酸普奎替尼 (puquitinib mesylate)、瑞格色替 (rigosertib)、瑞格色

替钠、sonolisib、他塞利司(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[0333] α -4/ β -7拮抗剂

[0334] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与 α -4/ β -7拮抗剂组合。整合素 α -4/ β -7拮抗剂的示例包括PTG-100、TRK-170、阿利鲁单抗(abrilumab)、依曲利组单抗(etrolizumab)、甲基carotegrast(carotegrast methyl)和维多珠单抗(vedolizumab)。

[0335] 药代动力学增强剂

[0336] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与药代动力学增强剂组合。药代动力学增强剂的例子包括可比司他和利托那韦。

[0337] 其他治疗剂

[0338] 其他治疗剂的示例包括公开在以下中的化合物:WO 2004/096286 (Gilead Sciences);WO 2006/015261 (Gilead Sciences);WO 2006/110157 (Gilead Sciences);WO 2012/003497 (Gilead Sciences);WO 2012/003498 (Gilead Sciences);WO 2012/145728 (Gilead Sciences);WO 2013/006738 (Gilead Sciences);WO 2013/159064 (Gilead Sciences);WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (宾夕法尼亚大学)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco);WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim);WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim);WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)和WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

[0339] HIV组合治疗

[0340] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与选自以下的一种、两种、三种、四种或更多种其他治疗剂组合:**ATRIPLA®** (依法韦仑、富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨);**COMPLERA®** (**EVIPLERA®**;利匹韦林、富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨);**STRIBILD®** (埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨);**TRUVADA®** (富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨;TDF+FTC);**DESCOVY®** (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);**ODEFSEY®** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林);**GENVOYA®** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦);阿德福韦;阿德福韦酯;可比司他;恩曲他滨;替诺福韦;替诺福韦酯;富马酸替诺福韦酯;替诺福韦艾拉酚胺;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺;**TRIUMEQ®** (度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定);度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;雷特格韦;雷特格韦和拉米夫定;马拉韦罗;恩夫韦地;**ALUVIA®** (**KALETRA®**;洛匹那韦和利托那韦);**COMBIVIR®** (齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);**EPZICOM®** (**LIVEXA®**;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);**TRIZIVIR®** (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);利匹韦林;盐酸利匹韦林;硫酸阿扎那韦和可比司他;阿扎那韦和可比司他;达芦那韦和可比司他;阿扎那韦;硫酸阿扎那韦;度鲁特韦;埃替拉韦;利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;达芦那韦;拉米夫定;prolastin;福沙那韦;福沙那韦钙依

法韦仑;依曲韦林;奈非那韦;甲磺酸奈非那韦;干扰素;地达诺新;司他夫定;茚地那韦;硫酸茚地那韦;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平;沙奎那韦;甲磺酸沙奎那韦;阿地白介素;扎西他滨;替拉那韦;安普那韦;地拉韦定;甲磺酸地拉韦定;Radha-108 (receptol);拉米夫定和富马酸替诺福韦酯;依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦酯;phosphazid;拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;和硫酸阿巴卡韦。

[0341] 本领域技术人员将理解,上文列出的其他治疗剂可以包括在多于一种上文列出的类别中。特定类别并非旨在限制这些类别中列出的那些化合物的功能。

[0342] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂和逆转录酶的HIV非核苷抑制剂组合。在另一个具体的实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂以及抑制HIV蛋白酶的化合物组合。在另一个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂、逆转录酶的HIV非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与至少一种HIV逆转录酶核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在另一个实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与逆转录酶的两种HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0343] 在一个具体实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦酯、富马酸替诺福韦酯、半富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺或半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组合。

[0344] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与替诺福韦、替诺福韦酯、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺或半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组合。

[0345] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与以下组合:选自由硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦酯、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组成的组的第一其他治疗剂(first additional therapeutic agent),以及选自由恩曲他滨和拉米夫定组成的组的第二其他治疗剂(second additional therapeutic agent)。

[0346] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与以下组合:选自由替诺福韦、替诺福韦酯、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组成的组的第一其他治疗剂,以及第二其他治疗剂,其中所述第二其他治疗剂是恩曲他滨。

[0347] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与范围例如从1mg至50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、1000mg或1500mg抗体或抗原结合片段的治疗有效剂量的一种或多种其他治疗剂组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与范围例如从约0.1mg/kg至约0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg或50mg/kg抗体或抗原结合片段的治疗有效剂量的一种或多种其他治疗剂组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与范围例如从约5mg至约10mg、20mg、25mg、50mg、100mg、125mg、150mg、250mg、300mg、500mg、1000mg或1500mg抗体或抗原结合片段的治疗有效剂量的一种或多种其他治疗剂组合。

[0348] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与5-30mg富马酸替诺福韦艾

拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺以及200mg恩曲他滨组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与5-10mg、5-15mg、5-20mg、5-25mg、25-30mg、20-30mg、15-30mg或10-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺以及200mg恩曲他滨组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与10mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺以及200mg恩曲他滨组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与25mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺以及200mg恩曲他滨组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与本文提供的药剂以与具体和单独列出每种剂量组合的情况相同的任何剂量的抗体或抗原结合片段(例如,1mg至500mg抗体或抗原结合片段,如本文所述)组合。

[0349] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与200-400mg富马酸替诺福韦酯、半富马酸替诺福韦酯或替诺福韦酯以及200mg恩曲他滨组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与200-250mg、200-300mg、200-350mg、250-350mg、250-400mg、350-400mg、300-400mg或250-400mg富马酸替诺福韦酯、半富马酸替诺福韦酯或替诺福韦酯以及200mg恩曲他滨组合。在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与300mg富马酸替诺福韦酯、半富马酸替诺福韦酯或替诺福韦酯以及200mg恩曲他滨组合。抗体或抗原结合片段可以与本文提供的药剂以与具体和单独列出每种剂量组合的情况相同的任何剂量(例如,1mg至500mg抗体或抗原结合片段)组合。

[0350] 长效HIV抑制剂

[0351] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段可以与长效HIV抑制剂共同施用。正在开发的作为长效HIV抑制剂的药物的示例包括但不限于:卡博特韦LA、利匹韦林LA、任何整合酶LA、VM-1500LAI、马拉韦罗(LAI)、替诺福韦植入物、MK-8591植入物、长效度鲁特韦。

[0352] 在一个实施方案中,试剂盒包含本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)其他治疗剂的组合。

[0353] HIV疫苗

[0354] 在一些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV疫苗组合。HIV疫苗的示例包括肽疫苗、重组亚单位蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗组合、腺病毒载体疫苗(例如,Ad5、Ad26或Ad35)、猿猴腺病毒(simian adenovirus)(黑猩猩(chimpanzee)、大猩猩(gorilla)、恒河猴(rhesus)(即rhAd))、腺相关病毒载体疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗(例如,ChAd0X1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基于柯萨奇病毒(coxsackievirus)的疫苗,基于肠道病毒的疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基于慢病毒载体的疫苗、基于双节段或三节段沙粒病毒(bi-segmented or tri-segmented arenavirus)的疫苗(例如,LCMV、Pichinde)、基于三聚体的HIV-1疫苗、基于麻疹病毒的疫苗、基于黄病毒(flavivirus)载体的疫苗、基于烟草花叶病毒载体的疫苗、基于水痘-带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus)的疫苗、基于人类副流感病毒3(parainfluenza virus 3,PIV3)的疫苗、基于痘病毒的疫苗(改良安卡拉痘病毒(modified vaccinia virus Ankara,MVA)、正痘病毒(orthopoxvirus)衍生的NYVAC以及禽痘病毒(avipoxvirus)衍生的ALVAC(金丝雀痘病毒(canarypox virus))毒

株);基于鸡痘病毒(fowlpox virus)的疫苗、基于棒状病毒(rhabdovirus)的疫苗如水疱性口炎病毒(Vesicular stomatitis virus,VSV)和马拉巴病毒(marabavirus);基于重组人CMV(rhCMV)的疫苗、基于甲病毒的疫苗如塞姆利基森林病毒(semliki forest virus)、委内瑞拉马脑炎病毒(venezuelan equine encephalitis virus)和辛德毕斯病毒(sindbis virus)(参见,例如,Lauer,等人,Clin Vaccine Immunol.(2017) 24(1):e00298-16);LNP配制的基于mRNA的治疗性疫苗;和LNP配制的自我复制RNA/自我扩增RNA疫苗。

[0355] HIV疫苗的示例包括但不限于抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664gp140佐剂疫苗、BG505 SOSIP.GT1.1 gp140佐剂疫苗、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、单体gp120 HIV-1亚型C疫苗、MPER-656脂质体亚单位疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支(multiclade)DNA重组腺病毒5(rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC佐剂疫苗、TatImmune、GTU-多HIV(FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、N123-VRC-34.01诱导表位基HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env分支C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表达DNA和Sev载体疫苗的SCaVII(DNAand Sev vectors vaccine expressing SCaVII)、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV+MVA马赛克疫苗(mosaic vaccine)+gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001和病毒样颗粒疫苗如假病毒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合物多肽疫苗(conjugate polypeptides vaccine)、树突细胞疫苗、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐剂)、I i-key/MHC II类表位杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIP0-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、重组肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治疗性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、.DNA.HTI和MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP+VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980;基于eOD-GT8 60mer的疫苗、PD-201401、env(A,B,C,A/E)/gag(C)DNA疫苗、gp120(A,B,C,A/E)蛋白疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(GLA-SE佐剂的)、HIV p24gag初免-加强质粒DNA疫苗、HIV-1ig1b12中和VRC-01抗体刺激抗CD4疫苗(HIV-1ig1b12 neutralizing VRC-01antibody-stimulating anti-CD4 vaccine)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、UBI HIV gp120、基于mRNA的预防性疫苗、VPI-211和TBL-1203HI。

[0356] D. 试剂盒

[0357] 在另一个方面,本公开还提供了可用于使用本发明的抗体、多肽和核酸进行诊断和预后测定的试剂盒。本发明的试剂盒包括包含标记或未标记形式的本发明的HIV抗体、多

肽或核酸的合适容器。另外,当以适合于间接结合测定的标记形式提供抗体、多肽或核酸时,试剂盒进一步包括用于进行合适的间接测定的试剂。例如,取决于标记的性质,试剂盒可以包括一个或多个包含酶底物或衍生剂的合适容器。还可以包括对照样品和/或说明书。本公开还提供了用于通过PCR或质谱法检测生物样品中本公开的HIV抗体或HIV抗体的核苷酸序列的存在的试剂盒。

[0358] 在一些实施方案中,试剂盒进一步包含药学有效量的抗HIV剂的药学上可接受的剂量单位。两个药学上可接受的剂量单位可以任选地采取单个药学上可接受的剂量单位的形式。在一些实施方案中,抗HIV剂是选自由非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入或融合抑制剂以及整合酶抑制剂组成的组中的一种。

[0359] 在一些实施方案中,试剂盒还包括一个含有所述组合物和任选的信息材料(information material)的容器。所述信息材料可以是描述性的、指导性的、营销性的或与本文所述的方法和/或药剂用于治疗益处的用途相关的其他材料。在一个实施方案中,试剂盒还包括如上文所述的其他治疗剂。例如,试剂盒包括含有所述组合物的第一容器(first container)和含有其他治疗剂的第二容器(second container)。

[0360] 试剂盒的信息材料不限于其形式。在一些实施方案中,信息材料可以包括有关组合物的生产、浓度、有效期、批次或生产地点信息等的信息。在一个实施方案中,信息材料涉及施用组合物的方法,例如,以合适的剂量、剂型或施用方式(例如,本文所述的剂量、剂型或施用方式),以治疗有此需要的受试者。在一个实施方案中,说明书提供了组合物或其他治疗剂的给药方案、给药计划和/或施用途径。信息可以多种形式提供,包括印刷文本、计算机可读材料、视频记录或音频记录,或含有指向实质性材料的链接或地址的信息。

[0361] 试剂盒可以包括一个或多个用于组合物的容器。在一些实施方案中,试剂盒包含用于组合物和信息材料的单独容器、分隔物(divider)或区室(compartment)。例如,组合物可以装在瓶或小瓶中,并且信息材料可以装在塑料套或包装中。在其他实施方案中,试剂盒的单独元件包含在单个未分开的容器中。例如,组合物包含在瓶或小瓶中,该瓶或小瓶上附有标签形式的信息材料。在一些实施方案中,试剂盒包括多个(例如,一包)单独的容器,每个容器含有药剂的一个或多个单位剂型(例如,本文所述的剂型)。

[0362] 试剂盒任选地包括适合用于施用组合物的装置或其他合适的递送装置。所述装置可以预装填有一种或两种药剂,或者可以是空的,但适合装填。此类试剂盒可以任选地包含注射器以允许将试剂盒中包含的抗体注射至动物例如人类。

[0363] E. 定义

[0364] 为了帮助理解对本公开的组合物和方法的详细描述,提供了一些明确的定义以促进对本公开的各个方面的明确公开。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0365] 如本文所用,术语“抗体”(Ab)包括单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体和多反应性抗体)和抗体片段。因此,如在本说明书内任何上下文中所使用的术语“抗体”意指包括但不限于任何特异性结合成员、免疫球蛋白类别和/或同种型(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA、IgD、IgE和IgM);和生物学相关的片段或其特异性结合成员,包括但不限于Fab、F(ab')₂、Fv和scFv(单链或相关实体)。在本领域中应当理解,抗体是包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白或其抗原结合部分。

重链包含重链可变区 (VH) 和重链恒定区 (CH1、CH2和CH3)。轻链包含轻链可变区 (VL) 和轻链恒定区 (CL)。重链和轻链的可变区均包含构架区 (FWR) 和互补决定区 (CDR)。四个FWR区相对保守,而CDR区 (CDR1、CDR2和CDR3) 代表高变区并从NH2末端至COOH末端排列如下:FWR1、CDR1、FWR2、CDR2、FWR3、CDR3和FWR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域,而根据同种型,恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合。

[0366] 如本文所用,在“抗体”的定义中还包括嵌合抗体、人源化抗体和重组抗体,从转基因非人动物产生的人抗体以及使用技术人员可用的富集技术从文库中选出的抗体。

[0367] “中和抗体 (neutralizing antibody)”是一种在宿主中和/或在体外在靶细胞中中和HIV引发和/或持续感染的能力的抗体。本公开提供了中和人类单克隆抗体,其中所述抗体识别来自HIV的抗原,例如gp120多肽。在一些实施方案中,“中和抗体”可以抑制HIV-1病毒的进入,例如SF162和/或JR-CSF,中和指数为>1.5或>2.0 (Kostrikis LG等人, J.Virol., 70 (1):445-458 (1996))。

[0368] 在一些实施方案中,中和抗体是靶向HIV-L的广泛中和抗体 (例如,单克隆的)。术语“广泛中和抗体 (broadly neutralizing antibody)”是指在中和测定中中和多于一种HIV-1病毒种类 (来自不同进化枝和一个进化枝内的不同毒株) 的抗体。广泛中和抗体可以中和至少2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种或更多种不同的HIV-1毒株,这些毒株属于相同或不同的进化枝。在一些实施方案中,广泛中和抗体可以中和属于至少2个、3个、4个、5个或6个不同进化枝的多种HIV-1物种。在一些实施方案中,抗体的抑制浓度可以小于约0.0001pg/mL、小于约0.001pg/mL、小于约0.01pg/mL、小于约0.1pg/mL、小于约0.5pg/mL、小于约1.0pg/mL、小于约5pg/mL、小于约10pg/mL、小于约25mg/mL、小于约50mg/mL或小于约100mg/mL,以在中和测定中中和约50%的输入病毒。

[0369] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,例如完整抗体的抗原结合或可变区。抗体片段的示例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;双抗体 (diabody);线性抗体 (参见,例如,美国专利号5,641,870;Zapata等人,Protein Eng. 8 (10):1057-1062 [1995]);单链抗体分子;单链可变片段;和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0370] 术语“可变的”是指可变 (V) 结构域的某些区段在抗体之间的序列差异很大的事实。V结构域介导抗原结合并定义特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,可变性在可变区的110个氨基酸跨度上并不是均匀分布的。相反,V区由称为框架区 (FR) 的15-30个氨基酸的相对不变的延伸 (stretch) 组成,这些延伸被称为“高变区”的长度可为9-12个氨基酸的极度变异的较短区域分隔开。天然重链和轻链的可变区各包含四个FR,主要采用β-折叠构型,并通过三个高变区连接,这三个高变区形成连接β-折叠结构并在某些情况下形成部分的β-折叠结构的环。每条链中的高变区通过FR紧密结合在一起,并且与来自另一条链的高变区一起促进抗体的抗原结合位点的形成 (参见,例如,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。

[0371] 如本文所用,术语“高变区”是指抗体的负责抗原结合的氨基酸残基。高变区通常包含来自“互补决定区” (“CDR”) 的氨基酸残基。

[0372] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上均质的抗体群体中获得的抗体,即,除了可能以少量存在的天然存在的突变以外,群体包含的各个抗体是相同的。术语“多

克隆抗体”是指包括针对不同决定簇(“表位”)的不同抗体的制品。

[0373] 如本文所用,术语“受试者”是指人和非人动物。非人动物的示例包括所有脊椎动物,例如哺乳动物,例如非人哺乳动物、非人灵长类动物(尤其是高等灵长类动物)、狗、啮齿动物(例如小鼠或大鼠)、豚鼠、猫和兔以及非哺乳动物,例如禽类、两栖动物、爬行动物等。在一个实施方案中,受试者是人。在另一个实施方案中,受试者是实验性非人动物或适合作为疾病模型的动物。

[0374] 术语“多肽”以其常规含义使用,即作为氨基酸的序列。多肽不限于产物的特定长度。肽、寡肽和蛋白均包括在多肽的定义内,并且此类术语在本文中可以互换使用,除非另外明确指出。这个术语还包括多肽的表达后修饰,例如糖基化、乙酰化、磷酸化等,以及本领域已知的天然存在和非天然存在的其他修饰。多肽可以是完整的蛋白或其子序列(subsequence)。在本公开的上下文中,具体的感兴趣的多肽是包含CDR、VH和VL并能够结合抗原或被HIV感染的细胞的氨基酸子序列。

[0375] 本文所用的术语多肽“变体”是通常与本文具体公开的多肽区别在于一个或多个取代、缺失、添加和/或插入的多肽。这样的变体可以是天然存在的,或者可以是合成产生的,例如,通过修饰一种或多种本公开的上述多肽序列并评估本文所述的多肽的一种或多种生物学活性和/或使用本领域公知的多种技术中的任何一种。

[0376] “同源性”或“序列同一性”是指在比对序列并引入空位后(如有必要,以实现最大的同源性百分比),多核苷酸或多肽序列变体中与非变体序列相同的残基的百分比。在具体的实施方案中,多核苷酸和多肽变体与本文所述的多核苷酸或多肽具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%的多核苷酸或多肽同源性。

[0377] 这样的变体多肽序列将与本申请所述的序列具有70%或更高(即75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或更多)的序列同一性。在其他实施方案中,所述发明提供了包含本文公开的氨基酸序列的各种长度的连续延伸的多肽片段。例如,本公开提供的肽序列包含本文公开的一个或多个序列的至少约5个、10个、15个、20个、30个、40个、50个、75个、100个、150个或更多个连续的肽以及所有其间的居间长度(intermediate length)。

[0378] 术语“核酸”和“多核苷酸”在本文可互换使用,是指单链或双链RNA、DNA或混合聚合物。多核苷酸可包括表达或可适应于表达多肽的基因组序列、基因组外和质粒序列以及较小的工程化基因区段。

[0379] “分离的核酸”是与其他基因组DNA序列以及天然伴随天然序列的蛋白或复合物例如核糖体和聚合酶基本上分离的核酸。所述术语涵盖已经从其天然存在的环境中去掉的核酸序列,并且包括重组或克隆DNA分离物以及化学合成的类似物或通过异源系统生物合成的类似物。基本上纯的核酸包括核酸的分离形式。因此,这是指最初分离的核酸,并且不排除随后人为添加到分离的核酸中的基因或序列。

[0380] 如本文所用,术语多核苷酸“变体”是通常与本文具体公开的多核苷酸区别在于一个或多个取代、缺失、添加和/或插入的多核苷酸。这样的变体可以是天然存在的或可以是合成产生的,例如,通过修饰本公开的一个或多个多核苷酸序列并评估本文所述的编码的多肽的一种或多种生物学活性和/或使用本领域公知的多种技术中的任何一种。

[0381] 如本文所用,术语“细胞”可以是任何细胞,包括但不限于真核、多细胞物种(例如,

与单细胞酵母细胞相反)的细胞,例如但不限于哺乳动物细胞或人细胞。细胞可以作为单个实体存在,或可以是更大的细胞集合的一部分。这样的“更大的细胞集合”可以包含例如细胞培养物(混合的或纯的)、组织(例如内皮的、上皮的、粘膜或其他组织)、器官(例如肺、肝、肌肉和其他器官)、器官系统(例如循环系统、呼吸系统、胃肠系统、泌尿系统、神经系统、表皮系统或其他器官系统)或生物体(例如禽类、哺乳动物等)。

[0382] 如本文所用,“标记(label)”是指直接或间接缀合至抗体以产生“标记的”抗体的可检测的化合物或组合物。标记也可以与本文公开的多肽和/或核酸序列缀合。标记可以是本身可检测的(例如,放射性同位素标记或荧光标记),或在酶促标记的情况下,可以催化可检测的底物化合物或组合物的化学变化。所述发明的抗体和多肽也可以经修饰以包含表位标签或标记,例如用于纯化或诊断应用。合适的检测手段包括使用标记,例如但不限于放射性核苷酸、酶、辅酶、荧光剂、化学发光剂、发色团(chromogen)、酶底物或辅因子、酶抑制剂、辅基复合物(prosthetic group complex)、自由基、颗粒、染料等。

[0383] 术语“评估”包括任何形式的测量,并且包括确定元件是否存在。术语“确定”、“测量”、“评价”、“评估”和“测定”可以互换使用,并包括定量和定性确定。评估可以是相对的或绝对的。“评估……的存在”包括确定某物的存在量,和/或确定其是否存在。如本文所用,术语“确定”、“测量”和“评估”以及“测定”可以互换使用,并包括定量和定性确定。

[0384] 术语“治疗”或“缓解”可互换使用,并且是指治疗性治疗和预防性或防止性措施;其中目的是预防或减慢(减轻)目标病理状况或病症。需要治疗的那些包括已经患有病症的那些以及易于患上病症的那些或待预防病症的那些。如果在根据本公开的方法接受了治疗量的抗体之后,患者显示出可观察的和/或可测量的以下一种或多种的减少或不存在,则成功地“治疗”了受试者或哺乳动物的感染:被感染细胞数减少或不存在被感染的细胞;被感染细胞总数的百分比减少;和/或在某种程度上减轻与特定感染相关的一种或多种症状;发病率 and 死亡率降低,以及生活质量问题改善。可以通过医师熟悉的常规程序容易地测量上述用于评估疾病的成功治疗和改善的参数。

[0385] “有效量”或“治疗有效量”是指能够在被治疗受试者中产生医学上想要的结果的化合物或药剂的量。所述治疗方法可以在体内或离体进行,单独或与其他药物或疗法结合使用。治疗有效量可以在一次或多次施用、应用或剂量中施用,并且不旨在限于特定的制剂或施用途径。

[0386] 如本文所用,术语“疾病(disease)”旨在与术语“病症(disorder)”和“病况(condition)”(如在医学病况中)一般同义,并且可互换使用,因为它们都反映了人体或动物身体的异常状况或其中一个损害正常功能的部分,通常表现为明显的体征和症状,并导致人类或动物的持续时间或生活质量降低。

[0387] 术语“减少”、“降低”或“抑制”在本文中均一般用于意指统计学显著量的减少。然而,为避免疑问,“减少”、“降低”或“抑制”意指与参考水平相比减少至少10%,例如与参考水平相比减少至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%或至多并包括减少100%(例如,与参考样品相比不存在水平)或10-100%之间的任何减少。

[0388] 如本文所用,术语“调节(modulate)”意指生物状态的任何变化,即增加、减少等。

[0389] 术语“增加”、“增强”或“激活”在本文中均一般用于意指静态显著量的增加;为避

免任何疑问,术语“增加”、“增强”或“激活”意指与参考水平相比增加至少10%,例如与参考水平相比增加至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%或至多并包括增加100%或10-100%之间的任何增加,或与参考水平相比增加至少约2倍、或至少约3倍、或至少约4倍、或至少约5倍或至少约10倍,或2倍至10倍之间的任何增加或更多。

[0390] 术语“有效量”、“有效剂量”或“有效用量”定义为足以达到或至少部分达到期望效果的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是在单独使用或与另一种治疗剂组合使用时能促进疾病消退的任何药物量,所述疾病消退通过以下证明:疾病症状严重程度降低,无疾病时期的频率和持续时间增加,或预防由于疾病折磨而导致的损伤或残疾。药物的“预防有效量”或“预防有效剂量”是在单独施用或与另一种治疗剂组合施用给处于发展疾病或遭受疾病复发的风险中的受试者时能抑制疾病的发展或复发的药物量。治疗或预防剂促进疾病消退或抑制疾病发展或复发的能力可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评估,例如在临床试验期间的人类受试者中,在可预测在人体内功效的动物模型系统中,或通过在体外测定法中测定试剂活性。

[0391] 剂量通常表示为与体重相关。因此,表示为[g、mg或其他单位]/kg (或g、mg等)的剂量通常是指[g、mg或其他单位]“每kg (或g、mg等)体重”,即使没有明确提及术语“体重”。

[0392] 术语“剂(agent)”在本文中用于表示化学化合物、化学化合物的混合物、生物大分子(例如核酸、抗体、蛋白或其部分,例如肽)或由生物材料例如细菌、植物、真菌或动物(尤其是哺乳动物)细胞或组织制得的提取物。此类剂的活性可以使其适合作为“治疗剂”,其是在受试者中局部或全身起作用的一种或多种具有生物、生理或药理活性的物质。

[0393] 术语“治疗剂”、“具有治疗能力的剂(therapeutic capable agent)”或“处理剂(treatment agent)”可互换使用,并且是指在施用给受试者时赋予一些有益效果的分子或化合物。有益效果包括实现诊断确定;改善疾病、症状、病症或病理状况;减少或预防疾病、症状、病症或病况的发作;以及整体抵消疾病、症状、病症或病理状况。

[0394] 除非在上下文中另有明确说明,否则本文所用的“组合(combination)”治疗旨在涵盖以协调的方式施用两种或更多种治疗剂,并且包括但不限于同时给药(concurrent dosing)。具体地,组合治疗涵盖共同施用(例如,共同制剂(co-formulation)的施用,或分开的治疗组合物的同时施用)和连续或顺序(sequential)施用,前提是一种治疗剂的施用以某种方式取决于另一种治疗剂的施用。例如,仅在已经施用了不同的治疗剂并且允许其作用规定的时间段之后,才可以施用一种治疗剂。参见,例如,Kohrt等人(2011)Blood117:2423。与一种或多种其他治疗剂“组合”施用包括以任何顺序同时(并发)和连续施用。

[0395] “样品”、“测试样品”和“患者样品”在本文中可以互换使用。样品可以是血清、尿、血浆、羊水、脑脊液、细胞(例如,产生抗体的细胞)或组织的样品。这样的样品可以作为从患者获得的样品直接使用,也可以进行预处理,例如通过过滤、蒸馏(distillation)、提取、浓缩、离心、使干扰组分失活、添加试剂等,从而以本文中讨论地或本领域已知的一些方式修饰样品的特性。如本文所用,术语“样品”和“生物样品”通常是指正在测试是否含有和/或怀疑含有感兴趣的分析物例如抗体的生物物质。样品可以是来自受试者的任何组织样品。样品可以包含来自受试者的蛋白。

[0396] 如本文所用,术语“抑制”和“拮抗”意指将分子、反应、相互作用、基因、mRNA和/或

蛋白的表达、稳定性、功能或活性降低可测量的量或完全防止。抑制剂是例如结合、部分或完全阻断刺激、减少、防止、延迟激活、失活、脱敏或下调蛋白、基因和mRNA稳定性、表达、功能和活性的化合物,例如拮抗剂。

[0397] 组合物的“肠胃外”施用包括例如皮下(s.c.)、静脉内(i.v.)、肌内(i.m.)或胸骨内注射或输注技术。

[0398] 如本文所用,术语“药物组合物”是指至少一种在本发明中有用的化合物与其他化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物促进将化合物施用给生物体。

[0399] 本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于静脉内、经口、气雾、肠胃外、经眼、经肺和外用施用。

[0400] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指不消除组合物的生物学活性或性质并且相对无毒的材料,例如载体或稀释剂,即,所述材料可以施用给个体而不引起不希望的生物学效应或以有害方式与包含它的组合物的任何组分相互作用。

[0401] 术语“药学上可接受的载体”包括药学上可接受的盐、药学上可接受的材料、组合物或载体,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,涉及携带或运送本发明的化合物在受试者内或至受试者,使得其可以执行其预期功能。通常,此类化合物从一个器官或身体的一部分被携带或运送至另一器官或身体的一部分。在与制剂的其他成分相容的意义上,每种盐或载体必须是“可接受的”,并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些示例包括:糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄芪胶(powdered tragacanth);麦芽(malt);明胶;滑石(talc);赋形剂,例如可可油(cocoa butter)和栓剂蜡(suppository wax);油类,例如花生油、棉籽油、红花油(safflower oil)、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇(glycol),例如丙二醇;多元醇(polyol),例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸(alginic acid);无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;稀释剂;成粒剂(granulating agent);润滑剂;粘合剂;崩解剂;润湿剂;乳化剂;着色剂;脱模剂(release agent);包衣剂;甜味剂;调味剂;加香剂(perfuming agent);防腐剂;抗氧化剂;塑化剂(plasticizer);胶凝剂(gelling agent);增稠剂;硬化剂;定型剂;悬浮剂;表面活性剂;保湿剂;载体;稳定剂;和其他在药物制剂中使用的无毒相容物质,或它们的任何组合。如本文所用,“药学上可接受的载体”还包括与化合物的活性相容并且受试者生理学上可接受的任何和所有包衣、抗细菌剂和抗真菌剂以及吸收延迟剂等。补充的活性化合物也可以并入组合物中。

[0402] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸、溶剂化物(solvate)、水合物或包合物(clathrate)制备的被施用化合物的盐,所述药学上可接受的无毒酸包括无机酸、有机酸。

[0403] 如本文所用,术语“体外”是指在人工环境中发生的事件,例如在试管或反应容器中、在细胞培养物中等,而不是在多细胞生物体中。

[0404] 如本文所用,术语“体内”是指是多细胞生物体例如非人类动物中发生的事件。

[0405] 这里应当注意,如本说明书和所附权利要求书中所用,单数形式的“一”、“一个”和

“所述”包括复数指代,除非上下文另有明确指示。

[0406] 除非另有说明,否则术语“包括”、“包含”、“含有”或“具有”及其变体意指涵盖其后列出的项及其等价物以及其他主题。

[0407] 重复使用短语“在一个实施方案中”、“在多个实施方案中”、“在一些实施方案中”等。此类短语不一定是指相同的实施方案,但是它们可以指相同的实施方案,除非上下文另有指明。

[0408] 术语“和/或”或“/”意指与这个术语相关的任何一个项、这些项的任何组合,或所有项。

[0409] 词语“基本上”不排除“完全地”,例如,“基本上不含”Y的组合物可以完全不含Y。必要时,词语“基本上”可以从本发明的定义中省略。

[0410] 如本文所用,术语“约”或“大约”,如应用于一个或多个感兴趣的值,是指与指定参考值相似的值。在一些实施方案中,术语“约”或“大约”是指落入指定参考值任一方向(大于或小于)的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小内的值的范围,除非另有说明或从上下文中可明显看出(除非这样的数字超过可能值的100%)。除非本文另有指明,否则术语“约”旨在包括接近所述范围的值,例如重量百分数,其就单个成分、组合物或实施方案的功能性而言是等价的。

[0411] 应当理解,在本文中提供值和范围的任何地方,这些值和范围所涵盖的所有值和范围均意在涵盖在本发明的范围内。此外,本申请还考虑落入这些范围内的所有值,以及值范围的上限或下限。

[0412] 如本文所用,术语“各(each)”当用于项的集合时,旨在标识集合中的单个项,但是不一定指代集合中的每个项。除非当另外清楚指明了明确的公开或上下文。

[0413] 除非另有要求,否则本文提供的任何和所有示例或示例性语言(例如,“例如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言均不应解释为表明任何未要求保护的要素对于实施本发明是必不可少的。

[0414] 除非本文另有指明或与上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法均以任何合适的次序进行。关于所提供的任何方法,所述方法的步骤可以同时发生或顺序发生。当所述方法的步骤顺序发生时,这些步骤可以以任何次序发生,除非另有说明。

[0415] 在方法包括步骤的组合的情况下,步骤的各个和每个组合或子组合均涵盖在本公开的范围,除非本文另有说明。

[0416] 本文引用的各个出版物、专利申请、专利和其他参考文献均以与本公开不矛盾的程度通过引用以其全文并入。提供本文公开的出版物仅是由于其公开在本发明提交日期之前。本文中的任何内容均不应解释为承认本发明无权凭借在先发明而早于此类出版物。此外,所提供的公布日期可能与实际的公布日期不同,实际的公布日期可能需要单独确认。

[0417] 应当理解,本文所述的实施例和实施方案仅用于说明目的,且鉴于其的各种修改或改变将被建议给本领域技术人员,并且将被包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围之内。

[0418] F. 实施例

[0419] 实施例1

[0420] 这个实施例描述了在下文的后续实施例中使用的材料和方法。

[0421] 多反应性测定:如所述(Hötzel等人2012,mAbs,4:6,753-760),使用ELISA检测与杆状病毒提取物的非特异性结合来进行多反应性测定。简言之,使用Tecan Freedom Evo液体处理机器人将1%杆状病毒颗粒在100mM碳酸氢钠缓冲液pH 9.6中的溶液吸收至384孔ELISA板(Nunc Maxisorp)的孔中,并将板在4℃下孵育过夜。在室温下将板用含0.5%BSA的PBS封闭1小时。将纯化的IgG(在含0.5%BSA的PBS中稀释至1μg/mL)添加到经封闭的测定板中,并在室温下孵育3小时。使用HRP缀合的抗人IgG(H&L)二抗(Genscript)和SuperSignal ELISA Femto最大灵敏度底物(SuperSignal ELISA Femto Maximum Sensitivity Substrate)(Thermo Fisher Scientific)以425nm处的发光信号来检测结合的IgG。

[0422] 中和测定:使用如先前(Montefiori,D.C.1019,Methods Mol.Biol.485,395-405)所述的基于荧光素酶的TZM-bl测定法来测定HIV中和效力。

[0423] 非人灵长类动物半衰期:猕猴(macaque)中的半衰期如所述(Shingai,M.等人,2014,J.Exp.Med.211,2061-74)测定。简言之,向猕猴施用10mg/kg的纯化IgG,并在70天内通过ELISA和/或中和活性检测血清中的抗体。通过拟合第8-70天的数据确定半衰期。

[0424] 小鼠药代动力学:使用iodogen法用¹²⁵I将工程化试剂放射性标记,并通过SEC纯化(Yazaki PJ等人,2008,Nucl Med Biol.,35(2),151-8)。如先前所述确定小鼠半衰期和组织分布(Yazaki PJ等人,2013,PEDS 26(3),187-193)。简言之,向NSG小鼠注射小鼠IVIG(4小时前),然后通过尾静脉注射(~3-6微居里)注射~3μg标记的Ab。对血液样品进行放射性标记的蛋白计数。将这些数据作图为血液清除时间的函数。在96小时处死小鼠,将器官和尸体称重并计数,并将计数标准化为体重并作图。

[0425] 实施例2

[0426] 亲本抗体NIH45-46 G54W由具有G54W突变的NIH45-46 HC与NIH45-46 LC配对组成。新的抗体变体在其中一条或两条链上具有突变。

[0427] 构建新抗体变体的单链是:

[0428] 链名称描述(使用标准Kabat编号列出的突变)

[0429]	HC1 HC	具有T68D的NIH45-46 G54W HC
	SAP10 LC	具有Q27E、S28H和S30D的NIH45-46LC
	SAP10T LC	具有Q27E、S28H、S30D和S74T的NIH45-46LC
	SAP10T-LS LC	具有Q27E、S28H、S30D、S74T、M428L和N434S的NIH45-46LC
	SAP3 LC	具有Q27E、S28Y和S30D的NIH45-46LC
	SAP8 LC	具有Q27D、S28H的NIH45-46LC
	m2 LC	具有S28Y的NIH45-46LC

[0430] 新的抗体试剂由以下HC/LC配对组成(LS表示先前描述的Fc区中的突变,例如M428L/N434S):

[0431] HC1/SAP10

[0432] HC1/SAP10-LS

[0433] HC1/SAP10T

[0434] HC1/SAP10T-LS

[0435] HC1/SAP8

[0436] HC1/SAP3

[0437] HC1/NIH45-46 LC

[0438] HC1/m2

[0439] NIH45-46 G54W/SAP10

[0440] NIH45-46 G54W/SAP3

[0441] NIH45-46 G54W/SAP8

[0442] NIH45-46的G54W突变体(包括NIH45-46 G54W和NIH45-46 m2)具有短的体内半衰期(Shingai,M.等人,2014,J.Exp.Med.211,2061-74)。短半衰期与高水平的多反应性相关(Hötzel,I.,等人,2012,mAbs 4,753-760)。我们的新的工程化变体HC1/SAP10显示降低的多反应性(图2)并保留效力(图1,表1和2)。尽管HC1/SAP10的中和效力与NIH45-46 G54W和NIH45-46m2相比轻微降低,但它比较起来仍优于其他抗HIV bNAbs,例如N6和3BNC117(图1)。

[0443] 由于快速清除,无法确定bNAbs NIH45-46 m2在非人类灵长类动物(NHP)中的半衰期(Shingai,M.等人,2014,J.Exp.Med.211,2061-74)。与之相比,我们的新变体HC1/SAP10-LS在小鼠中具有与3BNC117相似的半衰期和组织分布(图3),并且在NHP中的半衰期为8.4天。

[0444] 新的试剂的中和数据如表1所示,并总结在表2中。

[0445] 表1:TZM-b1测定中NIH45-46变体的中和IC50($\mu\text{g/mL}$)。

[0446]

病毒 ID	进化枝	NIH45-46 G54W	NIH45-46 m2	HC1/SAP3	HC1/SAP8	HC1/SAP10
6535.3	B	0.041	0.033	0.17	0.113	0.111
QH0692.42	B	0.233	0.279	0.961	0.345	0.286
SC422661.8	B	0.013	0.013	0.064	0.027	0.028
PVO.4	B	0.06	0.044	0.216	0.109	0.082
TRO.11	B	0.027	0.026	0.057	0.083	0.052
AC10.0.29	B	0.184	0.102	0.222	0.155	0.154
RHPA4259.7	B	0.007	0.006	0.028	0.011	0.011
THRO4156.18	B	0.434	0.53	1.008	0.495	0.456
REJO4541.67	B	0.004	0.003	0.012	0.01	0.015
TRJO4551.58	B	0.019	0.018	0.038	0.016	0.009
WITO4160.33	B	0.021	0.011	0.036	0.045	0.038
CAAN5342.A2	B	0.129	0.148	0.759	0.338	0.373

[0447]

WEAU_d15_410_787	B (T/F)	0.006	0.005	0.027	0.007	0.006
1006_11_C3_1601	B (T/F)	0.009	0.004	0.02	0.017	0.01
1054_07_TC4_1499	B (T/F)	0.079	0.051	0.613	0.206	0.256
1056_10_TA11_1826	B (T/F)	0.055	0.018	0.108	0.118	0.057
1012_11_TC21_3257	B (T/F)	0.005	0.003	0.03	0.013	0.014
6240_08_TA5_4622	B (T/F)	0.126	0.129	0.508	0.215	0.121
6244_13_B5_4576	B (T/F)	0.032	0.032	0.18	0.051	0.054
62357_14_D3_4589	B (T/F)	0.024	0.013	0.041	0.033	0.024
SC05_8C11_2344	B (T/F)	0.06	0.059	0.449	0.12	0.112
Du156.12	C	0.009	0.01	0.064	0.022	0.021
Du172.17	C	2.101	0.023	0.06	0.79	0.15
Du422.1	C	43.262	3.332	50	50	50
ZM197M.PB7	C	0.072	0.083	0.26	0.065	0.077
ZM214M.PL15	C	0.04	0.021	0.063	0.074	0.076
ZM233M.PB6	C	0.04	0.017	0.146	0.128	0.082
ZM249M.PL1	C	0.012	0.012	0.044	0.022	0.017
ZM53M.PB12	C	0.076	0.098	0.332	0.132	0.09
ZM109F.PB4	C	0.047	0.06	0.292	0.136	0.081
ZM135M.PL10a	C	0.011	0.01	0.038	0.02	0.015
CAP45.2.00.G3	C	8.359	0.014	0.021	5.09	0.332
CAP210.2.00.E8	C	21.882	1.802	6.761	50	26.231
HIV-001428-2.42	C	0.002	0.002	0.005	0.002	0.002
HIV-0013095-2.11	C	0.01	0.011	0.053	0.014	0.018
HIV-16055-2.3	C	0.01	0.011	0.058	0.019	0.016
HIV-16845-2.22	C	0.244	0.16	0.836	0.395	0.263
Ce1086_B2	C (T/F)	0.007	0.011	0.063	0.047	0.022
Ce0393_C3	C (T/F)	0.03	0.024	0.091	0.098	0.062
Ce1176_A3	C (T/F)	0.094	0.094	0.398	0.142	0.15
Ce2010_F5	C (T/F)	0.039	0.035	0.074	0.05	0.04
Ce0682_E4	C (T/F)	0.014	0.008	0.045	0.022	0.025

[0448]

Ce1172_H1	C (T/F)	50	NT	50	50	50
Ce2060_G9	C (T/F)	0.015	0.016	0.062	0.035	0.04
Ce703010054_2A2	C (T/F)	0.022	0.019	0.073	0.028	0.029
BF1266.431a	C (T/F)	0.005	0.004	0.029	0.01	0.008
246F C1G	C (T/F)	0.608	0.107	0.408	2.276	0.685
249M B10	C (T/F)	0.011	0.01	0.043	0.014	0.015
ZM247v1(Rev-)	C (T/F)	0.31	0.009	0.047	0.537	0.101
7030102001E5(Rev-)	C (T/F)	0.047	0.047	0.24	0.085	0.079
1394C9G1(Rev-)	C (T/F)	0.008	0.009	0.074	0.025	0.016
Ce704809221_1B3	C (T/F)	0.061	0.073	0.195	0.098	0.095
CNE19	BC	0.014	0.015	0.04	0.019	0.016
CNE20	BC	0.026	0.007	0.039	0.044	0.027
CNE21	BC	0.015	0.01	0.067	0.056	0.03
CNE17	BC	0.042	0.052	0.181	0.061	0.042
CNE30	BC	0.095	0.105	0.401	0.215	0.135
CNE52	BC	0.007	0.007	0.017	0.014	0.009
CNE53	BC	0.005	0.007	0.02	0.007	0.006
CNE58	BC	0.014	0.013	0.034	0.022	0.016

[0449] 表1 (续)

[0450]

病毒 ID	进化枝	NIH45 -46 G54W	NIH45 -46 m2	HC1/SAP 3	HC1/SAP 8	HC1/SAP1 0
MS208.A1	A	0.023	0.026	0.061	0.042	0.045
Q23.17	A	0.007	0.004	0.015	0.013	0.01
Q461.e2	A	0.055	0.05	0.283	0.08	0.103
Q769.d22	A	0.009	0.005	0.009	0.008	0.009
Q259.d2.17	A	0.007	0.006	0.051	0.019	0.02
Q842.d12	A	0.009	0.007	0.028	0.013	0.013
0260.v5.c36	A	0.072	0.086	0.376	0.159	0.134
3415.v1.c1	A	0.012	0.018	0.086	0.029	0.024
3365.v2.c2	A	0.013	0.015	0.057	0.024	0.017
191955_A11	A (T/F)	0.027	0.02	0.109	0.046	0.04
191084 B7-19	A (T/F)	0.011	0.013	0.038	0.015	0.01

[0451]

9004SS_A3_4	A (T/F)	0.017	0.025	0.073	0.047	0.023
T257-31	CRF02_A G	0.056	0.109	0.484	0.122	0.082
928-28	CRF02_A G	0.036	0.042	0.133	0.089	0.056
263-8	CRF02_A G	0.021	0.023	0.085	0.039	0.019
T250-4	CRF02_A G	3.465	2.094	5.888	50	50
T251-18	CRF02_A G	0.161	0.144	0.811	0.333	0.315
T278-50	CRF02_A G	50	NT	50	50	50
T255-34	CRF02_A G	0.033	0.051	0.132	0.08	0.027
211-9	CRF02_A G	12.214	0.245	0.806	>50	6.753
235-47	CRF02_A G	0.009	0.01	0.04	0.02	0.015
620345.c01	CRF01_A E	50	NT	50	50	50
CNE8	CRF01_A E	0.031	0.053	0.228	0.051	0.049
C1080.c03	CRF01_A E	0.11	0.086	0.348	0.205	0.212
R2184.c04	CRF01_A E	0.024	0.021	0.047	0.024	0.015
R1166.c01	CRF01_A E	0.268	0.249	0.843	0.368	0.262
C2101.c01	CRF01_A E	0.034	0.018	0.057	0.048	0.069
C3347.c11	CRF01_A E	0.01	0.006	0.042	0.023	0.026
C4118.c09	CRF01_A E	0.026	0.012	0.059	0.038	0.045
CNE5	CRF01_A E	0.029	0.035	0.16	0.061	0.052
BJOX009000.02. 4	CRF01_A E	0.255	0.348	1.754	0.721	0.756
BJOX015000.11. 5	CRF01_A E (T/F)	0.092	0.043	0.259	0.176	0.27
BJOX010000.06. 2	CRF01_A E (T/F)	1.149	1.377	8.658	3.442	2.39
BJOX025000.01. 1	CRF01_A E (T/F)	0.015	0.005	0.012	0.023	0.027
BJOX028000.10. 3	CRF01_A E (T/F)	0.002	0.001	0.004	0.01	0.007
X1193_c1	G	0.012	0.009	0.026	0.016	0.018

[0452]

P0402_c2_11	G	0.006	0.01	0.047	0.016	0.018
X1254_c3	G	0.022	0.023	0.078	0.028	0.028
X2088_c9	G	50	NT	50	50	50
X2131_C1_B5	G	0.058	0.047	0.234	0.081	0.049
P1981_C5_3	G	0.037	0.04	0.159	0.065	0.051
X1632_S2_B10	G	0.007	0.004	0.036	0.01	0.016
3016.v5.c45	D	0.651	0.018	0.099	44.378	2.073
A07412M1.vrc12	D	0.026	0.024	0.103	0.036	0.027
231965.c01	D	0.024	0.023	0.13	0.049	0.058
231966.c02	D	0.022	0.012	0.084	0.053	0.032
191821_E6_1	D (T/F)	0.042	0.055	0.265	0.102	0.094
3817.v2.c59	CD	50	0.939	50	50	50
6480.v4.c25	CD	0.015	0.012	0.037	0.02	0.021
6952.v1.c20	CD	0.019	0.018	0.048	0.016	0.016
6811.v7.c18	CD	0.021	0.023	0.166	0.042	0.051
89-F1_2_25	CD	50	NT	13.478	50	50
3301.v1.c24	AC	0.009	0.008	0.044	0.015	0.02
6041.v3.c23	AC	0.002	0.002	0.021	0.006	0.007
6540.v4.c1	AC	44.909	NT	28.498	50	50
6545.v4.c1	AC	6.643	8.672	14.416	5.305	37.87
0815.v3.c3	ACD	0.004	0.004	0.012	0.01	0.009
3103.v3.c10	ACD	0.305	0.25	0.534	0.366	0.227
ADA_MM (Martin SHIV Env 克隆)		0.075	0.073	0.265	0.129	0.1

[0453] 表2:NIH45-46变体bNAbs的中和效力总结。

[0454]

NIH45-46 G54W	几何平均数	倍数差于	倍数差于
	IC50 (μg/mL)	NIH45-46 G54W	NIH45-46 m2
	0.06	-	2.13
NIH45-46 m2	0.028	0.47	-
HC1/SAP3	0.158	2.65	5.65
HC1/SAP8	0.104	1.74	3.7
HC1/SAP10	0.087	1.45	3.1

序列表

<110> 洛克菲勒大学(The Rockefeller University)

加州理工学院(California Institute of Technology)

S • 西弗斯(Sievers, Stuart)

J • R • 凯夫(Keefte, Jennifer R.)

M • 纽森茨威格(Nussenzweig, Michel

P • 比约克曼(Bjorkman, Pamela)

<120> 具有降低的多反应性的抗HIV疫苗抗体

<130> 070413.20499

<150> 62/871,393

<151> 2019-07-08

<160> 109

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 1

Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
	210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
385	390	395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			

450 455
 <210> 2
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 2
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 50 55 60
 Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 3
 <211> 455
 <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 3

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235					240
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 4		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 4		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Asp Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
	85	90	95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe			
	100	105	110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
	115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
	130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
	210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390			395					400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 5															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 5															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25					30			
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35					40						45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
50						55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Glu	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65				70					75					80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100						105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120					125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
130						135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 6		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 6

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Asp	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 7		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 7		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Glu Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys	Asp Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu	Tyr Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr	Gln Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val	Asp Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390			395					400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 8															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 8															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5						10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25						30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35					40						45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
50						55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Asp	Asp	Thr	Ala	Phe
65				70					75					80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100						105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120						125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
130						135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 9		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 9

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Glu	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 10		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 10		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Asp	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys	Asp Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu	Tyr Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr	Gln Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val	Asp Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									

<210> 11

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 11

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

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 12		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 12

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 13		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 13		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Asp Tyr Phe Cys			
	85	90	95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe			
	100	105	110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
	115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
	130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
	210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									

<210> 14

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 14

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

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 15		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 15

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Asp	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 16		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 16		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Glu Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser Ser	Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys Asp	Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr Gln	Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val Asp	Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe Asn	Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala Lys	Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Glu	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 17															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 17															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Asp	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25						30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35					40						45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65				70					75					80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100						105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120						125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 18		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 18

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Glu	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130						135					140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185					190	
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195						200					205		
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215					220			
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235					240
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250					255	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
			260						265					270	
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 19		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 19		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Asp Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser Ser	Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys Asp	Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr Gln	Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val Asp	Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe Asn	Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala Lys	Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Glu	Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 20															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 20															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25				30				
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35				40						45				
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Asp	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65			70					75					80		
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100					105						110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120					125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
130					135					140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165				170					175		

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 21		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 21

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Asp	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 22		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 22		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Glu Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys	Asp Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu	Tyr Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr	Gln Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val	Asp Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385					390				395						400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 23															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 23															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25						30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35					40						45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Asp	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65				70						75				80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100						105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120						125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 24		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 24

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Glu	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 25		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 25		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Asp		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser Ser	Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys Asp	Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr Gln	Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val Asp	Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe Asn	Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala Lys	Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Glu	Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 26															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 26															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25				30				
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35					40					45				
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Glu
65				70					75					80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100						105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120					125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135				140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 27		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 27

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 28		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 28		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Tyr		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys	Asp Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu	Tyr Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr	Gln Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val	Asp Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 29															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 29															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25				30				
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35				40						45				
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65			70					75					80		
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Asp	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100					105					110			
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120					125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
130					135					140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			165					170					175		

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 30		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 30

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75				80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Glu	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165				170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180					185					190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245					250					255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260					265					270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 31		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 31		
Gln Val Arg Leu Asp Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys	Asp Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu	Tyr Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr	Gln Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val	Asp Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385							390				395				400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									

<210> 32

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 32

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

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 33		
<211> 455		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 33

Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
			20					25					30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70					75				80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
		195					200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	210						215				220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225					230					235				240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250				255		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		260						265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp

275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 34		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 34		
Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys		
20	25	30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Asp Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Ser	Leu Thr Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Phe	Cys
85	90	95	
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys	Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr	Asn Trp Asp Phe	
100	105	110	
Glu His Trp Gly Arg Gly	Ala Pro Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr	
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser Ser	Lys Ser Thr Ser	
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys Asp	Tyr Phe Pro Glu	
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His	
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser	
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr Gln	Thr Tyr Ile Cys	
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val Asp	Lys Arg Val Glu	
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro	
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys	
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val	
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe Asn	Trp Tyr Val Asp	
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Tyr	
290	295	300	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln Asp	
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu	
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Ala Lys	Gly Gln Pro Arg	
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Glu	Glu Glu Met Thr Lys	
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser Asp	
370	375	380	

Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385					390				395						400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405					410					415	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
			420					425					430		
Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala	Leu	His	Ser	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
		435					440					445			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
450						455									
<210> 35															
<211> 455															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 35															
Gln	Val	Arg	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10					15		
Ser	Met	Arg	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Tyr	Glu	Phe	Leu	Asn	Cys
		20					25						30		
Pro	Ile	Asn	Trp	Ile	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Glu	Trp	Met
	35					40						45			
Gly	Trp	Leu	Lys	Pro	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Glu	Met	Thr	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65				70					75					80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Thr	Arg	Gly	Lys	Tyr	Cys	Thr	Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Asp	Phe
		100						105					110		
Glu	His	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115				120						125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 36		
<211> 210		
<212> PRT		

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 36

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	His	Gly	Asp	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50					55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75				80	
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85						90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115						120					125		
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
	130					135					140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145				150					155					160	
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
			165						170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
		180						185				190			
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200					205			
Glu	Cys														
	210														

<210> 37

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 37

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	His	Gly	Asp	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
		50				55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Thr	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				85					90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115					120					125			
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
		130				135					140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165					170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200					205			
Glu	Cys														
	210														
<210>	38														
<211>	210														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial sequence)														
<220>															
<223>	合成的														
<400>	38														
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1					5				10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Tyr	Gly	Asp	Leu	Ala
			20					25					30		

Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
	35						40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50						55				60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85						90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
			115					120				125			
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
	130						135				140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165					170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
	195						200					205			

Glu Cys

210

<210> 39

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 39

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

Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70				75					80	
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85					90					95		
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115						120					125		
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
	130					135						140			
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150				155					160	
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165					170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195						200					205		
Glu	Cys														
	210														
<210>	40														
<211>	210														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial sequence)														
<220>															
<223>	合成的														
<400>	40														
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1			5					10						15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	His	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50					55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75				80	
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85						90					95	

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Tyr	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50					55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				85					90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115					120					125			

Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
130						135					140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165					170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200					205			
Glu	Cys														
210															
<210>	42														
<211>	210														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial sequence)														
<220>															
<223>	合成的														
<400>	42														
Glu	Ile	Val	Leu	Asp	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1			5					10						15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
		20					25					30			
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
	35					40					45				
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50					55				60					
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65				70					75					80	
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85					90					95		
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
		100					105					110			
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
	115					120					125				
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
130						135					140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 43
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 43
 Glu Ile Val Leu Glu Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 50 55 60
 Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 44
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 44
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Asp Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 50 55 60
 Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210

<400> 45

195 200 205

〈213〉 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 46

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Asp	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25						30	
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
			35				40						45		
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
			50				55						60		
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				85					90						95
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
				100					105					110	
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
				115					120					125	
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
				130					135					140	
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
					165					170					175
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
				180					185					190	
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
				195				200							205

Glu Cys

210

<210> 47

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 47

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Glu	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1	5	10	15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala			
20	25	30	
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser			
35	40	45	
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg			
50	55	60	
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp			
65	70	75	80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr			
85	90	95	
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe			
100	105	110	
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val			
115	120	125	
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp			
130	135	140	
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr			
145	150	155	160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr			
165	170	175	
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val			
180	185	190	
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly			
195	200	205	

Glu Cys

210

<210> 48

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 48

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Asp Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		80
85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
195	200	205
Glu Cys		
210		
<210> 49		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 49		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Glu Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		

65	70	75	80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr			
	85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe			
	100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val			
	115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp			
	130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr			
145	150	155	160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr			
	165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val			
	180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly			
	195	200	205
Glu Cys			
210			
<210> 50			
<211> 210			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial sequence)			
<220>			
<223> 合成的			
<400> 50			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Asp Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala			
	20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser			
	35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg			
	50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp			
65	70	75	80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr			
	85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe			

				100					105					110			
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val		
		115					120					125					
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp		
	130					135					140						
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr		
145					150					155					160		
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr		
				165					170					175			
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val		
		180						185					190				
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly		
	195						200					205					
Glu	Cys																
	210																
<210>	51																
<211>	210																
<212>	PRT																
<213>	人工序列(Artificial sequence)																
<220>																	
<223>	合成的																
<400>	51																
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Glu	Pro	Gly		
1			5				10						15				
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala		
		20					25					30					
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser		
	35					40					45						
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg		
	50					55				60							
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp		
65				70					75					80			
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr		
		85						90					95				
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe		
	100							105					110				
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val		
	115						120					125					
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp		

130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
195	200	205
Glu Cys		
210		
<210> 52		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 52		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Asp Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		

	165		170		175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val					
	180		185		190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly					
	195		200		205
Glu Cys					
210					
<210> 53					
<211> 210					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial sequence)					
<220>					
<223> 合成的					
<400> 53					
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Glu Glu Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala					
	20		25		30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser					
	35		40		45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg					
	50		55		60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp					
65	70		75		80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr					
	85		90		95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe					
	100		105		110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val					
	115		120		125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp					
	130		135		140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr					
145	150		155		160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr					
	165		170		175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val					
	180		185		190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly					

195	200	205
Glu Cys		
210		
<210> 54		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 54		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1 5 10 15		
Glu Thr Ala Asp Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20 25 30		
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35 40 45		
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50 55 60		
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65 70 75 80		
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
85 90 95		
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100 105 110		
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115 120 125		
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130 135 140		
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145 150 155 160		
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
165 170 175		
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
180 185 190		
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
195 200 205		
Glu Cys		
210		
<210> 55		

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 55

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Glu	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50					55				60					
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75				80	
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85					90					95		
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115					120					125			
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
	130					135					140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145				150					155					160	
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
			165					170					175		
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185				190			
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200					205			

Glu Cys

210

<210> 56

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 56

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Asp	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
			35				40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
			50			55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
					85				90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
					100				105					110	
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
					115				120					125	
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
					130				135				140		
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
					165				170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
					180				185				190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
					195				200				205		

Glu Cys

210

<210> 57

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 57

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

Glu Thr Ala Ile Ile Glu Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
195	200	205

Glu Cys

210

<210> 58

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 58

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Asp Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35	40	45

Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
	85	90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
	100	105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
	115	120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
	130	135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
	165	170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
	180	185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
	195	200 205
Glu Cys		
210		
<210> 59		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 59		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Glu Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
	20	25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
	35	40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75 80

Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	
				85					90					95		
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	
				115					120					125		
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	
				130					135					140		
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	
				145					150					155		
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	
				165					170					175		
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	
				180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	
				195					200					205		
Glu Cys																
210																
<210> 60																
<211> 210																
<212> PRT																
<213> 人工序列(Artificial sequence)																
<220>																
<223> 合成的																
<400> 60																
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
1					5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala	
				20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser	
				35					40					45		
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Asp	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	
				50					55					60		
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	
				65					70					75		
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	
				85					90					95		
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	
				100					105					110		

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
195	200	205
Glu Cys		
210		
<210> 61		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 61		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Glu Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 63
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 63
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Glu Gly Ser Arg
 50 55 60
 Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205

Glu Cys

210

<210> 64

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 64

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45

Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Asp Arg

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 65

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 65

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Glu Arg
 50 55 60
 Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210

<210> 66

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 66

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
 35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 50 55 60
 Tyr Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205

Glu Cys

210

<210> 67

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 67

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

			20				25				30				
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
			35				40				45				
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
			50				55				60				
His	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65			70				75				80				
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85				90				95				
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100				105				110				
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
			115				120				125				
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
130			135				140								
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145			150				155				160				
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
			165				170				175				
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180				185				190				
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
195			200				205								

Glu Cys

210

68

 $\langle 211 \rangle \quad 210$

<212> PRT

〈213〉 人工序列(Artificial sequence)

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 合成的

<400> 68

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

50	55	60
Asp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		80
	85	90
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		95
	100	105
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		110
	115	120
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		125
	130	135
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		140
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		160
	165	170
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		175
	180	185
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		190
	195	200
		205
Glu Cys		
210		
<210> 69		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 69		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		15
	20	25
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		30
	35	40
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		45
	50	55
Glu Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		60
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		80

				85					90					95			
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe		
				100					105					110			
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val		
				115					120					125			
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp		
				130					135					140			
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr		
145									150					155			160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr		
				165					170					175			
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val		
				180					185					190			
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly		
				195					200					205			
Glu	Cys																
	210																
<210>	70																
<211>	210																
<212>	PRT																
<213>	人工序列(Artificial sequence)																
<220>																	
<223>	合成的																
<400>	70																
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
1				5					10					15			
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala		
				20					25					30			
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser		
				35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg		
				50					55					60			
Trp	Gly	Ala	Glu	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp		
65									70					75			80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr		
				85					90					95			
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe		
				100					105					110			
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val		

115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		
195	200	205
Glu Cys		
210		
<210> 71		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial sequence)		
<220>		
<223> 合成的		
<400> 71		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala		
20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser		
35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asp Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp		
65	70	75
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr		
85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		
115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp		
130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		

145	150	155	160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr			
	165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val			
	180	185	190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly			
	195	200	205
Glu Cys			
210			
<210> 72			
<211> 210			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial sequence)			
<220>			
<223> 合成的			
<400> 72			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala			
	20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser			
	35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg			
	50	55	60
Trp Gly Ala Asp Tyr Glu Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp			
65	70	75	80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr			
	85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe			
	100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val			
	115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp			
	130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr			
145	150	155	160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr			
	165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val			

	180		185		190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly					
	195		200		205
Glu Cys					
	210				
<210> 73					
<211> 210					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial sequence)					
<220>					
<223> 合成的					
<400> 73					
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala					
	20		25		30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser					
	35		40		45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg					
	50		55		60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Asp Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp					
65	70		75		80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr					
	85		90		95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe					
	100		105		110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val					
	115		120		125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp					
	130		135		140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr					
145	150		155		160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr					
	165		170		175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val					
	180		185		190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly					
	195		200		205
Glu Cys					

188

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 75

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
	50					55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Asp	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75				80	
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85						90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115						120					125		
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
	130					135						140			
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145				150					155					160	
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
			165						170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
		180						185				190			
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200					205			
Glu	Cys														
	210														

<210> 76

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 76

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
		50				55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				85					90					95	
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115					120					125			
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
		130				135					140				
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150					155					160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165					170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200					205			
Glu	Cys														
	210														
<210>	77														
<211>	210														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial sequence)														
<220>															
<223>	合成的														
<400>	77														
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1					5				10					15	
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		

Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
35				40				45							
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
50				55				60							
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Asp	Gly	Asp
65				70				75				80			
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
85				90				95							
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
100				105				110							
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
115				120				125							
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
130				135				140							
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145				150				155				160			
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
165				170				175							
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
180				185				190							
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
195				200				205							
Glu Cys															
210															
<210> 78															
<211> 210															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial sequence)															
<220>															
<223> 合成的															
<400> 78															
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10				15			
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
20				25				30							
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
35				40				45							
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
50				55				60							

Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp
65					70				75						80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
			85					90					95		
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
			100					105					110		
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
		115						120					125		
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
		130				135						140			
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145					150				155						160
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165					170					175	
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
			180					185					190		
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
		195					200						205		
Glu	Cys														
210															
<210>	79														
<211>	210														
<212>	PRT														
<213>	人工序列(Artificial sequence)														
<220>															
<223>	合成的														
<400>	79														
Glu	Ile	Val	Leu	Asp	Gln	Ser	Pro	Ala	Asp	Leu	Asp	Leu	Asp	Pro	Gly
1			5					10						15	
Glu	Thr	Ala	Asp	Ile	Asp	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
			20					25					30		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
		35					40					45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
		50				55					60				
Trp	Gly	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp
65					70					75					80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				85						90					95

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 81
 Asn Cys Pro Ile Asn
 1 5
 <210> 82
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 82
 Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys Pro
 1 5
 <210> 83
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial sequence)
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 83
 Gly Tyr Glu Phe Leu Asn
 1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 84

Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 85

Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val

1 5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 86

Lys Pro Arg Trp Gly Ala

1 5

<210> 87

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 87

Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His

1 5 10 15

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 88

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

1 5 10 15

Glu His

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 89

Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His

1 5 10 15

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 90

Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 91

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 91

Gln Tyr Gly Ser

1

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成的
<400> 92
Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala
1 5
<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成的
<400> 93
Ser Gly Ser Thr Arg Ala Ala
1 5
<210> 94
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成的
<400> 94
Ser Gly Ser
1
<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成的
<400> 95
Ser Gly Ser Thr Arg Ala Ala
1 5
<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成的
<400> 96

Gln Gln Tyr Glu Phe

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 97

Gln Gln Tyr Glu Phe

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 98

Gln Gln Tyr Glu Phe

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 99

Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 100

Arg Thr Ser Glu His Gly Asp Leu Ala

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 101

Arg Thr Ser Glu Tyr Gly Asp Leu Ala

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 102

Arg Thr Ser Asp His Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 103

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 103

```

caagtgcgac tgtcgcagtc tggaggctcag atgaagaagc ctggcgagtc gatgagactt 60
tcctgtcggg cttccggata tgaatttctg aattgtccaa taaattggat tcgcctggcc 120
cccggaagac ggcctgagtg gatgggatgg ctgaagccta ggggaggggc cgtcaattac 180
gcacgtaaat ttcagggcag agtgaccatg actcgagacg tgtattccga cacagccttt 240
ttggagttgc gtccttgac atcagacgac acggccgtct atttttgtac taggggaaaa 300
tattgtactg cgcgcgacta ttataattgg gacttcgaac actggggccg gggtgccccg 360
gtcaccgtct catcagcgtc gaccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctggggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
cctgtgacgg tctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactcctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagagttg agcccaaatac ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 780
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 840
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

```

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1020
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 1140
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcctttcttc tctatagcaa gtcaccgtg 1260
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtccccgg gtaaa 1365

<210> 104

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 104

caagtgcgac tgtcgcagtc tggaggtcag atgaagaagc ctggcgagtc gatgagactt 60
 tcctgtcggg cttccggata tgaatttctg aattgtccaa taaattggat tcgcctggcc 120
 cccggaagac ggctgagtg gatgggatgg ctgaagccta ggtggggggc cgtcaattac 180
 gcacgtaaat ttcagggcag agtgaccatg actcgagacg tgtattccga cacagccttt 240
 ttggagttgc gtccttgac atcagacgac acggccgtct atttttgtac taggggaaaa 300
 tattgtactg cgcgcgacta ttataattgg gacttcgaac actggggccg gggtgccccg 360
 gtcaccgtct catcagcgtc gaccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420
 aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
 cctgtgacgg tctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
 gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
 ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720
 gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 780
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 840
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 900
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1020
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 1140
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcctttcttc tctatagcaa gtcaccgtg 1260
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtccccgg gtaaa 1365

<210> 105

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 105

```

caagtgcgac tgtcgcagtc tggaggtcag atgaagaagc ctggcgagtc gatgagactt 60
tcctgtcggg cttccggata tgaatttctg aattgtccaa taaattggat tcgcctggcc 120
cccggaagac ggcctgagtg gatgggatgg ctgaagccta ggtggggggc cgtcaattac 180
gcacgtaaat ttcagggcag agtggacatg actcgagacg tgtattccga cacagccttt 240
ttggagttgc gtccttgac atcagacgac acggccgtct atttttgtac taggggaaaa 300
tattgtactg cgcgcgacta ttataattgg gacttcgaac actggggccg gggtgccccg 360
gtcaccgtct catcagcgtc gaccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctggggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
cctgtgacgg tctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 840
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960
tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080
ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 1140
tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg 1260
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtccccgg gtaaa 1365

```

<210> 106

<211> 630

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 106

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccatc 60
atctcttgtc ggaccagtga gcatggtgac ttagcctggt atcaacagag gcccgccag 120
gccccaggc tcgtcatcta ttcgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc 180

```

agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctcagcatca gcaacctgga gtcgggagat 240
 tttggtgttt attattgtca gcagtatgaa ttttttggcc aggggaccaa ggtccaggtc 300
 gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360
 ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420
 aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca 480
 gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca 540
 gactacgaga aacacaaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc 600
 gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 630

<210> 107

<211> 630

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 107

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aacagccatc 60
 atctcttgtc ggaccagtga gcatggtgac ttagcctggt atcaacagag gcccgccag 120
 gccccaggc tcgtcatcta ttcgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc 180
 agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctcagcatca ccaacctgga gtcgggagat 240
 tttggtgttt attattgtca gcagtatgaa ttttttggcc aggggaccaa ggtccaggtc 300
 gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360
 ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420
 aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca 480
 gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca 540
 gactacgaga aacacaaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc 600
 gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 630

<210> 108

<211> 630

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 108

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aacagccatc 60
 atctcttgtc ggaccagtga gtatggtgac ttagcctggt atcaacagag gcccgccag 120
 gccccaggc tcgtcatcta ttcgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc 180
 agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctcagcatca gcaacctgga gtcgggagat 240
 tttggtgttt attattgtca gcagtatgaa ttttttggcc aggggaccaa ggtccaggtc 300
 gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360

ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420
aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca 480
gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca 540
gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc 600
gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 630

<210> 109

<211> 630

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成的

<400> 109

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccatc 60
atctcttgtc ggaccagtga tcatggttcc ttagcctggt atcaacagag gcccggccag 120
gccccaggc tcgtcatcta ttcgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc 180
agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctcagcatca gcaacctgga gtcgggagat 240
tttggtgttt attattgtca gcagtatgaa ttttttggcc aggggaccaa ggtccaggtc 300
gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360
ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420
aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca 480
gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca 540
gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc 600
gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 630

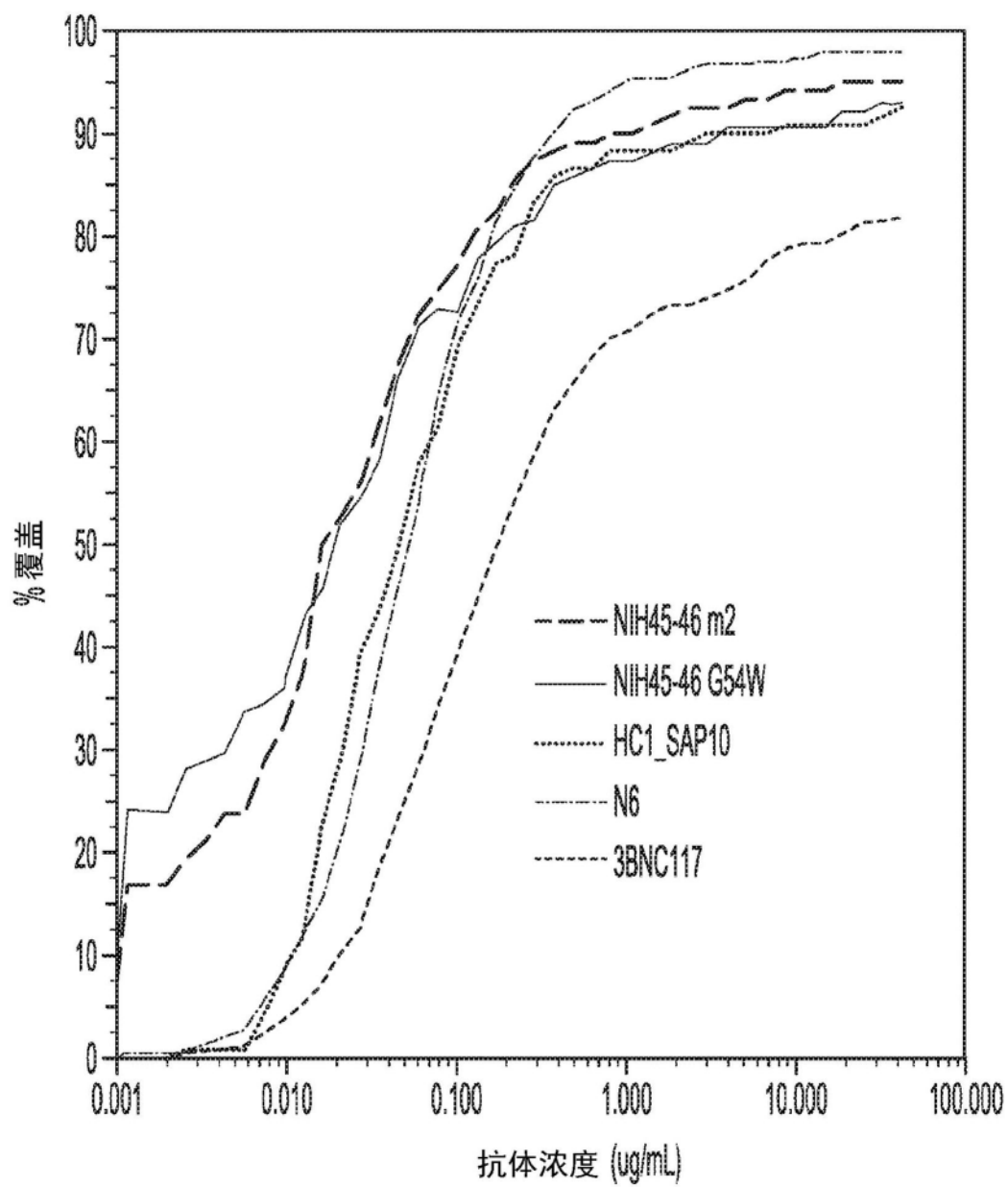


图1

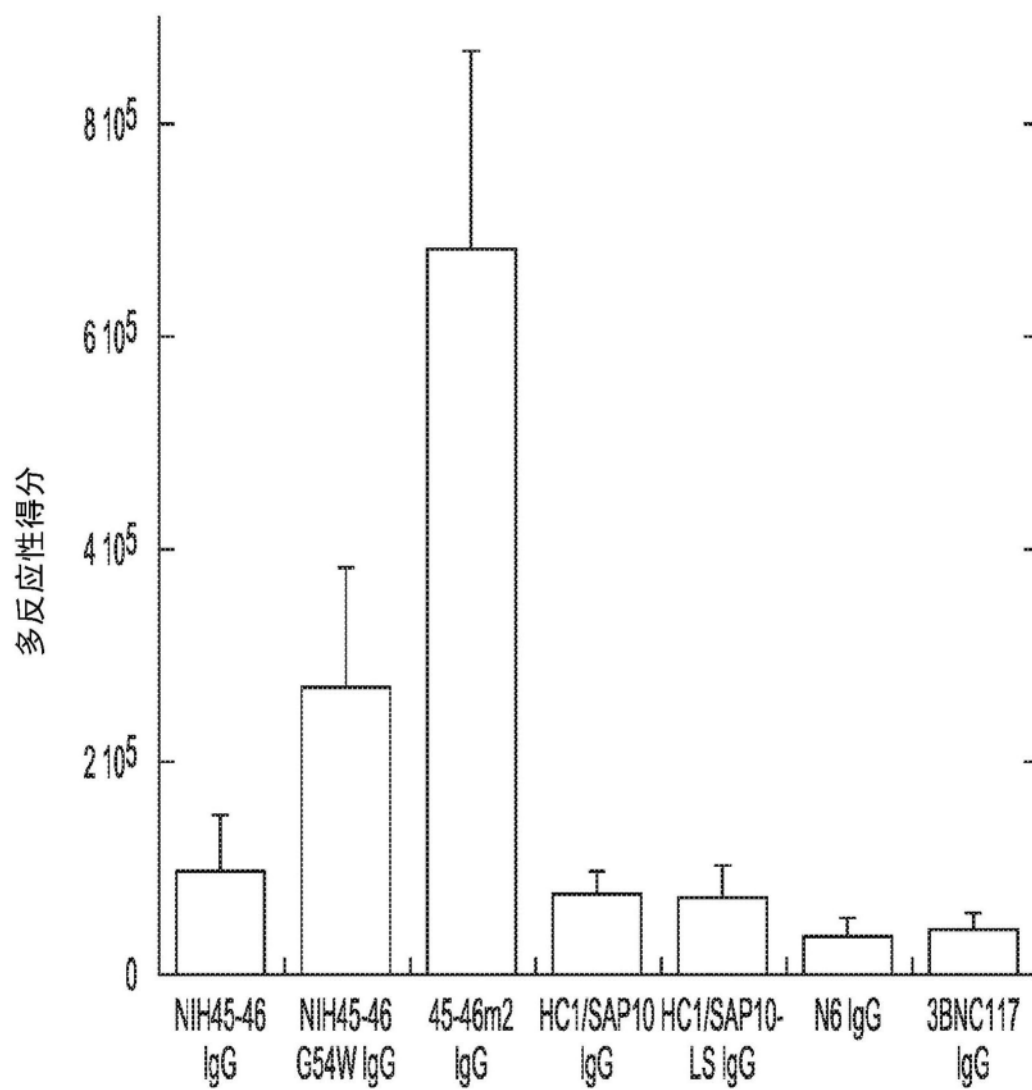


图2

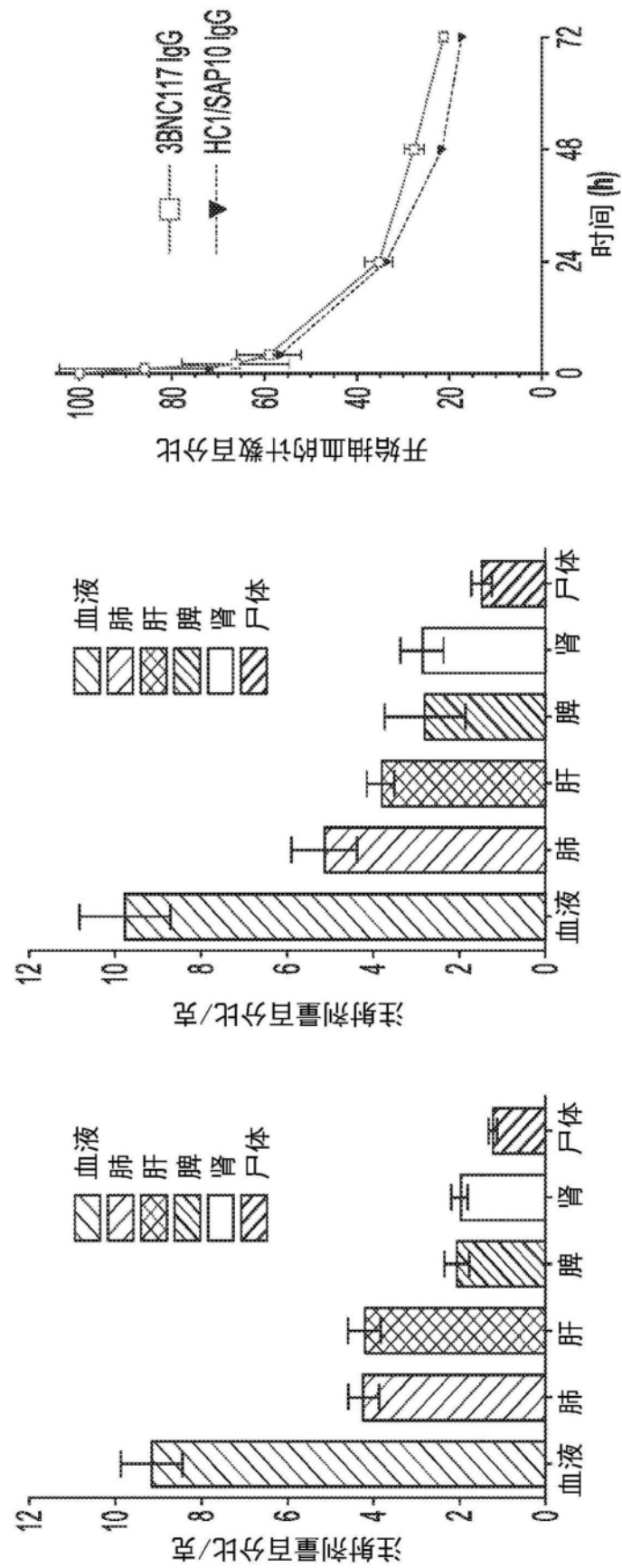


图3