



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113603780 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 01

(21) 申请号 202110948281.3
 (22) 申请日 2018.03.28
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 113603780 A
 (43) 申请公布日 2021.11.05
 (30) 优先权数据
 62/477,661 2017.03.28 US
 (62) 分案原申请数据
 201880026106.5 2018.03.28
 (73) 专利权人 礼进生物医药科技(上海)有限公司
 地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
 验区李冰路67弄4号207室
 专利权人 礼进生物医药科技(苏州)有限公
 司

(72) 发明人 王结义
 (74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
 11517
 专利代理师 吴瑜 汪烨君
 (51) Int.Cl.
 C07K 16/28 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 35/02 (2006.01)
 A61P 37/04 (2006.01)
 审查员 李翠莹

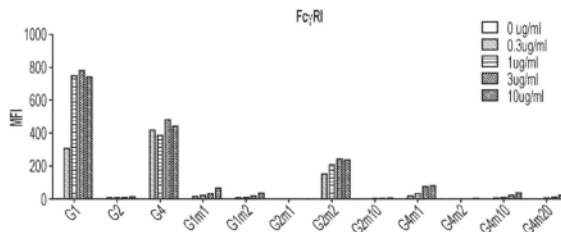
权利要求书1页 说明书43页
 序列表86页 附图22页

(54) 发明名称

用于增强肿瘤微环境中免疫应答的治疗剂和方法

(57) 摘要

人IgG1、IgG2和IgG4突变体在铰链结构域中具有突变并且表现出改变的与如Fc γ RIIB (CD32B) 等Fc γ 受体的结合亲和力。本文还提供了用于使用能够靶向免疫细胞表面受体和Fc γ RIIB两者的治疗剂选择性地激活受试者中的免疫应答的方法。



1. 一种蛋白质,其包括变体Fc区,其中所述变体Fc区的氨基酸序列是SEQ ID NO: 5。
2. 根据权利要求1所述的蛋白质,其中所述蛋白质是抗体。
3. 根据权利要求1-2中任一项所述的蛋白质在制备用于治疗CD137相关的癌症的药物中的用途,其中所述蛋白质是抗CD137抗体。
4. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1到2中任一项所述的蛋白质以及药学上可接受的载剂。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物在制备用于治疗CD137相关的癌症的药物中的用途,其中所述蛋白质是抗CD137抗体。
6. 一种治疗剂,其包括根据权利要求1-2中任一项所述的蛋白质。
7. 根据权利要求6所述的治疗剂在制备用于治疗CD137相关的癌症的药物中的用途,其中所述蛋白质是抗CD137抗体。
8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述抗体是激动剂抗体。
9. 根据权利要求7所述的用途,其中所述治疗剂是双特异性抗体。
10. 根据权利要求7所述的用途,其中所述癌症选自由以下组成的组:肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、肉瘤、骨癌、淋巴瘤和血液癌。
11. 根据权利要求7-10中任一项所述的用途,其中所述药物可以结合其它类型的疗法使用,所述其它类型的疗法包括化学疗法、外科手术、放射、基因疗法、免疫调节治疗。
12. 一种试剂盒,其包括根据权利要求6所述的治疗剂和说明书。

用于增强肿瘤微环境中免疫应答的治疗剂和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是申请号为201880026106.5、申请日为2018年03月28日、发明名称为“用于增强肿瘤微环境中免疫应答的治疗剂和方法”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/US2018/024872的国家阶段申请,该国际申请根据35U.S.C.§119(e)要求于2017年3月28日提交的美国临时申请第62/477,661号的权益,所述美国临时申请通过全文引用的方式并入。

背景技术

[0003] Fc受体(FcR)是能够与抗体的Fc部分结合的免疫细胞表面蛋白的家族。有几种不同类型的Fc受体,包含Fc γ 受体、Fc α 受体、Fc ϵ 受体和新生儿Fc受体(FcRn),所述受体与IgG抗体、IgA抗体、IgE抗体和IgG抗体分别有不同的结合活性。Fc γ 受体亚家族包含Fc γ RI(CD64)、Fc γ RIIA(CD32a)、Fc γ RIIB(CD32b)、Fc γ RIIB(CD32c)、Fc γ RIIIA(CD16a)和Fc γ RIIIB(CD16b)。Fc γ RI与IgG1抗体和IgG3抗体具有高结合亲和力,而其它Fc γ R与IgG抗体具有低结合亲和力。

[0004] 不同类型的Fc受体在免疫系统中发挥不同的作用。例如,在NK细胞和巨噬细胞上表达的Fc γ RIII受体与附着于受感染细胞或入侵病原体的抗体结合并且触发免疫细胞的抗体介导的吞噬作用(ADCP)或抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),从而导致消除受感染细胞或入侵病原体。另一方面,在B细胞和树突细胞上表达的Fc γ R II受体可以在与IgG抗体结合时下调免疫细胞的活性。

[0005] 涉及激活的免疫细胞的治疗是消除如癌细胞等患病细胞的有前景的方法。然而,这种治疗方法常常会引起安全问题。例如,过度激活的免疫细胞会导致不希望的细胞毒性,从而造成组织损伤。因此,开发有效且安全的新免疫疗法受到极大关注。

发明内容

[0006] 本公开至少部分地基于开发IgG1分子、IgG2分子或IgG4分子的表现出期望的Fc受体结合活性和/或选择性的各种Fc区变体。这种Fc变体可以用于构建含有Fc的蛋白质,如能够选择性地调制免疫应答的抗体。

[0007] 因此,本公开的一方面提供了一种蛋白质(例如抗体),其包括变体Fc区,所述变体Fc区与野生型亲本Fc区相比包括位置218-329中的任何位置(例如218-328)处的突变(例如氨基酸残基取代、插入、缺失或其组合)。本文使用的Fc编号系统是根据如本领域已知的EU索引。

[0008] 在一些实施例中,所述突变包括以下中的一种或多种:(a)位置219-225中的一个或多个位置处的突变;(b)介于位置218与位置219之间或位置236处的插入;(c)233-235中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代;(d)位置220-223中的任何位置处的插入;(e)位置236-238中的一个或多个位置处的缺失;以及(f)位置267、273、328和329中的一个或多个位置处的氨基酸取代(例如S267E、V273E、L328F、P329G或其组合)。在一些情况下,所述突变包

括插入和任选地缺失。例如,所述变体Fc区的所述突变可以包括(i)位置234-238中的一个或多个位置处的突变和任选地(ii)位置267、273、328和329中的一个或多个位置处的突变。在一些实例中,(i)的所述突变可以是缺失,例如位置234-238中的一个或多个位置(例如236-238)处的缺失。可替代地或另外,(ii)的所述突变可以是氨基酸残基取代,例如氨基酸残基取代S267E、V273E、L328F、P329G或其组合。

[0009] 在一些实施例中,所述野生型亲本Fc区属于IgG1分子。一种包括衍生自IgG1分子(例如人IgG1分子)的Fc变体的蛋白质可以包括突变,所述突变包括以下中的一种或多种:(a)介于位置228与位置229之间的插入;(b)位置220-225中的一个或多个位置处的突变;(c)位置234和235的氨基酸取代;(d)位置236-238中的一个或多个位置处的缺失;以及(e)一个或多个位置267、273、328和329处的氨基酸取代(例如S267E、V273E、L328F和/或P329G)。在一个实例中,所述突变包括(i)位置236-238中的一个或多个位置(例如236、237、238或其组合)处的缺失和任选地(ii)位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代。例如,所述突变可以包括位置236的缺失或位置236-238的缺失。任选地,所述突变可以进一步包括位置267、273和268中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代,所述氨基酸残基取代可以是S267E、V273E、L328F或其组合。在一个实例中,所述突变包括位置236-238中的一个或多个位置处的缺失以及氨基酸取代S267E。衍生自人IgG1的示例性变体Fc区可以是G1m1、G1m2、G1m-2、G1m-4、G1m5、G1m7、G1m8、G1m9、G1m15、G1m17、G1m18、G1m19、G1m25、G1m27、G1m28、G1m29、G1mAA和G1mAG中的一个。

[0010] 在其它实施例中,所述野生型亲本Fc区属于IgG2分子(例如人IgG2分子)。一种包括衍生自IgG2分子(例如人IgG2分子)的Fc变体的蛋白质可以包括突变,所述突变包括以下中的一种或多种:(a)219-225中的一个或多个位置处的突变;(b)位置233-235中的一个或多个位置处的氨基酸取代;(c)介于位置218与219之间或位置236处的插入;(d)位置237和238中的一个或多个位置处的缺失;以及(e)位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代(例如S267E、V273E、L328F或其组合)。在一些实例中,所述突变位于位置233-238、267、273和328中的一个或多个位置处。例如,所述突变可以包括(i)位置236、237和238中的一个或多个位置(例如237和/或238)处的缺失和任选地(ii)位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代(例如S267E、L328F或其组合)。在一些实例中,所述突变包括位置236处的添加。在其它实例中,所述突变可以包括位置233-238中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代,例如P233E、V234F或V234V、A235L、A235S或其组合。可替代地或另外,所述突变进一步包括一个或多个位置267、273和328处的氨基酸残基取代,所述氨基酸残基取代可以是S267E、V273E和/或L328F。特别地,在一些实例中,衍生自IgG2的所述变体Fc区可以是G2m1、G2m-1、G2m2、G2m-4、G2m5、G2m7、G2m8、G2m9、G2m10、G2m15、G2m17、G2m18、G2m19、G2m20、G2m27、G2m27和G2m28中的一个。

[0011] 在又其它实施例中,所述野生型亲本Fc属于IgG4分子(例如人IgG4分子)。衍生自IgG4分子(例如人IgG4分子)的Fc变体可以包括S228P取代。可替代地或另外,衍生自IgG4分子(如人IgG4分子)的所述Fc变体可以具有突变,所述突变包括以下中的一种或多种:(a)位置219-225中的一个或多个位置处的突变;(b)一个或多个位置234和235处的氨基酸残基取代;(c)位置236-238中的一个或多个位置处的缺失;以及(d)位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代(S267E、V273F、L328F或其组合)。在一些实例中,IgG4的所述

Fc变体可以包括所述S228P氨基酸残基取代和位置236-238中的一个或多个位置处的缺失。这种Fc变体可以进一步包括位置267、273和328中的一个或多个位置的氨基酸取代(例如L328F)。在一些情况下,所述Fc变体可以包括所述S228P取代和一个或多个位置234-238、267、273和328处的另外的突变。例如,所述突变可以包括位置235-237中的一个或多个位置处的缺失或者包括位置235、236或两者处的氨基酸残基取代(例如F234V、K235S或其组合)。可替代地或另外,所述突变进一步包括一个或多个位置267、273和328处的氨基酸残基取代。实例包含S267E、V273E、L328F或其组合。在一些特别的实例中,所述变体Fc区是G4m1、G4m-1、G4m2、G4m-2、G4m3、G4m4、G4m5、G4m7、G4m8、G4m9、G4m10、G4m17、G4m18、G4m19、G4m20、G4m25、G4m27、G4m28、G4m29、G4m30和G4mPE中的一个。

[0012] 与所述亲本野生型Fc区相比,本文所描述的变体Fc区中的任何变体Fc区可以表现出增强的与Fc γ RIIB结合活性和/或增强的选择性。可替代地,本文所描述的变体Fc区可以与任何Fc γ R受体有低结合活性或无结合活性。可替代地或另外,所述变体Fc区结合FcRn。

[0013] 本文还描述了一种蛋白质,其包括IgG2分子或IgG4分子(例如人IgG2分子或人IgG4分子)的变体Fc区。与野生型亲本IgG2或IgG4 Fc区相比,这种变体Fc区可以包括位置267、位置273、位置328或其组合处的突变。编号是根据EU索引。

[0014] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包括含有如本文所描述的变体Fc区中的任何变体Fc区以及药学上可接受的载剂。这种药物组合物可以用于选择性地激活受试者中的免疫应答。

[0015] 在又另一方面,本公开提供了一种用于选择性地激活受试者中的免疫应答的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的治疗剂,其中所述治疗剂包括结合免疫细胞受体的第一部分和结合Fc γ RIIB的第二部分。在一些实例中,所述免疫细胞受体是肿瘤坏死因子受体超家族(TNFSF)的成员。实例包含但不限于:FAS、TNFRSF12A、4-1BB/CD137、TNFRSF13B、TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、LT β R、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELT/TNFRSF19L、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TL1A/TNFSF15、TNFRSF17、TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TNFRSF11B、NGFR、EDA2R和TNFRSF1B。

[0016] 在一些实施例中,所述治疗剂可以是抗体(例如激动剂抗体),所述抗体可以是IgG1分子、IgG2分子或IgG4分子(例如人IgG1分子、人IgG2分子或人IgG4分子)。

[0017] 在一些实施例中,所述治疗剂可以选择性地结合Fc γ RIIB。例如,所述治疗剂可以含有变体Fc区(例如本文所描述的变体Fc区中的任何变体Fc区),所述变体Fc区与Fc γ RIIB具有选择性结合亲和力。可替代地或另外,与野生型亲本Fc区相比,所述变体Fc区可以与Fc γ RIIB具有增强的结合活性。

[0018] 在其它实施例中,所述治疗剂可以是双特异抗体,所述双特异抗体包括第一部分和第二部分,所述第一部分是对所述免疫细胞受体具有特异性的第一抗原结合片段,所述第二部分是对Fc γ RIIB具有特异性的第二抗原结合片段。

[0019] 在本文所描述的任何方法中,所述受试者可以是患有或怀疑患有癌症的人类患者。示例性癌症包含肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、肉瘤、骨癌、淋巴瘤和血液癌。

[0020] 也在本公开的范围内的:用于增强免疫应答的药物组合物,所述药物组合物包

括蛋白质,所述蛋白质含有如本文所描述的变体Fc区中的任何变体Fc区以及药学上可接受的载剂;以及使用这种蛋白质的用途,其用于制造用于实现预期治疗目的例如癌症治疗的药物。

[0021] 下面的描述中阐述了本发明的一个或多个实施例的细节。本发明的其它特征或优点将通过以下附图和对几个实施例的详细描述并且还通过所附权利要求书变得显而易见。

附图说明

[0022] 图1A-1W是示出了如所指示的各种IgG变体在如所指示的不同浓度下与CHO-K1细胞上表达的不同类型的Fc γ 受体的结合活性的图表。在图1A-1C、1E-J、1L-1M、1P-1R和1T-1V中,每种IgG变体的浓度从左到右为0 μ g/ml、0.3 μ g/ml、1 μ g/ml、3 μ g/ml和10 μ g/ml。对于图1D、1K、1O、1S和1W,条从左到右对应于IgG变体的以下浓度:0.3 μ g/ml、1 μ g/ml、3 μ g/ml和10 μ g/ml。

[0023] 图2A-2C是示出了如IFN- γ 分泌所指示的通过许多IgG变体在与亲本或Fc γ R表达细胞的共培养物中刺激人CD8⁺T细胞的图表。在图2A中,组从左到右对应于:无OKT、0.01 μ g/ml、0.03 μ g/ml、0.1 μ g/ml和0.3 μ g/ml。在图2B和2C中,组从左到右对应于0.01 μ g/ml、0.03 μ g/ml和0.1 μ g/ml。

[0024] 图3是示出了在抗CD3抗体和/或抗4-1BB抗体存在的情况下通过许多IgG分子进行小鼠T细胞激活的图表。

[0025] 图4A-4B是示出了体内抗肿瘤作用和通过不同IgG同种型的抗小鼠CD137抗体诱导的血清ALT水平的图表。

[0026] 图5A-5H是示出了在单次静脉内注射1-3mg/kg之后血浆中IgG变体的抗体浓度的图表。使用雄性C57BL/6小鼠,并且在每个时间点测定四只小鼠。图5A的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后的血浆浓度G1m27(上图)和在IV剂量1.45mg/kg之后G4m10的血浆浓度(下图)。图5B的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后G1m2的血浆浓度(上图)和在IV剂量3mg/kg之后G4m2的血浆浓度(下图)。图5C的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后G1m29的血浆浓度(上图)和在IV剂量3mg/kg之后G4m7的血浆浓度(下图)。图5D的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后G1m28的血浆浓度(上图)和在IV剂量3mg/kg之后G4的血浆浓度(下图)。图5E的图表示出了在IV剂量1.45mg/kg之后G4m28的血浆浓度(上图)和在IV剂量1.5mg/kg之后G4m29的血浆浓度(下图)。图5F的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后G4m1的血浆浓度(上图)和在IV剂量1.45mg/kg之后G4m27的血浆浓度(下图)。图5G的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后G2m19的血浆浓度(上图)和在IV剂量3mg/kg之后G2m1的血浆浓度(下图)。图5H的图表示出了在IV剂量3mg/kg之后G2(野生型)的血浆浓度(上图)和在IV剂量3mg/kg之后G1Maa的血浆浓度(下图)。

具体实施方式

[0027] 能够与Fc γ RIIB(CD32B)结合的激动抗TNFR抗体在小鼠模型中显示出增强的活性,并且小鼠IgG1同种型显示出最好的抗肿瘤功效。这些结果指示,与Fc γ RIIB(CD32B)具有选择性结合活性的激动抗体将会预期在刺激免疫应答时有更好的激动活性。进一步地,观察到某些抗肿瘤激动剂抗体显示出差分肝脏毒性,这表明用于设计治疗性激动剂抗体的

新颖方法具有增强的治疗指数(例如高治疗功效和低毒性)。

[0028] 因此,本文描述了:用于设计IgG分子(例如,如人IgG1分子、人IgG2分子和人IgG4分子等IgG1分子、IgG2分子和IgG4分子)的方法,所述IgG分子含有Fc变体,所述Fc变体相对于如Fc γ RIII(CD16)等其它Fc受体与Fc γ RIIB(CD32B)具有选择性结合活性;以及癌症治疗方法,所述癌症治疗方法涉及使用能够将如肿瘤坏死因子受体超家族(TNFSF)的受体等免疫细胞受体与Fc γ RIIB交联的治疗剂。

[0029] I.Fc变体

[0030] 本文描述了相对于其野生型对应物与Fc γ RIIB具有增强的选择性的Fc变体。与Fc γ RIIB具有选择性、与Fc γ RIIB选择性地结合或与Fc γ RIIB特异性地结合的Fc片段是本领域中很好地理解的术语。如果分子相比于其与替代性靶标(例如Fc γ RIII受体)的反应更频繁地、更快速地、以更长的持续时间和/或以更大的亲和力与特定靶抗原(例如Fc γ RIIB受体)反应,则称分子表现出“选择性结合”或“特异性结合”。如果Fc片段相比于其与其它Fc受体的结合以更大的亲和力、亲合力、更容易地和/或以更长的持续时间结合,则Fc片段与Fc受体“特异性地结合”。例如,与Fc γ RIIB特异性地(或优先地)结合的Fc片段是相比于其与其它Fc受体的结合以更大的亲和力、亲合力、更容易地和/或以更长的持续时间结合这个Fc受体的Fc片段。利用这个定义还应理解,例如,与第一Fc受体选择性地或特异性地结合的Fc片段可以与或可能不与第二Fc受体特异性地或优先地结合。如此,“选择性结合”、“特异性结合”或“优先结合”不一定需要(但是可以包含)排他性结合。在一些实例中,与靶Fc受体(例如Fc γ RIIB)“选择性地结合”或“特异性地结合”的Fc片段可能不与其它Fc受体结合(即,无法通过常规方法检测到的结合)。下表1中给出了IgG1、IgG2和IgG4与不同Fc受体的相对结合亲和力。

[0031] 表1.人类和小鼠免疫球蛋白与Fc受体的相对结合亲和力

[0032]

人类				小鼠			
Fc γ R	IgG1	IgG2	IgG4	Fc γ R	IgG1	IgG2a	IgG2b
I	++++	-	++++	I	-	++++	++++
IIa (H131)	+++	++	++	III	++	++	++
IIa (R131)	+++	+	++				
IIb	++	+/-	++	IIb	+++	++	+++
IIIa (V158)	+++	+	++	IV	-	+++	++
IIIa (F158)	++	+/-	++				

[0033]

[0034] 本文所描述的Fc变体相对于其野生型对应物(引入突变以产生Fc变体的野生型亲本Fc区)可以与Fc γ RIIB具有增强的选择性。与Fc γ RIIB相对于这种Fc变体的另一种Fc受体(例如Fc γ RIII)的相对结合活性高于与Fc γ RIIB相对于野生型对应物的其它Fc受体(例如Fc γ RIII)的相对结合活性。Fc变体可以与Fc γ RIIB具有增强的结合活性和/或与另一种Fc受体(例如Fc γ RIII)具有减小的结合活性。在一些实施例中,本文所描述的Fc变体可以与Fc γ RIIB和另一种Fc受体(例如Fc γ RIII)两者均具有减小的结合活性;然而,与其它Fc受体(例如Fc γ RIII)的减小的结合活性的水平大于与Fc γ RIIB的减小的结合活性的水平。

[0035] 在一些实施例中,如本文所描述的Fc变体对于Fc γ RIIB具有适合的结合亲和力,例如相比于从其中衍生出Fc变体的野生型亲本Fc增强的结合亲和力。如本文所使用的,“结合亲和力”是指表观缔合常数或 K_A 。 K_A 是解离常数(K_D)的倒数。本文所描述的Fc变体对于Fc γ RIIB的结合亲和力(K_D)可以为至少 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M或更低。增大的结合亲和力对应于减小的 K_D 。Fc片段相对于第二Fc受体对第一Fc受体的更高亲和力结合可以通过比用于结合第二Fc受体的 K_A (或数值 K_D)更高的用于结合第一Fc受体的 K_A (或更小的数值 K_D)来指示。在这种情况下,Fc变体相对于第二Fc受体对第一Fc受体具有特异性。在一些实施例中,相比于与Fc γ RIII(Fc γ RIIIA或Fc γ RIIIB)的结合亲和力相比,本文所描述的Fc变体与Fc γ RIIB具有更高的结合亲和力(更高的 K_A 或更小的 K_D)。结合亲和力的差异(例如,对于特异性或其它比较)可以为至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、37.5倍、50倍、70倍、80倍、91倍、100倍、500倍、1000倍、10,000倍或 10^5 倍。

[0036] 可以通过各种方法来确定结合亲和力(或结合特异性),包含平衡透析、平衡结合、凝胶过滤、ELISA、表面等离子共振或光谱学(例如,使用荧光测定)。参见下面的实例。用于评估结合亲和力的示例性条件为处于HBS-P缓冲液(10mM HEPES pH 7.4,150mM NaCl,0.005% (v/v)表面活性剂P20)中。这些技术可以用于根据靶蛋白浓度测量结合的结合蛋白的浓度。结合的结合蛋白的浓度([结合(Bound)])通常通过以下方程与游离靶蛋白([游离(Free)])的浓度相关:

[0037] [结合]=[游离]/(Kd+[游离])

[0038] 然而,并不总是需要对 K_A 进行精确测定,因为有时例如通过功能性测定(体外或体内测定)中的活性足以获得对亲和力的定量测量、获得对亲和力的定性测量或者获得对亲和力的推断,所述亲和力例如是使用如ELISA或FACS分析等方法确定的、与 K_A 成正比并且因此可以用于比较,如确定更高的亲和力是否例如高2倍。

[0039] 在一些实施例中,可以根据对应的小鼠IgG(例如小鼠IgG1)中的氨基酸残基通过使野生型人IgG1、IgG2或IgG4 Fc片段中的一个或多个氨基酸残基发生突变来设计本文所描述的Fc变体。下文提供了人类和小鼠IgG的序列比较(SEQ ID No:67-69、64和65,从上到下,每个序列号表示对应的Fc区的片段211-245、260-278和320-332的组合):

	21-	22-	23-	24-	...26-	27-	...32-	33-
	12345678	9012345	6789 0123456789012345	67890123456789012345	...01234567	890123 45678	...01234	56789012
[0040]		上部	核心下部	CH2				
	hIgG1	VDKKVEPK-SCDKTHT	CPPC PAPELLGGPSVFLFPP...	TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...	KCKVSNKALPAPI			
	hIgG2	VDKTVERK-CC-V-E-	CPPC PAPPVA-GPSVFLFPP...	TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...	KCKVSNKGLPAPI			
[0041]	hIgG4	VDKRVESKYG----	PPCPSC PAPEFLGGPSVFLFPP...	TCVVVDVSDQEDPEVQFNWY...	KCKVSNKGLPSSI			
	mIgG1	VDKKIVPR-DC--	GCKPCIC TVPEVS---SVFI	FPP...TCVVVDISKDDPEVQFSWF...	KCRVNSAAPPAPI			
	mIgG2a	VDKKIEPRGPTIKP	CPPCKC PAPNLLGGPSVFI	FPP...TCVVVDVSEDDPDVQISWF...	KCKVNNKDLPAPI			

[0042] 在一些实施例中,本文所描述的Fc变体是包括Fc片段的铰链结构域中的一个或多个突变(例如氨基酸取代、缺失或添加)的人IgG1、G2或G4 Fc变体。人IgG在铰链结构域中含有核心基序CPPC或CPS(根据EU索引,位置226-229)。位置216到225被视为铰链结构域的上部,并且位置230-238被视为铰链结构域的下部。除非明确指示,否则本文所使用的编号系统是根据EU索引。在一些实例中,所述一个或多个突变可以位于铰链结构域的上部。可替代地或另外,所述一个或多个突变可位于铰链结构域的下部。

[0043] 可以根据小鼠IgG1的铰链结构域中的对应的氨基酸残基进行人IgG Fc的突变。例如,小鼠IgG1在位置236-238处不含有GGP基序。因此,这个GGP基序中的残基中的一个或多

个残基可以从人IgG1、IgG2或IgG4 Fc片段中缺失以产生本文所描述的Fc变体。

[0044] 可替代地或另外,人Fc变体可以在铰链结构域的上部、下部或两者中含有一个或多个氨基酸取代。例如,Fc变体可以在位置233、234、235和/或236中的一个或多个位置处包括一个或多个氨基酸取代。这种氨基酸取代可以与本文所提到的GGP基序(236-238)中的一个或多个GGP基序的缺失组合。可以将这些突变引入到人IgG2或IgG4 Fc片段中以产生本文所描述的Fc变体。在一些实例中,本文所描述的Fc变体在位置236-238中的一个或多个位置(例如236、237、238或其任何组合)处含有缺失。

[0045] 本文所描述的铰链结构域中的突变中的任何突变可以与参与与Fc受体的相互作用的一个或多个位置处的突变(例如氨基酸取代)组合。这种位置包含但不限于位置267、273、328和/或329。在那些位置处的示例性氨基酸取代包含S261E、V271E、L328F和P329G。衍生自在位置267、273、328和/或329处含有一个或多个突变的IgG2或IgG4分子的Fc变体也在本公开的范围之内。这种突变可以在这些位置中的一个或多个位置处包含氨基酸取代,例如S261E、V271E、L328F和/或P329G。

[0046] 在一些实施例中,本文所描述的Fc变体可以包括与其野生型对应物的氨基酸序列至少85%相同(例如90%、95%、98%、99%或更高)的氨基酸序列(例如本文所描述的野生型人IgG1、IgG2或IgG4的Fc片段)。使用Karlin和Altschul,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》,87:2264-68,1990的算法来确定两个氨基酸序列的“一致性百分比”,所述算法如Karlin和Altschul,《美国国家科学院院刊》,90:5873-77,1993中那样进行修改。将这种算法并入Altschul等人,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》,215:403-10,1990的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)中。可以用XBLAST程序(分值=50,字长=3)来执行BLAST蛋白质检索,以获得与关注的蛋白质分子同源的氨基酸序列。当两个序列之间存在空位时,可以利用如Altschul等人,《核酸研究(Nucleic Acids Res)》,25(17):3389-3402,1997中描述的带空位BLAST(Gapped BLAST)。当利用BLAST程序和带空位BLAST程序时,可以使用对应程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数。

[0047] 在一个实例中,本文所描述的Fc变体中的氨基酸残基取代是保守氨基酸残基取代。如本文所使用的,“保守氨基酸取代”是指不改变进行氨基酸取代的蛋白质的相对电荷或大小特性的氨基酸取代。可以根据用于改变本领域普通技术人员已知的多肽序列的方法来制备变体,所述方法如编制这种方法的参考文献中发现的,所述参考文献例如,《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》,J.Sambrook等人编,第二版,冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),冷泉港,纽约,1989或《分子生物学实验室指南(Current Protocols in Molecular Biology)》,F.M.Ausubel等人编,约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons,Inc.),纽约。氨基酸的保守取代包含在以下组中的氨基酸之间进行的取代:(a)M、I、L、V;(b)F、Y、W;(c)K、R、H;(d)A、G;(e)S、T;(f)Q、N;以及(g)E、D。

[0048] 下面提供了示出示例性位置的序列比对,在所述示例性位置,可以将突变引入到hIgG1、hIgG2和IgG4中以产生本公开的各种Fc变体。

[0049] 人IgG1变体相对于野生型人IgG1的序列比对(SEQ ID NO:70-88,从上到下):

21- 22- 23- 24- ...26- 27- ...32- 33-
 12345678 9012345**6789**0123456789012345...0123456**7**89012**3**45678...01234567**8**9012

上部 核心下部 CH2

hIgG1 VDKKVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m1 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m2 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m-2 KKVEPK-**CC-V-E-CPPC**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m-4 KKVEPK**YG**----**PPCP**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m5 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPE**E**KFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m7 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m8 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKA**F**PAPI
 hIgG1m9 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELLGGPSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVKFNWY...KCKVSNKA**F**PAPI
 hIgG1m15 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPE**E**KFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m17 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL---SVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m18 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKA**F**PAPI
 hIgG1m19 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL---SVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVKFNWY...KCKVSNKA**F**PAPI
 hIgG1m25 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPE**E**KFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m27 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL-GPSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1m28 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKA**F**PAPI
 hIgG1m29 KVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPELL-GPSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVKFNWY...KCKVSNKA**F**PAPI
 hIgG1mAA KKVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPE**AA**GGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKALPAPI
 hIgG1mAG KKVEPK-SCDKTHT**CPPC**PAPE**AA**GGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVKFNWY...KCKVSNKAL**G**API

[0050]

[0051] 人IgG2变体相对于野生型人IgG2的序列比对 (SEQ ID NO:89-105,从上到下) :

21- 22- 23- 24- ...26- 27- ...32- 33-
 12345678 9012345**6789**0123456789012345...0123456**7**89012**3**45678...01234567**8**9012

上部 核心下部 CH2

hIgG2 VDKTVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m1 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m-1 KTVERK-**SCDKTHTCPPC**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m2 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPP**FL**GGPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m-4 KTVERK**YG**----**PPCP**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m5 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPE**E**QFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m7 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m8 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNK**G**F**P**API
 hIgG2m9 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA-GPSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVQFNWY...KCKVSNK**G**F**P**API
 hIgG2m10 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPE**VS**---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNK**G**F**P**API
 hIgG2m15 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPE**E**QFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m17 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA---SVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m18 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA---SVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNK**G**F**P**API
 hIgG2m19 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA---SVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVQFNWY...KCKVSNK**G**F**P**API
 hIgG2m20 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA--PSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI

[0052]

[0053] hIgG2m27 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA--PSVFLFPP...TCVVVDV**E**HEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPAPI
 hIgG2m28 TVERK-CC-V-E-**CPPC**PAPPVA--PSVFLFPP...TCVVVDVSHEDPEVQFNWY...KCKVSNK**G**F**P**API

[0054] 人IgG4变体相对于野生型人IgG4的序列比对 (SEQ ID NO:106-117,66和118-127,从上到下)

	21-	22-	23-	24-	...26-	27-	...32-	33-
	12345678	9012345	6789 0123456789012345...0123456	7 890123	4 5678	9 0123	4 5678	8 9012
	上部		核心下部	CH2				

hIgG4 VDKRVESKYG----PP**CPSC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m1 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL---SVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m-1 KRVESK-**SCDKTHTCPPC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m2 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL-GPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m-2 KRVESK-**CC-V-E-CPPC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m3 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPE**EQ**FNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m4 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL---SVFLFPP...TCVVVDVSQEDPE**EQ**FNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m5 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL-GPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPE**EQ**FNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m7 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDV**EQ**EDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
[0055] hIgG4m8 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m9 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFLGGPSVFLFPP...TCVVVDV**EQ**EDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m10 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPE**VS**---SVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m15 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL---SVFLFPP...TCVVVDVSQEDPE**EQ**FNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m17 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL---SVFLFPP...TCVVVDV**EQ**EDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m18 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL---SVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m19 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL---SVFLFPP...TCVVVDV**EQ**EDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m20 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFLG--SVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m25 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL-GPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPE**EQ**FNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4m28 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL-GPSVFLFPP...TCVVVDV**EQ**EDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m29 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL-GPSVFLFPP...TCVVVDV**EQ**EDPEVQFNWY...KCKVSNK**GF**PSSI
hIgG4m30 KRVESKYG----PP**CPPC**PAPEFL--PSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI
hIgG4mPE KRVESKYG----PP**CPPC**PAPE**EG**GPSVFLFPP...TCVVVDVSQEDPEVQFNWY...KCKVSNKGLPSSI

[0056] 下面提供了野生型人IgG1 Fc片段、野生型人IgG2 Fc片段和野生型人IgG4 Fc片段的氨基酸序列以及许多示例性hIgG1 Fc变体、hIgG2 Fc变体和hIgG4 Fc变体：

[0057] 野生型人IgG1 Fc片段的氨基酸序列：

[0058] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)

[0059] 野生型人IgG2 Fc片段的氨基酸序列：

[0060] VDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:2)

[0061] 野生型人IgG4 Fc片段的氨基酸序列：

[0062] VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSVMSMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:3)

[0063] 人IgG4 S228P Fc变体的氨基酸序列：

[0064] VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSVMSMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:4)

[0065] 示例性人IgG1 Fc变体的氨基酸序列：

[0066] G1m1:

[0067] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:5)

[0068] G1m2:

[0069] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:6)

[0070] G1m-2:

[0071] VDKKVEPKCCVEPCPPCPAPELLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:7)

[0072] G1m-4:

[0073] VDKKVEPKYGPPCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:8)

[0074] G1m5:

[0075] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEEKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:9)

[0076] G1m7:

[0077] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:10)

[0078] G1m8:

[0079] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:11)

[0080] G1m9:

[0081] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:12)

[0082] G1m15:

[0083] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEEKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:13)

[0084] G1m17:

[0085] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:14)

[0086] G1m18:

[0087] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:15)

[0088] G1m19:

[0089] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:16)

[0090] G1m25:

[0091] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEEKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:17)

[0092] G1m27:

[0093] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:18)

[0094] G1m28:

[0095] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:19)

[0096] G1m29:

[0097] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:20)

[0098] G1mAA:

[0099] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:21)

[0100] G1mAG:

[0101] VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:22)

[0102] 示例性人IgG2 Fc变体的氨基酸序列:

[0103] G2m1:

[0104] VDKTVERKCCVECPAPPVAVSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:23)

[0105] G2m-1:

[0106] VDKTVERKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:24)

[0107] G2m2:

[0108] VDKTVERKCCVECPAPPFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:25)

[0109] G2m-4:

[0110] VDKTVERKYGPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:26)

[0111] G2m5:

[0112] VDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEEQFNWYVDG
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:27)

[0113] G2m7:

[0114] VDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:28)

[0115] G2m8:

[0116] VDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGFPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:29)

[0117] G2m9:

[0118] VDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGFPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:30)

[0119] G2m10:

[0120] VDKTVERKCCVECPCPAPEVSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGFPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:31)

[0121] G2m15:

[0122] VDKTVERKCCVECPCAPPVASVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEEQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:32)

[0123] G2m17:

[0124] VDKTVERKCCVECPCAPPVASVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:33)

[0125] G2m18:

[0126] VDKTVERKCCVECPCAPPVASVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGFPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:34)

[0127] G2m19:

[0128] VDKTVERKCCVECPCAPPVASVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNQKEYKCKVSNKGFPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:35)

[0129] G2m20:

[0130] VDKTVERKCCVECPCPPAPPVAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH
YTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:36)

[0131] G2m27:

[0132] VDKTVERKCCVECPCPPAPPVAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH
YTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:37)

[0133] G2m28:

[0134] VDKTVERKCCVECPCPPAPPVAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH
YTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:38)

[0135] 示例性人IgG4 Fc变体的氨基酸序列:

[0136] G4m1:

[0137] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHY
TQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:39)

[0138] G4m-1:

[0139] VDKRVESKSCDKTHTPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:40)

[0140] G4m2:

[0141] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHN
HYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:41)

[0142] G4m-2:

[0143] VDKRVESKCCVEPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEA
LHNHYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:42)

[0144] G4m3:

[0145] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEEQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE

MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:43)

[0146] G4m4:

[0147] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEEQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:44)

[0148] G4m5:

[0149] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEEQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:45)

[0150] G4m7:

[0151] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:46)

[0152] G4m8:

[0153] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:47)

[0154] G4m9:

[0155] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:48)

[0156] G4m10:

[0157] VDKRVESKYGPCPPCPAPEVSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:49)

[0158] G4m15

[0159] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEEQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:128)

[0160] G4m17:

[0161] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEQEDPEVQFNWYVDGVEV

HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHY
TQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:50)

[0162] G4m18:

[0163] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHY
TQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:51)

[0164] G4m19:

[0165] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHY
TQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:52)

[0166] G4m20:

[0167] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGFSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNH
YTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:53)

[0168] G4m25:

[0169] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGFSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEEQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHN
HYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:54)

[0170] G4m27:

[0171] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGFSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHN
HYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:55)

[0172] G4m28:

[0173] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGFSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHN
HYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:56)

[0174] G4m29:

[0175] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGFSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGFPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHN
HYTQKLSLSLGLGK (SEQ ID NO:57)

[0176] G4m30:

[0177] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFLPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKLSLSLGLK (SEQ ID NO:58)

[0178] G4mPE:

[0179] VDKRVESKYGPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKLSLSLGLK (SEQ ID NO:59)

[0180] 与野生型对应物相比,本文所描述的Fc变体可以表现出增强的与Fc γ RIIB结合活性。实例包含G2m2、G2m5、G2m7、G2m8、G2m9、G1m7、G1m9和G4m7。可替代地或另外,Fc变体与其野生型对应物相比可以与Fc γ RIIB具有增强的选择性,例如G1m15、G1m17、G1m18、G1m19、G1m27、G1m28、G1m29、G4m1、G4m2、G4m7、G4m8、G4m9、G4m25、G4m27和G4m28。这些Fc变体可以用于构建能够将免疫受体与Fc γ RIIB受体交联的本文所描述的治疗剂。

[0181] 可替代地,如本文所描述的某些Fc变体可以与任何Fc γ R有低结合活性或无结合活性。实例包含G1m2、G1m25、G4m5、G4m18、G4m19和G4m20。这种Fc变体可以保留与FcRn的结合活性。含有这种Fc变体的治疗剂(例如抗体)将会具有低活性或无活性用于激活Fc γ 受体并且可以相对于其野生型对应物具有减少的毒性。

[0182] 下表2-4中提供了示例性Fc变体与其野生型对应物相比的结合亲和力/特异性变化。“N/A”指示无可用数据。当发现Fc变体的结合活性与野生型对应物相比为“无变化”时,这意味着如在相同实验条件下通过相同测定指示的,Fc变体与野生型对应物之间的结合活性不存在显著变化。当Fc变体的结合活性相对于其野生型对应物“增大”或“减小”时,这意味着如在相同实验条件下通过相同测定确定的,Fc变体的结合活性高于或低于野生型对应物的结合活性,并且如本领域技术人员已知的,变化是显著的(例如生物学上显著的)。当Fc变体的结合活性相对于其野生型对应物“略微增大”或“略微减小”时,这意味着如在相同实验条件下通过相同测定确定的,Fc变体的结合活性高于或低于野生型对应物的结合活性,并且变化在统计学上是显著的但处于有限水平(例如高达10%)。

[0183] 表2. 人IgG1突变体相对于野生型人IgG1的Fc γ R结合活性

		相对于野生型对应物的结合活性变化				
IgG1 突变体	FcγRI	FcγRIIA(H131)	FcγRIIA(R131)	FcγRIIB	FcγRIIC	FcγRIII
[0184] G1m1	减小	减小	减小	减小	减小	减小
G1m2	减小	减小	减小	减小	减小	减小
G1m-2	无变化	N/A	N/A	无变化	N/A	无变化
G1m-4	无变化	N/A	N/A	无变化	N/A	无变化
G1m5	增大	增大	增大	无变化	增大	略微减小
G1m7	增大	增大	增大	增大	增大	略微减小
G1m8	增大	略微减小	无变化	增大	略微增大	略微减小
G1m9	增大	减小	增大	增大	增大	无变化
G1m15	减小	减小	减小	减小	减小	减小
G1m17	减小	减小	减小	减小	减小	减小
G1m18	减小	减小	无变化	减小	减小	减小
G1m19	减小	增大	增大	增大	增大	减小
G1m25	减小	减小	减小	减小	减小	减小
G1m27	减小	减小	减小	增大	减小	减小
G1m28	减小	减小	减小	减小	减小	减小
[0185] G1m29	减小	减小	增大	增大	增大	减小
G1mAA	减小	N/A	减小	减小	减小	减小
G1mAG	减小	N/A	减小	减小	减小	减小

[0186] 表3. 人IgG2突变体相对于野生型人IgG2的Fc γ R结合活性

		相对于野生型对应物的结合活性变化				
IgG2 突变体	FcγRI	FcγRIIA(H131)	FcγRIIA(R131)	FcγRIIB	FcγRIIC	FcγRIII
[0187] G2m1	无变化	减小	减小	减小	无变化	无变化
G2m2	增大	减小	无变化	增大	无变化	无变化
G2m10	无变化	减小	无变化	略微减小	无变化	无变化
G2m5	略微增大	减小	无变化	减小	无变化	无变化
G2m7	无变化	略微增大	增大	增大	略微增大	无变化
G2m8	无变化	减小	无变化	无变化	无变化	无变化
G2m9	无变化	无变化	增大	增大	增大	无变化
G2m-1	增大	N/A	N/A	减小	N/A	无变化
G2m-4	增大	N/A	N/A	减小	N/A	无变化
G2m15	无变化	N/A	N/A	减小	N/A	无变化
G2m17	无变化	N/A	增大	无变化	增大	无变化
G2m18	略微增大	N/A	无变化	减小	无变化	无变化
G2m19	无变化	N/A	增大	增大	无变化	无变化
G2m20	无变化	N/A	增大	减小	无变化	无变化
G2m27	略微增大	N/A	N/A	增大	N/A	无变化
G2m28	无变化	N/A	N/A	增大	N/A	无变化

[0188] 表4. 人IgG4突变体相对于野生型人IgG4的Fc γ R结合活性

		相对于野生型对应物的结合活性变化					
IgG4 突变体	FcγRI	FcγRIIA(H131)	FcγRIIA(R131)	FcγRIIB	FcγRIIC	FcγRIII	
[0189]	G4m1	减小	增大	无变化	略微减小	略微增大	无变化
	G4m2	减小	无变化	减小	略微减小	无变化	无变化
	G4m10	减小	无变化	减小	减小	无变化	无变化
	G4m20	减小	无变化	减小	减小	无变化	无变化
	G4m3	减小	无变化	无变化	减小	无变化	无变化
	G4m7	无变化	增大	增大	增大	增大	略微增大
	G4m8	无变化	无变化	增大	略微增大	无变化	无变化
	G4m9	无变化	无变化	增大	增大	增大	无变化
	G4m17	减小	无变化	增大	增大	增大	增大
	G4m18	减小	无变化	无变化	减小	无变化	增大
[0190]	G4m19	减小	无变化	无变化	减小	无变化	略微增大
	G4m25	减小	无变化	增大	略微减小	无变化	增大
	G4m27	减小	无变化	无变化	减小	无变化	略微增大
	G4m28	减小	无变化	略微增大	增大	增大	无变化
	G4m29	减小	无变化	增大	增大	增大	略微增大
	G4m4	减小	无变化	无变化	减小	无变化	无变化
	G4m-1	无变化	N/A	N/A	无变化	N/A	无变化
	G4m-2	无变化	N/A	N/A	减小	N/A	无变化
	G4mPE	减小	N/A	N/A	略微减小	无变化	无变化
	G4m30	减小	N/A	无变化	减小	无变化	无变化

[0191] 如本文所描述的Fc变体可以按照本文所提供的指导进行设计并且经由常规重组技术产生。Fc变体与各种Fc受体的结合亲和力和特异性可以经由常规方法来确定。参见下面的实例。

[0192] II. 能够将免疫受体与Fc γ RIIB交联的治疗剂

[0193] 本文还提供了可以将免疫受体与Fc γ RIIB受体交联的治疗剂。预期这些治疗剂具有增强的激动作用用于激活如癌症和肿瘤引流淋巴结等某些微环境中的免疫细胞，如T细胞和NK细胞等，从而引发或增强针对入侵病原体或疾病细胞的免疫应答。

[0194] (i) 结合部分

[0195] 本文所描述的治疗剂含有至少两个结合部分。一个结合部分能够与细胞表面上表达的免疫细胞受体例如TNF超家族的受体结合。实例包含Fas受体/FAS、TWEAK受体/TNFRSF12A、4-1BB/TNFRSF9/CD137、TACI/TNFRSF13B、BAFFR/TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、淋巴毒素-β受体/LTβR、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELT/TNFRSF19L、TNFRSF12A、TACI/TNFRSF13B、TL1A/TNFRSF15、TNFRSF17、TNFR1/TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TR1/TNFRSF11B、NGFR、EDA2R和TNFR2/TNFRSF1B。在一些情况下，与免疫细胞受体的结合部分是抗体结合片段（例如Fab片段或单链抗体片段）。

[0196] 治疗剂中的其它结合部分能够与Fc γ RIIB结合。在一些情况下，这个结合部分相对于另一种Fc受体与Fc γ RIIB具有选择性结合活性。这种结合部分可以是本文所描述的Fc变体中的任何Fc变体，所述Fc变体与Fc γ RIIB选择性地或特异性地结合。

[0197] 在一些实施例中,将免疫细胞受体与Fc γ RIIB交联的治疗剂可以是对免疫细胞受体具有特异性的抗体,并且包括与Fc γ RIIB具有选择性结合活性的Fc片段,例如本文所描述的那些。例如,治疗剂可以是结合本领域已知的或这里列出的TNF超家族成员中的任何TNF超家族成员的抗体(例如CD137),并且具有如本文所描述的hIgG1 Fc变体、hIgG2 Fc变体或hIgG4 Fc变体。在一些实例中,抗体是激动抗体。

[0198] 在一些实施例中,治疗剂是双特异性抗体,所述双特异性抗体包括对如本文所描述的免疫细胞受体具有特异性的一个抗原结合部分和对如Fc γ RIIB等Fc γ 受体具有特异性的另一个抗原结合部分。

[0199] (ii) 治疗剂的制备

[0200] 可以如下制备能够与如TNF超家族成员等免疫细胞受体和如本文所描述的Fc γ RIIB两者结合的抗体。可以通过本领域已知的任何方法来制备与免疫细胞受体结合的抗体。参见例如Harlow和Lane, (1998),《抗体:实验室手册(Antibodies:A Laboratory Manual)》,冷泉港实验室,冷泉港,纽约。

[0201] 在一些实施例中,可以通过常规杂交瘤技术制备对靶受体(例如CD137)或其细胞外结构域具有特异性的抗体。可以使用任选地与如KLH等载体蛋白偶联的全长靶受体或片段来使宿主动物免疫,以生成与所述抗原结合的抗体。如本文进一步描述的,宿主动物的免疫途径和方案通常与用于抗体刺激和产生的已建立的和常规的技术保持一致。用于产生小鼠抗体、人源化抗体和人类抗体的通用技术是本领域已知的并且在本文中进行描述。设想了,可以操纵包含人类在内的任何哺乳动物受试者或来自其的产生抗体的细胞,以用作产生哺乳动物(包含人)杂交瘤细胞系的基础。通常,对宿主动物腹膜内、肌肉内、口服、皮下、足底内和/或皮内接种一定量的免疫原,包含如本文所描述的免疫原。

[0202] 可以使用Kohler,B.和Milstein,C. (1975)《自然(Nature)》256:495-497或如Buck,D.W.等人,《体外(In Vitro)》,18:377-381 (1982)所修改的一般体细胞杂交技术由淋巴细胞和永生化骨髓瘤细胞来制备杂交瘤。可以在杂交中使用可用的骨髓瘤系,包含但不限于X63-Ag8.653和来自美国加利福尼亚州圣地亚哥索尔克研究所细胞分布中心(Salk Institute, Cell Distribution Center, San Diego, Calif., USA)的那些骨髓瘤系。所述技术通常涉及使用如聚乙二醇等融合剂或通过本领域技术人员熟知的电气装置融合骨髓瘤细胞和淋巴样细胞。融合之后,将细胞从融合培养基中分离并在如次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷(HAT)培养基等选择性生长培养基中生长,以消除未杂交的亲本细胞。可以使用补充有或不含血清的本文所描述的任何培养基培养分泌单克隆抗体的杂交瘤。作为细胞融合技术的另一个替代性方案,可以使用EBV永生化B细胞来产生本文所描述的抗免疫细胞受体单克隆抗体。使杂交瘤膨胀并在需要时进行亚克隆,并且通过常规免疫测定程序(例如放射免疫测定、酶免疫测定或荧光免疫测定)来测定上清液的抗免疫原活性。

[0203] 可以用作抗体的来源的杂交瘤涵盖所有衍生物、产生能够调制靶免疫细胞受体的活性的单克隆抗体的亲本杂交瘤的子代细胞。可以使用已知程序在体外或体内生长产生这种抗体的杂交瘤。在需要时,可以通过如硫酸铵沉淀、凝胶电泳、透析、层析和超滤等常规免疫球蛋白纯化程序从培养基或体液中分离单克隆抗体。可以例如通过在由附着于固相的免疫原制成的吸附剂上运行制剂并从免疫原中洗脱或释放期望抗体来除去不期望的活性(如果存在的话)。用靶抗原或含有靶氨基酸序列的片段使宿主动物免疫可以产生抗体(例如单

克隆抗体)群,所述靶氨基酸序列使用双功能制剂或衍生化制剂与在待免疫物种中具有免疫原性的蛋白质缀合,所述蛋白质例如钥孔虫凝集素、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制剂,所述双功能制剂或衍生化制剂例如马来酰亚胺基苯甲酰基磺基琥珀酰亚胺酯(通过半胱氨酸残基缀合)、N-羟基琥珀酰亚胺(通过赖氨酸残基)、戊二醛、琥珀酸酐、SOC1或 $R1N=C=NR$,其中R和R1是不同的烷基。

[0204] 在需要时,可以对关注(例如,通过杂交瘤产生)的抗体(单克隆或多克隆抗体)进行测序,并且然后将多核苷酸序列克隆到载体中以供表达或传播。可以在载体中将关注的抗体进行编码的序列维持在宿主细胞中,并且然后可以使宿主细胞膨胀并冷冻以供将来使用。在替代性方案中,多核苷酸序列可以用于遗传操纵,以使抗体“人源化”或改善亲和力和(亲和力成熟)或抗体的其它特性。例如,如果将抗体用于人类的临床试验和治疗,则可以将恒定区工程化成更类似于人恒定区,以避免免疫应答。可以期望对抗体序列进行遗传操纵,以获得与靶抗原更大的亲和力和在抑制或激活免疫细胞受体的活性方面更大的功效。对本领域技术人员而言将显而易见的是,可以对抗体进行一种或多种多核苷酸改变,并且所述一种或多种多核苷酸改变仍维持其与靶受体的结合特异性。

[0205] 在其它实施例中,可以通过使用已经被工程化以表达特异性人免疫球蛋白的可商购小鼠来获得完全人抗体。被设计成产生更期望的(例如完全人抗体)或更稳健的免疫应答的转基因动物也可以用于生成人源化抗体或人抗体。这种技术的实例为来自安进公司(Amgen, Inc.) (加利福尼亚州弗里蒙特)的Xenomouse^{RTM}以及来自Medarex公司(新泽西州普林斯顿)的HuMAb-Mouse^{RTM}和TC MouseTM。在另一个替代性方案中,可以通过噬菌体展示或酵母技术重组地制备抗体。参见例如美国专利第5,565,332号、第5,580,717号、第5,733,743号和第6,265,150号以及Winter等人,(1994),《免疫学年鉴(Annu. Rev. Immunol.》12: 433-455。

[0206] 可替代地,可以将如噬菌体展示技术(McCafferty等人,(1990)《自然》348:552-553)、酵母展示技术或哺乳动物细胞展示技术等抗体库技术用于如对靶免疫受体具有特异性的人抗体等分离的抗体。

[0207] 可以经由常规方法制备完整抗体(全长抗体)的抗原结合片段。例如,可以通过胃蛋白酶消化抗体分子来产生F(ab')₂片段、以及可以通过减少F(ab')₂片段的二硫桥键生成的Fab片段。

[0208] 用于构建人源化抗体的方法也是本领域熟知的。参见例如Queen等人,《美国国家科学院院刊》,86:10029-10033(1989)。在一个实例中,按照本领域已知的方法对亲本非人抗体的VH和VL可变区进行三维分子建模分析。接下来,使用相同的分子建模分析来鉴别预测对于形成正确CDR结构具有重要性的框架氨基酸残基。平行地,使用亲本VH和VL序列作为搜索查询从任何抗体基因数据库中鉴别出具有与亲本非人抗体的氨基酸序列同源的氨基酸序列的人VH链和人VL链。然后选择人VH受体基因和人VL受体基因。

[0209] 可以用来自亲本非人抗体或其功能变体的CDR区替换所选人受体基因内的CDR区。在必要时,可以使用母链的框架区内预测在与CDR区相互作用时具有重要性的残基(参见以上描述)来取代人受体基因中的对应残基。

[0210] 一旦获得了能够与靶免疫细胞受体结合的抗体,其抗原结合片段就可以与适合的IgG同种型的适合的Fc片段缀合,所述适合的Fc片段可以经由常规重组技术选择性地结合

FcγRIIB,例如本文所描述的Fc变体中的任何Fc变体。在一些情况下,首先研究抗体用于激活其所结合的免疫细胞受体的激动作用。可以选择这种激动抗体用于制备本文所描述的治疗剂以增强激动作用。

[0211] 可以如下面例证的经由常规重组技术产生所得抗体分子。可以将对如本文所描述的抗体的重链和轻链进行编码的核酸克隆到一个表达载体中,每个核苷酸序列与适合的启动子可操作地连接。在一个实例中,对重链和轻链进行编码的核苷酸序列中的每个核苷酸序列与不同的启动子可操作地连接。可替代地,对重链和轻链进行编码的核苷酸序列可以与单个启动子可操作地连接,使得重链和轻链两者均从相同的启动子表达。在必要时,可以在对重链和轻链进行编码的序列之间插入内部核糖体进入位点(IRES)。

[0212] 在一些实例中,将对抗体的两条链进行编码的核苷酸序列克隆到两个载体中,所述载体可以被引入到相同或不同的细胞中。当在不同的细胞中表达这两条链时,其中的每条链均可以从表达这种链的宿主细胞中分离,并且分离的重链和轻链可以混合并在允许形成抗体的适合条件下培育。

[0213] 通常,可以使用本领域已知的方法将对抗体的一条或所有链进行编码的核酸序列克隆到适合的表达载体中、与适合的启动子可操作地连接。例如,可以在适合条件下使核苷酸序列和载体与限制酶相接触,以在每个分子上产生可以彼此配对并用连接酶连接在一起的互补端。可替代地,可以将合成核酸接头与基因的末端连接。这些合成接头含有对应于载体中的特定限制性位点的核酸序列。表达载体/启动子的选择将会取决于用于产生抗体的宿主细胞的类型。

[0214] 可以使用各种启动子来表达本文所描述的抗体,所述启动子包含但不限于巨细胞病毒(CMV)中间早期启动子、如劳斯肉瘤(Rous sarcoma)病毒LTR、HIV-LTR、HTLV-1 LTR等病毒LTR、猿猴病毒40(SV40)早期启动子、大肠杆菌(E.coli) lac UV5启动子和单纯性疱疹tk病毒启动子。

[0215] 还可以使用可调节的启动子。这些可调节的启动子包含使用来自大肠杆菌的lac阻遏物作为转录调制剂对携带有lac操纵基因的哺乳动物细胞启动子的转录进行调节的那些启动子[Brown,M.等人,《细胞(Cell)》,49:603-612(1987)]、使用四环素阻遏物(tetR)的那些启动子[Gossen,M.和Bujard,H.,《美国国家科学院院刊》89:5547-5551(1992);Yao,F等人,《人类基因疗法(Human Gene Therapy)》,9:1939-1950(1998);Shockelt,P.等人,《美国国家科学院院刊》,92:6522-6526(1995)]。其它系统包含FK506二聚体、使用雌二醇(astradiol)的VP16或p65、RU486、二元酚米乐甾酮(diphenol murislerone)或雷帕霉素(rapamycin)。诱导型系统可从英杰公司(Invitrogen)、Clontech公司和阿瑞雅德公司(Ariad)获得。

[0216] 可以使用包含具有操纵子的阻遏物的可调节启动子。在一个实施例中,来自大肠杆菌的lac阻遏物可以用作转录调制剂对携带有lac操纵基因的哺乳动物细胞启动子的转录进行调节[M.Brown等人,《细胞》,49:603-612(1987)];Gossen和Bujard(1992);[M.Gossen等人,《美国国家科学院院刊》,89:5547-5551(1992)],所述携带有lac操纵基因的哺乳动物细胞启动子将四环素阻遏物(tetR)与转录激活子(VP 16)组合,以产生tetR-哺乳动物细胞转录激活子融合蛋白tTa(tetR-VP 16),携带有tetO的哺乳动物启动子衍生自人巨细胞病毒(hCMV)主要立即早期启动子以用于产生tetR-tet操纵基因系统来控制哺乳

动物细胞中的基因表达。在一个实施例中,使用四环素诱导型开关。当四环素操纵基因适当地定位在CMV启动子的TATA元件下游时,四环素阻遏物(tetR)而非tetR-哺乳动物细胞转录因子融合衍生物可以单独用作强效反式调制剂来调节哺乳动物细胞中的基因表达(Yao等人,《人类基因疗法》)。这个四环素诱导型开关的一个特别的优点是其不需要使用四环素阻遏物-哺乳动物细胞反式激活子或阻遏物融合蛋白来实现其可调节作用,在一些情况下,所述四环素阻遏物-哺乳动物细胞反式激活子或阻遏物融合蛋白可能对细胞有毒(Gossen等人,《美国国家科学院院刊》,89:5547-5551(1992);Shockett等人,《美国国家科学院院刊》,92:6522-6526(1995))。

[0217] 另外,载体可以含有例如以下中的一些或全部:可选标志基因,如用于在哺乳动物细胞中选择稳定或瞬时转染子的新霉素基因;用于高水平转录的来自人CMV的立即早期基因的增强子/启动子序列;用于mRNA稳定的来自SV40的转录终止和RNA加工信号;用于适当的附加型复制的SV40多瘤复制起点和ColE1;内部核糖体结合位点(IRES)、通用多克隆位点;以及用于正义和反义RNA的体外转录的T7和SP6 RNA启动子。用于产生含有转基因的载体的适合的载体和方法是本领域熟知并且可获得的。

[0218] 可用于实践本文所描述的方法的聚腺苷酸化信号的实例包含但不限于人胶原蛋白I聚腺苷酸化信号、人胶原蛋白II聚腺苷酸化信号和SV40聚腺苷酸化信号。

[0219] 可以将包括对抗体中的任何抗体进行编码的核酸的一个或多个载体(例如表达载体)引入到适合的宿主细胞中以用于产生抗体。可以在适合的条件培养宿主细胞以用于表达抗体或其任何多肽链。可以经由常规方法例如亲和力纯化通过培养的细胞(例如,来自细胞或培养上清液)来回收这种抗体或其多肽链。如果有必要,可以在适合的条件在允许产生抗体的适合时间段内培育抗体的多肽链。

[0220] 在一些实施例中,用于制备本文所描述的抗体的方法涉及对如本文所描述的抗体的重链和轻链进行编码的重组表达载体。可以通过常规方法例如磷酸钙介导的转染将重组表达载体引入到适合的宿主细胞(例如dhfr-CHO细胞)中。可以选择并在允许表达形成抗体的这两条多肽链的适合条件下培养阳性转化体宿主细胞,这两条多肽链可以从细胞或从培养基中回收。在必要时,可以在允许形成抗体的适合条件下培育从宿主细胞中回收的这两条链。

[0221] 在一个实例中,提供了两种重组表达载体,一种重组表达载体对抗免疫细胞受体抗体的重链进行编码并且另一种重组表达载体对同一抗体的轻链进行编码。可以通过常规方法例如磷酸钙介导的转染将这两种重组表达载体都引入到适合的宿主细胞(例如dhfr-CHO细胞)中。可替代地,可以将表达载体的每种表达载体引入到适合的宿主细胞中。可以选择并在允许表达抗体的多肽链的适合条件下培养阳性转化体。在将这两种表达载体引入到相同的宿主细胞中时,可以从宿主细胞或从培养基中回收其中产生的抗体。如果有必要,可以从宿主细胞或从培养基中回收多肽链,并且然后在允许形成抗体的适合条件下培育多肽链。当将这两种表达载体引入到不同的宿主细胞中时,可以从对应的宿主细胞或从对应的培养基中回收这两条多肽链中的每条多肽链。然后可以在适合的条件培养这两条多肽链以用于形成抗体。

[0222] 使用标准分子生物学技术来制备重组表达载体、转染宿主细胞、选择转化体、培养宿主细胞并从培养基中回收抗体。例如,可以用蛋白A或蛋白G偶联基质通过亲和层析来分

离一些抗体。

[0223] 可以使用本领域已知的或本文所描述的测定来验证本文所描述的抗体的生物活性。

[0224] (iii) 药物组合物

[0225] 如本文所描述的抗体可以与药学上可接受的载剂(赋形剂)混合,以形成用于治疗靶疾病的药物组合物。“可接受的”意味着载剂必须与组合物的活性成分相容(并且优选地,能够稳定活性成分)并且对待治疗受试者无害。药学上可接受的赋形剂(载剂)包含缓冲剂,所述缓冲剂是本领域熟知的。参见例如《雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》第20版(2000),利平科特·威廉姆斯&威尔金斯公司(Lippincott Williams和Wilkins),K.E.Hoover编。

[0226] 用于本发明方法的药物组合物可以包括冻干调配物或水溶液形式的药学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂。(《雷明顿:药学科学与实践》第20版(2000),利平科特·威廉姆斯&威尔金斯公司,K.E.Hoover编)。可接受的载剂、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受者无毒,并且可以包括:缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包含抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六羟季铵;氯化苄烷铵、苄索氯铵;酚醇、丁醇或苯甲醇;烷基对羟苯甲酸酯,如甲基或丙基对羟苯甲酸酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;以及间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、双糖和其它碳水化合物,包含葡萄糖、甘露糖或葡聚糖;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐反离子,如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0227] 在一些实例中,本文所描述的药物组合物包括含有抗体(或编码核酸)的脂质体,所述脂质体可以通过本领域已知的方法制备,如以下所描述的方法:Epstein等人,《美国国家科学院院刊》82:3688(1985);Hwang等人,《美国国家科学院院刊》77:4030(1980);以及美国专利第4,485,045号和第4,544,545号。美国专利第5,013,556号中公开了具有增强的循环时间的脂质体。可以利用包括磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生化磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物通过反相蒸发法来生成特别有用的脂质体。通过具有有限孔径的过滤器将脂质体挤出,以产生具有期望直径的脂质体。

[0228] 还可以将抗体或一种或多种编码核酸包埋在例如通过凝聚法技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如分别是羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中、胶状药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)中、或粗乳液中。这些技术是本领域已知的,参见例如《雷明顿:药学科学与实践》第20版马克出版公司(Mack Publishing)(2000)。

[0229] 在其它实例中,可以以持续释放格式调配本文所描述的药物组合物。持续释放制剂的适合的实例包含含有抗体的固体疏水聚合物的半渗透基质,所述基质采用定型物品例如薄膜或微胶囊的形式。持续释放基质的实例包含聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利第3,773,919号)、L-谷氨酸和7-乙基-L-谷氨酸盐的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-乙醇酸共聚物和

醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球)等可降解的乳酸-乙醇酸共聚物、乙酸异丁酸蔗糖酯和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0230] 用于体内施用的药物组合物必须是无菌的。这通过例如无菌过滤膜过滤容易地实现。通常将治疗性抗体组合物置于具有无菌进口端的容器中,例如具有可被皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

[0231] 本文所描述的药物组合物可以采用单位剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、溶液剂或混悬剂或栓剂,以用于口服、肠胃外或直肠施用或者通过吸入或吹入施用。

[0232] 为了制备如片剂等固体组合物,可以将主要活性成分与药物载剂例如常规压片成分(如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)和如水等其它药物稀释剂混合,以形成含有本发明的化合物的均相混合物固体预调配组合物或其药学上可接受的无毒盐。在称这些预调配组合物均相时,这意味着活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地细分成等效单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这个固体预调配组合物细分成上述类型的单位剂型,所述单位剂型含有0.1至约500mg本发明的活性成分。可以包覆或以其它方式复合新组合物的片剂或丸剂,以提供给出延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可以包括内剂量组分和外剂量组分,后者在前者之上采用被膜的形式。这两种组分可以通过肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并且允许内组分完整地传递进入十二指肠或被延迟释放。多种材料可以用于这种肠溶层或包衣,这种材料包含许多聚合酸以及聚合酸与如虫胶、十六醇和乙酸纤维素等这样的材料的混合物。

[0233] 适合的表面活性剂尤其包含非离子剂,如聚氧乙烯山梨聚糖(例如TweenTM20、40、60、80或85)和其它山梨聚糖(例如SpanTM20、40、60、80或85)。具有表面活性剂的组合物将方便地包括介于0.05%与5%之间的表面活性剂,并且可以介于0.1%与2.5%之间。应当了解,如果必要的话,可以加入其它成分,例如甘露醇或其它药学上可接受的媒剂。

[0234] 可以使用如IntralipidTM、LiposynTM、InfonutrolTM、LipofundinTM和LipiphysanTM等可商购脂肪乳剂来制备适合的乳剂。活性成分可以溶解在预混合的乳剂组合物中,或者可替代地,活性成分可以溶解在油(例如大豆油、红花油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)和在与磷脂(例如卵磷脂(egg phospholipid)、大豆磷脂或大豆卵磷脂(soybean lecithin))和水混合形成的乳剂中。应当了解,可以加入其它成分,例如甘油或葡萄糖,以调整乳剂的张力。适合的乳剂通常将含有高达20%的油,例如介于5%与20%之间。脂肪乳剂可以包括介于0.1 μ m与1.0 μ m之间、尤其是0.1 μ m与0.5 μ m之间的脂肪滴,并且pH范围为5.5到8.0。

[0235] 乳剂组合物可以是通过将抗体与IntralipidTM或其组分(大豆油、卵磷脂、甘油和水)混合而制备的那些乳剂组合物。

[0236] 用于吸入或吹入的药物组合物包含药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。液体或固体组合物可以含有如上文所列出的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,通过口服或鼻腔呼吸途径施用组合物,以产生局部或全身作用。

[0237] 可以通过使用气体来雾化优选地无菌的药学上可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置中呼吸雾化溶液,或者雾化装置可以附接到面罩、帐篷或间歇正压呼吸机。可

以从以适当方式递送调配物的装置优选地通过口服或鼻腔施用溶液、悬浮液或粉末组合物。

[0238] III. 治疗应用

[0239] 能够将免疫细胞受体与本文所描述的Fc γ RIIB交联的任何治疗剂(例如,抗体)均可用于增强针对入侵病原体和/或如癌细胞等患病细胞的免疫应答。

[0240] 为了实践本文所公开的方法,可以经由适合的途径向需要治疗的受试者(例如人)施用有效量的本文所描述的药物组合物,所述适合的途径如静脉内施用(例如如推注或通过一段时间内的连续输注)、通过肌肉内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、吸入或局部途径。包含喷射雾化器和超声雾化器的用于液体调配物的可商购雾化器可用于施用。液体调配物可以直接雾化,并且冻干粉可以在重构之后雾化。可替代地,本文所描述的抗体可以使用碳氟化合物调配物和计量吸入器来雾化或者作为冻干粉和研磨粉吸入。

[0241] 待通过本文所描述的方法治疗的受试者可以是哺乳动物、更优选地是人。哺乳动物包含但不限于家畜、运动动物(sport animal)、宠物、灵长类动物、马、狗、猫、小鼠和大鼠。在一些情况下,受试者是患有如癌症等细胞介导的疾病或病症或者处于患有如癌症等细胞介导的疾病或病症的风险中的人类患者,所述癌症包含但不限于肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、前列腺癌、膀胱癌或结肠直肠癌。

[0242] 如本文所使用的,“有效量”是指单独地或与一种或多种其它活性剂组合地赋予受试者治疗效果所需的每种活性剂的量。在一些实施例中,治疗效果是调制(例如激活)靶免疫受体,从而触发或增强受体介导的免疫应答。确定抗体的量是否达到治疗效果对于本领域技术人员而言将会是显而易见的。如本领域技术人员所认识到的,有效量有所不同,这取决于正在治疗的特定病状、病状的严重程度、包含年龄、身体状况、大小、性别和体重在内的个体患者参数、治疗持续时间、同时治疗的性质(如果有的话)、具体施用途径和在健康从业者的知识和专业技能内的相似因素。这些因素是本领域普通技术人员所熟知的并且可以仅通过常规实验来解决。通常优选使用个别组分或其组合的最大剂量,即根据合理的医学判断的最高安全剂量。

[0243] 如半衰期等经验性考虑通常将有助于确定剂量。例如,可以使用如人源化抗体或完全人抗体等与人免疫系统相容的抗体来延长抗体的半衰期并防止抗体受到宿主的免疫系统的攻击。施用频率可以在治疗过程中确定并进行调整,并且通常但不一定是基于靶疾病/病症的治疗和/或抑制和/或改善和/或延迟。可替代地,抗体的持续连续释放调配物可以是适当的。用于实现持续释放的各种调配物和装置是本领域已知的。

[0244] 在一个实例中,可以在已经给予了抗体的一次或多次施用的个体中凭经验确定如本文所描述的抗体的剂量。给予个体增量剂量的拮抗剂。为了评估拮抗剂的功效,可以遵循疾病/病症的指标。

[0245] 通常,对于如本文所描述的抗体等任何治疗剂的施用,初始候选剂量可以为约2mg/kg。出于本公开的目的,典型的日剂量的范围根据上述因素可以为约0.1 μ g/kg到3 μ g/kg、到30 μ g/kg、到300 μ g/kg、到3mg/kg、到30mg/kg、到100mg/kg或更多中的任何剂量。对于在几天或更长时间内的重复施用,根据病状持续治疗,直至出现期望的症状抑制或直至达到足以减轻靶疾病或病症或其症状的治疗水平。示例性给药方案包括施用约2mg/kg的初始

剂量,之后施用约1mg/kg抗体的每周维持剂量或者之后每隔一周施用约1mg/kg的维持剂量。然而,根据从业者希望实现的药代动力学衰变模式,其它剂量方案可能是有用的。例如,设想每周给药一到四次。在一些实施例中,可以使用的剂量范围为约3 μ g/mg到约2mg/kg(如约3 μ g/mg、约10 μ g/mg、约30 μ g/mg、约100 μ g/mg、约300 μ g/mg、约1mg/kg和约2mg/kg)。在一些实施例中,给药频率为每周一次、每2周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次、每8周一次、每9周一次或每10周一次;或每月一次、每2个月一次或每3个月一次或更久一次。通过常规技术和测定,容易地监测这一疗法的进展。给药方案(包含使用的抗体)可以随时间推移而变化。

[0246] 在一些实施例中,对于正常体重的成年患者,可以施用的剂量范围为约0.3mg/kg到5.00mg/kg。在一些实例中,如本文所描述的抗体等治疗剂的剂量可以是10mg/kg。特定的给药方案,即剂量、定时和重复,将取决于特定个体和所述个体的病史以及个别药剂的性质(如药剂的半衰期和本领域所熟知的其它考虑)。

[0247] 出于本公开的目的,如本文所描述的抗体的适当剂量将取决于所采用的特异性抗体、抗体和/或非抗体肽(或其组合物)、疾病/病症的类型和严重程度、抗体是否出于预防或治疗目的而施用、既往疗法、患者的临床病史和对拮抗剂的应答、以及主治医师的判定。临床医生通常将施用抗体,直至达到实现期望结果的剂量。在一些实施例中,期望的结果是血栓形成的减少。确定剂量是否产生期望结果的方法对于本领域技术人员而言将会是显而易见的。一种或多种抗体的施用可以是连续的或间歇的,这取决于例如受者的生理状况、施用的目的是治疗性的还是预防性的以及熟练从业者已知的其它因素。抗体的施用可以在预选时间段内基本上是连续的,或者可以例如在发展靶疾病或病症之前、期间或之后采用一系列间隔剂量。

[0248] 如本文所使用的,术语“治疗”是指向受试者施加或施用包含一种或多种活性剂的组合物,所述受试者患有靶疾病或病症、疾病/病症的症状或对疾病/症状有易感性,其目的是治疗、治愈、减轻、缓解、改变、补救、改善、改进或影响疾病、疾病的症状或对疾病或病症的易感性。

[0249] 减轻靶疾病/病症包含延迟疾病的发展或进展或者降低疾病严重程度。减轻疾病不一定需要治愈效果。如本文所使用的,“延迟”靶疾病或病症的发展意指推迟、阻碍、减缓、放缓、稳定和/或延缓疾病的进展。这一延迟可以具有不同的时间长度,这取决于疾病的历史和/或正在治疗的个体。“延迟”或减轻疾病的发展或者延迟疾病的发作的方法是降低在给定时间帧内发展疾病的一种或多种症状的可能性和/或与不使用所述方法相比在给定时间帧内降低症状的程度的方法。这种比较通常是基于临床研究,使用了足以给出统计学上显著的结果的许多受试者。

[0250] 疾病的“发展”或“进展”意指疾病的初始表现和/或后续进展。疾病的发展可以是可检测到的并且可以使用如本领域熟知的标准临床技术进行评估。然而,发展还指可能无法检测到的进展。出于本公开的目的,发展或进展是指症状的生物学过程。“发展”包含发生、复发和发作。如本文所使用的,靶疾病或病症的“发作”或“发生”包含初始发作和/或复发。

[0251] 在一些实施例中,在体内以足以将靶受体的活性激活至少20%的量(例如30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)将本文所描述的抗体施用于需要治疗的受试者。

[0252] 根据待治疗的疾病的类型或疾病的部位,可以使用医学领域普通技术人员已知的常规方法将药物组合物施用于受试者。这一组合物还可以经由其它常规途径施用,例如口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻腔、颊、阴道或经由植入式储药器施用。如本文所使用的术语“肠胃外”包含皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。另外,可以经由可注射的贮库施用途径将组合物施用于受试者,如使用1个月、3个月或6个月贮库可注射或可生物降解材料和方法。在一些实例中,眼内或玻璃体内施用药物组合物。

[0253] 可注射组合物可以含有各种载剂,如植物油、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乳酸乙酯、碳酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、乙醇和多元醇(甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)。对于静脉内注射,可以通过滴注方法施用水溶性抗体,由此输注含有抗体和生理学上可接受的赋形剂的药物调配物。生理学上可接受的赋形剂可以包含例如5%葡萄糖、0.9%盐水、林格氏溶液或其它适合的赋形剂。肌肉内制剂,例如抗体的适合的可溶性盐形式的无菌调配物,可以在如注射用水、0.9%盐水或5%葡萄糖溶液等药物赋形剂中溶解和施用。

[0254] 本文所描述的方法中使用的特定给药方案,即剂量、定时和重复,将取决于特定受试者和所述受试者的病史。

[0255] 在一些实施例中,可以向需要治疗的受试者施用多于一种抗体或抗体与另一种适合的治疗剂的组合。抗体还可以结合用于增强和/或补充药剂的有效性的其它药剂使用。

[0256] 可以通过本领域熟知的方法对靶疾病/病症的治疗功效进行评估。

[0257] 本文所描述的治疗剂可以结合用于如癌症等靶疾病的其它类型的疗法使用。另外的抗癌疗法包含化学疗法、外科手术、放射、基因疗法等。当使用第二治疗剂时,这种药剂可以与将免疫细胞受体与Fc γ RIIB交联的本文所描述的治疗剂同时地或顺序地施用(按任何顺序)。

[0258] 当与另外的治疗剂共同施用,可以根据相加作用或协同效应降低每种药剂的适合的治疗有效剂量。

[0259] 本公开的治疗可以与其它免疫调节治疗组合,所述其它免疫调节治疗如例如治疗性疫苗(包含但不限于GVAX、基于DC的疫苗等)或检查点抑制剂(包含但不限于阻断CTLA4、PD1、LAG3、TIM3等的药剂)。可替代地,本公开的治疗可以与以下组合:化学治疗剂,例如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)和阿糖胞苷)、嘌呤类似物、叶酸拮抗剂和相关抑制剂(巯基嘌呤、巯鸟嘌呤、喷司他丁(pentostatin)和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨(cladribine)));抗增殖/抗有丝分裂剂,包含如长春花生物碱(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)等天然产物、如紫杉烷(紫杉醇、多西他赛(docetaxel))、长春新碱、长春碱、诺考达唑(nocodazole)、埃博霉素(epothilone)和诺维本(navelbine)等微管破坏剂、表鬼臼毒素(依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))、DNA损伤剂(放线菌素、安吡啶(amsacrine)、蒽环霉素(anthracycline)、博来霉素(bleomycin)、白消安(busulfan)、喜树碱(camptothecin)、卡铂、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环磷酰胺(cytosan)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、六甲胺(hexamethylamine)、奥沙利铂(oxaliplatin)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌

(mitoxantrone)、亚硝基脲、普卡霉素 (plicamycin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、紫杉酚、泰索帝 (taxotere)、替尼泊昔、三乙烯硫代磷酰胺和依托泊昔 (VP16))；抗生素，如更生霉素 (放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星 (阿霉素 (adriamycin))、伊达比星 (idarubicin)、葱环霉素、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素 (光辉霉素 (mithramycin)) 和丝裂霉素；酶 (系统地代谢 L-天冬酰胺并且剥夺不具有合成其自己的天冬酰胺的能力的细胞的 L-天冬酰胺酶)；抗血小板剂；抗增殖/抗有丝分裂烷化剂，如氮芥 (二氯甲基二乙胺、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺 (六甲基三聚氰胺和噻替派)、烷基磺酸盐-白消安、亚硝基脲 (卡莫司汀 (carmustine) (BCNU) 和类似物、链脲霉素 (streptozocin))、三氮烯-达卡巴嗪 (trazenes-dacarbazine) (DTIC)；抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物，如叶酸类似物 (甲氨蝶呤)；铂配位络合物 (顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦 (mitotane)、氨基葡萄糖 (aminogluthimide)；激素、激素类似物 (雌激素、他莫昔芬 (tamoxifen)、戈舍瑞林 (goserelin)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)) 和芳香酶抑制剂 (来曲唑 (letrozole)、阿那曲唑 (anastrozole))；抗凝血剂 (肝素、合成肝素盐和其它凝血酶抑制剂)；纤维蛋白溶解剂 (如组织纤溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林 (aspirin)、双嘧达莫 (dipyridamole)、噻氯匹定 (ticlopidine)、氯吡格雷 (clopidogrel)、阿昔单抗 (abciximab)；抗迁移剂；抗分泌剂 (贝莱维定 (breveldin))；免疫抑制剂 (环孢菌素 (cyclosporine)、他克莫司 (tacrolimus) (FK-506)、西罗莫司 (sirolimus) (雷帕霉素 (rapamycin))、硫唑嘌呤、霉酚酸酯)；抗血管生成化合物 (例如 TNP-470、染料木黄酮、贝伐单抗 (bevacizumab)) 和生长因子抑制剂 (例如成纤维细胞生长因子 (FGF) 抑制剂)；血管紧张素受体阻断剂；一氧化氮供体；反义寡核苷酸；抗体 (曲妥珠单抗 (trastuzumab))；细胞周期抑制剂和分化诱导剂 (维甲酸 (tretinoin))；mTOR 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂 (多柔比星 (阿霉素)、安吡啶、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、替尼泊昔、表柔比星、依托泊昔、伊达比星和米托蒽醌、托泊替康 (topotecan)、伊立替康 (irinotecan))、皮质类固醇 (可的松 (cortisone)、地塞米松 (dexamethasone)、氢化可的松 (hydrocortisone)、甲基强的松龙 (methylprednisolone)、强的松 (prednisone) 和泼尼松龙 (prednisolone))；生长因子信号转导酶抑制剂；线粒体功能异常诱导剂和半胱天冬酶激活剂；以及染色质破坏剂。

[0260] 关于另外的有用药剂的实例，还参见：《内科医生案头参考 (The Physician's Desk Reference)》，补充第59版，(2005)，Thomson P D R、Montvale N.J.；Gennaro等人编，《雷明顿药理学科学与实践 (Remington's The Science and Practice of Pharmacy)》，补充第20版，(2000)，利平科特·威廉姆斯&威尔金斯公司，巴尔的摩，马里兰州；Braunwald等人编，《哈里森内科医学原理 (Harrison's Principles of Internal Medicine)》，补充第15版，(2001)，麦格劳·希尔公司 (McGraw Hill)，纽约州；Berkow等人编，《默克诊断与治疗手册 (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy)》，(1992)，默克研究实验室 (Merck Research Laboratories)，拉威 (Rahway)，纽约州。

[0261] IV. 试剂盒

[0262] 本公开还提供了用于使用本文所描述的任何治疗剂来增强期望的免疫应答的试剂盒，所述治疗剂例如含有与Fc γ RIIB选择性地结合的本文所描述的Fc变体的抗TNF抗体。

[0263] 在一些实施例中，试剂盒可以包括用于根据本文所描述的任何方法使用的说明书。包含的说明书可以包括对施用用于治疗、延迟发作或减轻如本文所描述的那些靶疾病

等靶疾病的治疗剂的描述。试剂盒进一步可以包括对基于鉴别所述个体是否患有靶疾病来选择适于治疗的个体的描述。在仍其它实施例中,说明书包括对向处于靶疾病风险中的个体施用如抗体等治疗剂的描述。

[0264] 与治疗剂的使用有关的说明书通常包含关于用于预期治疗的剂量、给药方案和施用途径的信息。容器可以是单位剂量、散装包装(例如多剂量包装)或亚单位剂量。本发明的试剂盒中提供的说明书通常是在标签或包装插页(例如包含在试剂盒中的纸张)上的书面说明,但机器可读说明书(例如磁性或光学存储盘上携带的说明书)也是可接受的。

[0265] 标签或包装插页指示组合物用于治疗、延迟发作和/或减轻如癌症等靶疾病或病症。可以提供说明书以用于实践本文所描述的任何方法。

[0266] 本发明的试剂盒采用适合的包装。适合的包装包含但不限于小瓶、瓶、广口瓶、软包装(例如密封的密拉(Mylar)或塑料袋)等。还设想了与特定装置组合地使用的包装,所述特定装置如吸入器、鼻腔施用装置(例如雾化器)或如微型泵等输注装置。试剂盒可以具有无菌进口端(例如,容器可以是具有可被皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。容器也可以具有无菌进口端(例如,容器可以是具有可被皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是如本文所描述的那些治疗剂。

[0267] 试剂盒可以任选地提供如缓冲器等另外的部件以及解释信息。试剂盒通常包括容器和在容器上或与容器相关联的标签或包装插页。在一些实施例中,本发明提供了包括上文所描述的试剂盒的内容物的制品。

[0268] 通用技术

[0269] 除非另有指示,否则本发明的实践将采用分子生物学(包含重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,所述常规技术在本领域的技术内。这种技术在如以下等文献中进行了充分解释:《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》,第二版(Sambrook等人,1989)冷泉港出版社;《寡核苷酸合成(Oligonucleotide Synthesis)》(M.J.Gait编,1984);《分子生物学方法(Methods in Molecular Biology)》,胡玛纳出版社(Humana Press);《细胞生物学:实验室手册(Cell Biology:A Laboratory Notebook)》(J.E.Cellis编,1998)学术出版社(Academic Press);《动物细胞培养(Animal Cell Culture)》(R.I.Freshney编,1987);《细胞和组织培养简介(Introduction to Cell and Tissue Culture)》(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998),普莱纽姆出版社(Plenum Press);《细胞和组织培养:实验室程序(Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures)》(A.Doyle,J.B.Griffiths和D.G.Newell编,1993-8)约翰威利父子出版公司(J.Wiley and Sons);《酶学方法(Methods in Enzymology)》(学术出版社有限公司);《实验免疫学手册(Handbook of Experimental Immunology)》(D.M.Weir和C.C.Blackwell编);《哺乳动物细胞基因转移载体(Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells)》(J.M.Miller和M.P.Calos编,1987);《分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》(F.M.Ausubel等人编,1987);《PCR:聚合酶链反应(PCR:The Polymerase Chain Reaction)》(Mullis等人编,1994);《免疫学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》(J.E.Coligan等人编,1991);《精编分子生物学实验指南(Short Protocols in Molecular Biology)》(约翰威利父子出版公司(Wiley and Sons),1999);《免疫生物学(Immunobiology)》(C.A.Janeway和P.Travers,

1997);《抗体 (Antibodies)》(P.Finch,1997);《抗体:实用方法 (Antibodies:a practical approach)》(D.Catty.编,IRL出版社,1988-1989);《单克隆抗体实用方法 (Monoclonal antibodies:a practical approach)》(P.Shepherd和C.Dean编,牛津大学出版社 (Oxford University Press),2000);《使用抗体:实验室手册 (Using antibodies:a laboratory manual)》(E.Harlow和D.Lane,冷泉港实验室出版社,1999);《抗体 (The Antibodies)》(M.Zanetti和J.D.Capra编,哈伍德学术出版社 (Harwood Academic Publishers),1995)。

[0270] 无需进一步详细阐述,相信本领域技术人员可以基于以上描述在最大程度上利用本发明。因此,以下具体实施例应当被解释为仅是说明性的,并且不以任何方式限制本公开的其余内容。出于本文所提及的目的或主题,本文所引用的所有出版物均通过引用的方式并入。

[0271] 实例1.工程化人IgG1、IgG2和IgG4以用于选择性Fc γ R2B/CD32B结合

[0272] 为了验证人IgG1、IgG2和IgG4的铰链结构域中的突变对Fc γ R2b/CD32B的结合活性的影响,将本文所公开的人Fc变体G1m1、G1m2、G2m1、G2m2、G2m10、G4m1、G4m2、G4m10和G4m20与抗CD137抗体的VH片段和对应的IgG1、IgG2和IgG4 CH1片段连接,以产生全长IgG重链。将这些突变IgG重链克隆、与抗CD137抗体的轻链共表达并使用标准分子生物学和抗体方案进行纯化。下面提供了VH-CH1片段(斜体的VH结构域)和轻链的氨基酸序列:

[0273] VH-CH1 (IgG1):

[0274] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSYTNYSFQGGV
TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGFIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK (SEQ ID NO:
60)

[0275] VH-CH1 (IgG2):

[0276] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSYTNYSFQGGV
TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGFIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVNDRKPSNTK (SEQ ID NO:
61)

[0277] VH-CH1 (IgG4):

[0278] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSYTNYSFQGGV
TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGFIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDRKPSNTK (SEQ ID NO:
62)

[0279] 轻链:

[0280] SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGN
TATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGKTLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG
AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID
NO:63)

[0281] 使用Octet Red96系统 (ForteBio公司,型号#Red96) 测试这些IgG突变体与一组人Fc受体 (FcR) (包含FcRn) 的结合。商购人FcR蛋白 (FcRn,MednaBio公司,E1032;FcRI,MednaBio公司,E1031;FcRIIA,MednaBio公司,E1033;FcRIIB/C,MednaBio公司,E1034;

FcRIIIA-F158, MednaBio公司, E1036; FcRIIIA-V158, MednaBio公司, E1035; FcRIIIB, MednaBio公司, E1037)。所有Fc γ 受体测定均在pH 7.2下执行;所有FcRn测定均在pH 6下执行。以20 μ g/mL的浓度将Fc γ 受体加载到抗五-HIS1K (ForteBio公司, 目录号#18-5122) 生物传感器上。然后在具有0.1%BSA、0.02%Tween-20 (pH 7.2) 的PBS中,以300nM的初始浓度将加载的生物传感器浸入8点1:3稀释系列的测试IgG分子(包含对照物和本文所描述的突变体)中。使用1:1结合模型和全局拟合执行动力学分析。结果显示在下表5和6中。

[0282] 表5. IgG1和IgG2突变体对各种Fc受体的Fc γ R结合活性

		IgG1	IgG2	IgG4	G1m1	G1m2	G2m1	G2m2	G2m10
Fc γ RI	KD (M)	5.6E-9	无	4.8E-09	2.0E-07	无	无	2.0E-09	无
	kon (1/Ms)	2.2E+05	无	3.6E+05	6.5E+05	无	无	4.4E+05	无
	kdis (1/s)	1.2E-03	无	1.7E-03	1.3E-01	无	无	9.1E-04	无
Fc γ RIIA	KD (M)	5.6E-08	8.9E-08	4.0E-07	4.4E-07	无	无	6.8E-08	1.70E-05
	kon (1/Ms)	5.7E+05	4.4E+05	1.4E+05	2.5E+05	无	无	8.4E+05	2.10E+04
	kdis (1/s)	3.2E-02	3.9E-02	5.5E-02	1.1E-01	无	无	5.7E-02	3.50E-01
Fc γ RIIB	KD (M)	1.3E-07	无	4.0E-07	无	无	无	1.6E-07	无
	kon (1/Ms)	1.2E+05	无	1.4E+05	无	无	无	6.2E+05	无
	kdis (1/s)	1.6E-02	无	5.0E-02	无	无	无	9.9E-02	无
Fc γ RIIIA(F)	KD (M)	1.2E-07	无	无	3.0E-07	无	无	2.5E-07	无
	kon (1/Ms)	1.7E+05	无	无	3.5E+05	无	无	2.8E+05	无
	kdis (1/s)	2.0E-02	无	无	1.0E-01	无	无	7.0E-02	无
Fc γ RIIIA(V)	KD (M)	6.0E-08	无	5.5E-07	无	无	无	1.6E-07	无
	kon (1/Ms)	4.5E+05	无	1.7E+05	无	无	无	2.1E+05	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	9.2E-02	无	无	无	3.3E-02	无
Fc γ RIIIB	KD (M)	1.3E-07	无	无	无	无	低	无	无
	kon (1/Ms)	2.1E+05	无	无	无	无	低	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	无	无	低	无	无
FcRn	KD (M)	1.6E-08	1.0E-08	1.8E-08	1.1E-08	1.3E-08	5.5E-09	1.0E-08	2.10E-08
	kon (1/Ms)	4.8E+05	9.9E+05	6.4E+05	7.0E+05	7.1E+05	1.7E+05	9.0E+05	4.20E+05
	kdis (1/s)	8.0E-03	9.9E-03	1.2E-02	7.8E-03	9.3E-03	9.6E-04	9.1E-03	8.80E-03

[0284] 表6. IgG4突变体的Fc γ R结合活性

		IgG1	IgG2	IgG4	G4m1	G4m2	G4m10	G4m20
Fc γ RI	KD (M)	5.6E-9	无	4.8E-09	1.3E-07	无	无	无

	kon (1/Ms)	2.2E+05	无	3.6E+05	7.4E+05	无	无	无
	kdis (1/s)	1.2E-03	无	1.7E-03	9.7E-02	无	无	无
FcγRIIA	KD (M)	5.6E-08	8.9E-08	4.0E-07	4.5E-07	无	8.30E-08	无
	kon (1/Ms)	5.7E+05	4.4E+05	1.4E+05	2.4E+05	无	4.50E+05	无
	kdis (1/s)	3.2E-02	3.9E-02	5.5E-02	1.1E-01	无	3.70E-02	无
FcγRIIB	KD (M)	1.3E-07	无	4.0E-07	2.5E-07	1.5E-07	无	无
	kon (1/Ms)	1.2E+05	无	1.4E+05	4.2E+05	3.1E+05	无	无
	kdis (1/s)	1.6E-02	无	5.0E-02	1.1E-01	4.6E-02	无	无
FcγRIIIA(F)	KD (M)	1.2E-07	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	1.7E+05	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.0E-02	无	无	无	无	无	无
FcγRIIIA(V)	KD (M)	6.0E-08	无	5.5E-07	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	4.5E+05	无	1.7E+05	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	9.2E-02	无	无	无	无
FcγRIIIB	KD (M)	1.3E-07	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	2.1E+05	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	无	无	无	无
FcRn	KD (M)	1.6E-08	1.0E-08	1.8E-08	1.9E-08	9.8E-09	1.10E-08	1.9E-08
	kon (1/Ms)	4.8E+05	9.9E+05	6.4E+05	6.9E+05	1.4E+06	5.10E+05	5.1E+05
	kdis (1/s)	8.0E-03	9.9E-03	1.2E-02	1.3E-02	1.3E-02	5.50E-03	9.8E-03

[0287] 本研究中测试的某些IgG突变体(例如G4m2)显示出与FcγRIIB(CD32B)有选择性结合活性并且还维持与FcRn的结合活性,这在体内对IgG分子的半衰期很重要。如G1m2、G2m1或G4m20等其它突变体丧失了与所有FcγR的结合。

[0288] 实例2. 另外的IgG1、IgG2和IgG4突变体和与各种Fc受体的结合活性

[0289] 将本文所公开的人Fc受体G1m5、G1m7、G1m8、G1m9、G2m5、G2m7、G2m8、G2m9、G4m5、G4m7、G4m8和G4m9与抗CD137抗体的VH片段和对应的IgG1、IgG2和IgG4 CH1片段连接,以产生全长IgG重链。参见上文的实例1。将这些突变IgG重链克隆、与抗CD137抗体的轻链共表达(参见上文的实例1)并使用标准分子生物学和抗体方案进行纯化。结果显示在下表7-9中。

[0290] 表7. IgG1突变体的FcR结合活性

[0291]

		IgG1	IgG2	IgG4	G1m5	G1m7	G1m8	G1m9	G1mAA
FcγRI	KD (M)	5.6E-9	无	4.8E-09	1.6E-09	2.5E-09	2.5E-09	3.1E-09	2.35E-07
	kon (1/Ms)	2.2E+05	无	3.6E+05	3.0E+05	6.3E+05	6.3E+05	5.1E+05	1.44E+05
	kdis (1/s)	1.2E-03	无	1.7E-03	4.7E-04	1.6E-03	1.6E-03	1.6E-03	3.37E-02
FcγRIIA	KD (M)	5.6E-08	8.9E-08	4.0E-07	6.7E-07	2.9E-07	2.7E-07	6.8E-07	8.00E-07
	kon (1/Ms)	5.7E+05	4.4E+05	1.4E+05	3.4E+05	3.8E+05	6.1E+05	1.8E+05	3.10E+05
	kdis (1/s)	3.2E-02	3.9E-02	5.5E-02	2.3E-01	1.1E-01	1.7E-01	1.3E-01	2.47E-01
FcγRIIB	KD (M)	1.3E-07	无	4.0E-07	6.4E-07	1.1E-07	4.2E-07	2.5E-08	6.56E-07
	kon (1/Ms)	1.2E+05	无	1.4E+05	2.8E+05	2.8E+05	2.7E+05	2.0E+05	2.38E+05
	kdis (1/s)	1.6E-02	无	5.0E-02	1.8E-01	3.2E-02	1.1E-01	5.1E-03	1.56E-01
FcγRIIIA(F)	KD (M)	1.2E-07	无	无	无	1.4E-07	2.6E-07	1.8E-07	1.50E-06
	kon (1/Ms)	1.7E+05	无	无	无	3.5E+05	2.2E+05	5.2E+05	1.16E+05
	kdis (1/s)	2.0E-02	无	无	无	5.0E-02	5.7E-02	9.1E-02	1.75E-01
FcγRIIIA(V)	KD (M)	6.0E-08	无	5.5E-07	2.9E-07	8.7E-08	2.3E-07	8.6E-08	4.56E-07
	kon (1/Ms)	4.5E+05	无	1.7E+05	2.5E+05	4.4E+05	3.2E+05	1.2E+06	9.23E+04
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	9.2E-02	7.3E-02	3.9E-02	7.4E-02	1.0E-01	4.20E-02
FcγRIIIB	KD (M)	1.3E-07	无	无	无	无	无	无	5.56E-07
	kon (1/Ms)	2.1E+05	无	无	无	无	无	无	2.58E+05
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	无	无	无	无	1.44E-01
FcRn	KD (M)	1.6E-08	1.0E-08	1.8E-08	2.2E-08	1.5E-08	1.65E-08	1.91E-08	1.88E-08
	kon (1/Ms)	4.8E+05	9.9E+05	6.4E+05	3.5E+05	6.7E+05	6.73E+05	6.07E+05	8.03E+05
	kdis (1/s)	8.0E-03	9.9E-03	1.2E-02	7.7E-03	1.0E-02	1.11E-02	1.16E-02	1.50E-02

[0292] 表8. IgG2突变体的FcR结合活性

[0293]

		IgG1	IgG2	IgG4	G2m5	G2m7	G2m8	G2m9
FcγRI	KD (M)	5.6E-9	无	4.8E-09	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	2.2E+05	无	3.6E+05	无	无	无	无
	kdis (1/s)	1.2E-03	无	1.7E-03	无	无	无	无

[0294]

FcγRIIA	KD (M)	5.6E-08	8.9E-08	4.0E-07	2.30E-07	1.20E-07	9.30E-08	2.80E-07
	kon (1/Ms)	5.7E+05	4.4E+05	1.4E+05	6.00E+05	2.30E+05	9.90E+05	1.10E+05
	kdis (1/s)	3.2E-02	3.9E-02	5.5E-02	1.40E-01	2.80E-02	9.20E-02	3.00E-02
FcγRIIB	KD (M)	1.3E-07	无	4.0E-07	3.10E-07	1.70E-07	5.00E-07	5.20E-08
	kon (1/Ms)	1.2E+05	无	1.4E+05	3.90E+05	3.10E+05	5.10E+05	9.70E+04
	kdis (1/s)	1.6E-02	无	5.0E-02	1.20E-01	5.20E-02	2.60E-01	5.00E-03
FcγRIIIA(F)	KD (M)	1.2E-07	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	1.7E+05	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.0E-02	无	无	无	无	无	无
FcγRIIIA(V)	KD (M)	6.0E-08	无	5.5E-07	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	4.5E+05	无	1.7E+05	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	9.2E-02	无	无	无	无
FcγRIIIB	KD (M)	1.3E-07	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	2.1E+05	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	无	无	无	无
FcRn	KD (M)	1.6E-08	1.0E-08	1.8E-08	1.40E-08	5.70E-09	6.30E-09	2.20E-08
	kon (1/Ms)	4.8E+05	9.9E+05	6.4E+05	8.00E+05	9.10E+05	8.50E+05	2.70E+05
	kdis (1/s)	8.0E-03	9.9E-03	1.2E-02	1.10E-02	5.20E-03	5.30E-03	5.80E-03

[0295]

表9. IgG4突变体的FcR结合活性

[0296]

		IgG1	IgG2	IgG4	G4m5	G4m7	G4m8	G4m9	G4m30	G4PE
FcγRI	KD (M)	5.6E-9	无	4.8E-09	未检测到 (N.D.)	2.10E-09	3.80E-09	1.70E-08	5.28E-07	6.05E-07
	kon (1/Ms)	2.2E+05	无	3.6E+05	未检测到	5.40E+05	7.20E+05	4.40E+05	3.65E+05	1.02E+05
	kdis (1/s)	1.2E-03	无	1.7E-03	未检测到	1.10E-03	2.80E-03	7.40E-03	1.93E-01	6.17E-02
FcγRIIA	KD (M)	5.6E-08	8.9E-08	4.0E-07	未检测到	2.10E-07	2.60E-07	无	9.77E-07	5.45E-08
	kon (1/Ms)	5.7E+05	4.4E+05	1.4E+05	未检测到	1.60E+05	3.90E+05	无	2.40E+05	4.69E+05
	kdis (1/s)	3.2E-02	3.9E-02	5.5E-02	未检测到	3.40E-02	1.00E-01	无	2.34E-01	2.56E-02
FcγRIIB	KD (M)	1.3E-07	无	4.0E-07	未检测到	4.50E-08	8.90E-08	1.40E-07	2.22E-06	3.07E-08
	kon (1/Ms)	1.2E+05	无	1.4E+05	未检测到	4.40E+05	5.30E+05	9.40E+04	5.36E+04	4.01E+05
	kdis (1/s)	1.6E-02	无	5.0E-02	未检测到	2.00E-02	4.80E-02	1.30E-02	1.18E-01	1.23E-02
FcγRIIIA(F)	KD (M)	1.2E-07	无	无	未检测到	无	无	无	2.84E-07	1.45E-07
	kon (1/Ms)	1.7E+05	无	无	未检测到	无	无	无	1.06E+06	4.68E+05
	kdis (1/s)	2.0E-02	无	无	未检测到	无	无	无	3.03E-01	6.78E-02
FcγRIIIA(V)	KD (M)	6.0E-08	无	5.5E-07	未检测到	无	无	无	2.17E-07	2.02E-07
	kon (1/Ms)	4.5E+05	无	1.7E+05	未检测到	无	无	无	1.42E+06	2.96E+05
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	9.2E-02	未检测到	无	无	无	3.09E-01	5.96E-02

[0297]

FcγRIIIB	KD (M)	1.3E-07	无	无	未检测到	无	无	无	2.16E-07	1.32E-07
	kon (1/Ms)	2.1E+05	无	无	未检测到	无	无	无	1.37E+06	4.37E+05
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	未检测到	无	无	无	2.97E-01	5.79E-02
FcRn	KD (M)	1.6E-08	1.0E-08	1.8E-08	未检测到	2.30E-08	2.00E-08	7.50E-08	7.61E-09	2.19E-08
	kon (1/Ms)	4.8E+05	9.9E+05	6.4E+05	未检测到	5.20E+05	6.10E+05	2.30E+05	1.75E+06	6.98E+05
	kdis (1/s)	8.0E-03	9.9E-03	1.2E-02	未检测到	1.20E-02	1.20E-02	1.70E-02	1.33E-02	1.52E-02

[0298]

突变体

实例3. 具有用于增强与Fc γ RIIB (CD32B) 的选择性结合的组合突变的示例性IgG

[0299] 将本文所公开的人Fc变体G1m15、G1m17、G1m18、G1m19、G2m25、G2m27、G2m28、G4m15、G4m17、G4m18和G4m19、G4m25、G4m27、G4m28和G4m29与抗CD137抗体的VH片段和对应的IgG1、IgG2和IgG4 CH1片段连接,以产生全长IgG重链。参见上文的实例1。这些Fc突变体含有铰链结构域中的一个或多个突变与CH2和/或CH3结构域中的一个或多个突变的组合。将这些突变IgG重链克隆、与抗CD137抗体的轻链共表达(参见上文的实例1)并使用标准分子生物学和抗体方案进行纯化。结果显示在下表10-12中。

[0300] 实例4. 确定人IgG突变体与细胞Fc γ R的结合活性

[0301] 为了确定人IgG突变体与细胞Fc受体的结合活性,使用本领域已知的慢病毒递送系统将CHO细胞基因工程化,以表达人Fc γ R(Fc γ RI、Fc γ RIIA(H131)、Fc γ RIIA(R131)、Fc γ RIIB、Fc γ RIIC和Fc γ RIII)。

[0302] 按照本文的公开内容来设计和构建人IgG Fc突变体,所述人IgG Fc突变体包含G1m-2、G1m-4、G1mAA、G1mAG、G2m-1、G2m-4、G2m15、G2m17、G2m17、G2m18、G2m19、G2m20、G2m27、G2m28、G4m-1、G4m-2、G430和G4PE(上文所提供的氨基酸序列)。如所指示的,这些IgG突变体在上铰链结构域或下铰链结构域中含有突变。

[0303] 关于IgG突变体与不同Fc γ R的结合的FACS分析,使用胰蛋白酶-EDTA收获过表达CHO细胞的Fc γ R,并将其悬浮在冷染色缓冲液(PBS中3%BSA)中。向细胞中加入在染色缓冲液中稀释的测试IgG突变体。将混合物在4 $^{\circ}$ C下培育2小时,并且然后用冷染色缓冲液洗涤两次并重悬于带PE标记的抗人IgG中,之后在4 $^{\circ}$ C下培育2小时。将混合物用染色缓冲液洗涤两次并重悬于PBS中2%PFA中,以进行FACS。

[0304] 表10. 人IgG1突变体的FcR结合活性

[0305]

		IgG1	G1m15	G1m17	G1m18	G1m19	G1m25	G1m27	G1m28	G1m29
Fc γ RI	KD (M)	5.6E-9	1.2E-07	8.8E-08	2.6E-07	1.2E-07	无	无	2.4E-07	3.7E-08
	kon (1/Ms)	2.2E+05	5.0E+05	4.6E+05	8.3E+05	7.1E+05	无	无	6.4E+05	2.6E+05
	kdis (1/s)	1.2E-03	6.0E-02	4.1E-02	2.1E-01	8.6E-02	无	无	1.6E-01	9.8E-03
Fc γ RIIA	KD (M)	5.6E-08	4.8E-07	2.5E-07	1.4E-07	8.1E-08	无	无	无	5.3E-07
	kon (1/Ms)	5.7E+05	2.3E+05	2.4E+05	2.0E+05	2.4E+05	无	无	无	2.6E+05
	kdis (1/s)	3.2E-02	1.1E-01	5.9E-02	2.9E-02	1.9E-02	无	无	无	1.4E-01
Fc γ RIIB	KD (M)	1.3E-07	7.0E-07	1.8E-07	6.7E-07	1.1E-07	无	4.1E-07	4.1E-07	4.6E-08
	kon (1/Ms)	1.2E+05	5.4E+05	2.4E+05	5.8E+05	2.6E+05	无	2.6E+05	4.8E+05	2.5E+05
	kdis (1/s)	1.6E-02	3.8E-01	4.3E-02	3.9E-01	2.8E-02	无	1.0E-01	2.0E-01	1.1E-02
Fc γ RIIA(F)	KD (M)	1.2E-07	无	无	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	1.7E+05	无	无	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.0E-02	无	无	无	无	无	无	无	无
Fc γ RIIA(V)	KD (M)	6.0E-08	无	无	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	4.5E+05	无	无	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	无	无	无	无	无	无
Fc γ RIIB	KD (M)	1.3E-07	无	无	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	2.1E+05	无	无	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	2.7E-02	无	无	无	无	无	无	无	无
FcRn	KD (M)	1.6E-08	2.1E-08	1.07E-08	1.28E-08	1.34E-08	1.5E-08	1.6E-08	1.7E-08	1.7E-08
	kon (1/Ms)	4.8E+05	6.0E+05	7.15E+05	6.30E+05	7.70E+05	6.2E+05	6.5E+05	6.5E+05	7.6E+05
	kdis (1/s)	8.0E-03	1.3E-02	7.64E-03	8.03E-03	1.03E-02	9.3E-03	1.0E-02	1.1E-02	1.3E-02

[0306] 表11. 人IgG2突变体的FcR结合活性

		IgG2	G2m17	G2m19	G2m20	G2m28
FcyRI	KD (M)	无	2.53E-07	无	无	6.61E-08
	kon (1/Ms)	无	1.09E+06	无	无	1.49E+06
	kdis (1/s)	无	2.77E-01	无	无	9.80E-02
FcyRIIA	KD (M)	8.9E-08	4.22E-07	3.36E-07	8.29E-07	1.91E-07
	kon (1/Ms)	4.4E+05	6.48E+05	2.49E+05	1.99E+04	4.70E+05
	kdis (1/s)	3.9E-02	2.74E-01	8.36E-02	1.65E-02	8.98E-02
FcyRIIB	KD (M)	无	2.36E-07	2.40E-07	5.17E-07	2.56E-07
	kon (1/Ms)	无	3.61E+05	1.62E+05	1.76E+05	1.81E+05

[0307]

	kdis (1/s)	无	8.48E-02	3.87E-02	9.15E-02	4.64E-02
FcyRIIIA(F)	KD (M)	无	1.68E-07	无	9.17E-07	5.27E-07
	kon (1/Ms)	无	1.56E+06	无	1.43E+04	4.87E+05
	kdis (1/s)	无	2.62E-01	无	1.30E-02	2.57E-01
FcyRIIIA(V)	KD (M)	无	1.53E-07	无	1.26E-06	无
	kon (1/Ms)	无	1.34E+06	无	1.18E+04	无
	kdis (1/s)	无	2.05E-01	无	1.49E-02	无
FcyRIIIB	KD (M)	无	1.17E-07	无	无	无
	kon (1/Ms)	无	1.74E+06	无	无	无
	kdis (1/s)	无	2.04E-01	无	无	无
FcRn	KD (M)	1.0E-08	7.46E-09	3.54E-08	5.76E-08	2.64E-08
	kon (1/Ms)	19.9+E05	1.87E+06	2.65E+05	2.12E+05	7.37E+05
	kdis (1/s)	9.9E+03	1.39E-02	9.41E-03	1.22E-02	1.95E-02

[0308]

[0309] 表12. 人IgG4突变体的FcR结合活性

		IgG4	G4m15	G4m17	G4m18	G4m19	G4m25	G4m27	G4m28	G4m29
FcγRI	KD (M)	4.8E-09	未检测到	无	低	低	4.6E-08	6.6E-08	5.6E-08	4.4E-08
	kon (1/Ms)	3.6E+05	未检测到	无	低	低	3.8E+05	3.7E+05	4.9E+05	5.2E+05
	kdis (1/s)	1.7E-03	未检测到	无	低	低	1.7E-02	2.5E-02	2.7E-02	2.3E-02
FcγRIIA	KD (M)	4.0E-07	未检测到	6.0E-07	低	低	6.6E-07	低	1.8E-06	2.6E-07
	kon (1/Ms)	1.4E+05	未检测到	4.0E+04	低	低	5.7E+04	低	3.1E+04	1.0E+05
	kdis (1/s)	5.5E-02	未检测到	2.4E-02	低	低	3.8E-02	低	5.5E-02	2.7E-02
FcγRIIB	KD (M)	4.0E-07	未检测到	2.8E-07	无	低	2.4E-07	3.1E-07	1.8E-07	7.8E-08
	kon (1/Ms)	1.4E+05	未检测到	6.8E+04	无	低	1.3E+05	1.3E+05	1.9E+05	1.7E+05
	kdis (1/s)	5.0E-02	未检测到	1.9E-02	无	低	3.0E-02	3.9E-02	3.4E-02	1.3E-02
[0310] FcγRIIIA(F)	KD (M)	无	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	无	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	无	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
FcγRIIIA(V)	KD (M)	5.5E-07	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	1.7E+05	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	9.2E-02	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
FcγRIIIB	KD (M)	无	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
	kon (1/Ms)	无	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
	kdis (1/s)	无	未检测到	无	无	无	无	无	无	无
FcRn	KD (M)	1.8E-08	未检测到	5.2E-08	1.1E-08	1.3E-08	1.9E-08	2.3E-08	2.0E-08	2.3E-08
	kon (1/Ms)	6.4E+05	未检测到	2.1E+05	6.1E+05	6.9E+05	4.8E+05	4.5E+05	5.8E+05	5.6E+05
[0311]	kdis (1/s)	1.2E-02	未检测到	1.1E-02	6.8E-03	9.0E-03	9.0E-03	1.0E-02	1.2E-02	1.3E-02

[0312] 如图1A-1W所示,许多人IgG1、IgG2和IgG4突变体显示出与细胞表面上表达的Fc γ R有结合活性。上表2-4中提供了对突变体相对于野生型对应物的Fc γ 结合活性的变化的定性总结。

[0313] 实例5.能够与细胞Fc γ RIIB结合的人IgG突变体显示出增强的激动剂活性

[0314] 为了验证与细胞Fc γ R2B的结合将会增强IgG突变体的激动剂活性,开发了共培养测定,所述共培养测定涉及表达Fc γ R2B的CHO细胞以及人CD8阳性T细胞。将CHO-Fc γ RIIB细胞以 2×10^4 个/孔铺板在96孔细胞培养板中并且培育过夜。为了分离人CD8阳性T细胞,将来自健康供体的新鲜血液与等体积的DPBS轻轻混合。然后将血液样本置于Ficoll底衬的顶部并且在无制动的情况下在RT下以1000g离心30分钟。将含有PBMC的血沉棕黄层收获到新管中并且用DPBS洗涤。根据试剂盒手册,使用EasySep™人CD8+T细胞分离试剂盒(Stemcell公司,#17953)从PBMC中分离CD8+T细胞。将悬浮于RPMI培养基中的分离的CD8+T细胞加入到具有CHO-Fc γ RIIB细胞的板中。加入抗人CD3抗体OKT3至最终浓度为0.1 μ g/ml,之后加入以期望浓度稀释的测试抗体。将板培养3天,并且然后收获培养物上清液以用于使用人IFN- γ ELISA Ready-SET-GO试剂盒(EBIOSCIENCE公司,#88-7316-88)通过ELISA来测量IFN γ 浓度。

[0315] 如图2A-2C所示,如通过分泌IFN- γ 所证明的,许多被测试的IgG突变体在CHO-Fc γ RIIB存在的情况下刺激人CD8⁺细胞。

[0316] 实例6. IgG同种型在小鼠模型中的体外和体内作用

[0317] 详细检查针对小鼠4-1BB (CD137)的两种不同的抗体LOB12.3和3H3。将这两种抗体克隆并表达为各种小鼠IgG同种型,所述小鼠IgG同种型包含小鼠IgG1和小鼠IgG2a,所述小

鼠IgG1是已知具有减弱的结合FcR的能力的小鼠IgG1 N297A突变体(作为阴性对照物)。

[0318] 在溶液中通过抗体刺激小鼠CD8阳性T细胞。在小鼠CD8 T细胞的典型体外共刺激测定中,抗体LOB12.3如通过干扰素 γ 分泌测量的无法刺激T细胞,而3H3抗体表现出与抗体同种型无关的激动活性,如图3所示。

[0319] 检查体内抗肿瘤活性和肝脏毒性。这两种抗体及其同种型的活性曲线截然不同。在小鼠同源CT26结肠直肠癌模型中,LOB12.3和3H3均显示出稳健的抗肿瘤活性,包含对肿瘤的完全排斥,但是每种抗体的最佳同种型是不同的。图4A-4B。LOB12.3在体外未显示出明显的共刺激活性,但当其处于小鼠IgG1同种型中时在体内是有效的,从而证明Fc γ R2B介导的交联将会产生高效的激动活性。3H3本质上是激动的,并且其活性不依赖于Fc介导的交联。事实上,Fc无效突变体中的3H3是最有效的。

[0320] 意外的观察结果是这些抗体对肝脏毒性的差分作用。LOB12.3和3H3均在诱导肿瘤排斥方面有效,但仅3H3显示出肝脏毒性,如通过经过处理的动物的血清样本中增加的肝酶ALT来确定的(图4B)。

[0321] 这些实验数据首次表明了选择和工程化激动性抗体用于增加共刺激激动剂抗体的治疗指数的潜在用途。

[0322] 实例7. 嵌合抗体的药代动力学研究

[0323] 执行体内研究以对所选嵌合抗体的药代动力学进行研究。经由尾静脉注射向C57BL/6小鼠(6-7周龄,19-20g,雄性)施用在PBS中调配的抗体。剂量为1-3mg/kg(n=4只小鼠每组)。

[0324] 在施用抗体之前收集血液样本,并且施用1小时、2小时、4小时、8小时、1天、2天、3天、5天、8天、11天、15天和21天。在每个时间点提取10 μ L血液并且加入到40 μ L PBS-BSA溶液中。然后将样本充分混合并在4 $^{\circ}$ C下以2000g离心5分钟。收集后立即将上清液放置于干冰上并且在分析之前储存在大约-70 $^{\circ}$ C下。如下文所简要描述的,通过ELISA来确定血液样本中的抗体浓度。

[0325] 将CD137蛋白(人CD137-His标签蛋白(新诺生物技术有限公司(Sino Biological Inc.),目录号#10377-H08H-100)或恒河猴CD137-His(新诺生物技术有限公司,目录号#90305-K08H-100))在PBS中稀释至1 μ g/ml并且用于以50 μ l/孔的浓度涂覆ELISA板(康宁公司(Corning),目录号#9018,高结合)。将板在4 $^{\circ}$ C下培育过夜。然后将板倾析并用PBS-T洗涤,并且加入200 μ l/孔的测定稀释剂(1x PBS/1%BSA/0.05%Tween-20/0.05%proclin 300)。在室温下培育三小时之后,用PBS-T将板洗涤三次。向板中加入适当稀释度的样本和在测定稀释剂中稀释至0 μ g/ml、0.000003 μ g/ml、0.00003 μ g/ml、0.0003 μ g/ml、0.003 μ g/ml、0.03 μ g/ml和0.3 μ g/ml(或大约0nM、0.00002nM、0.0002nM、0.002nM、0.02nM、0.2nM和2nM)的已知浓度的抗体标准物(50 μ l/孔)。将板在37 $^{\circ}$ C下培育一小时,并且然后用PBS-T洗涤三次。向板中加入以1:10,000稀释的抗人IgG-HRP缀合物(Bethyl公司,目录号#A80-319P)(100 μ l/孔)。将板在37 $^{\circ}$ C下培育0.5小时,之后用PBS-T洗涤三次。加入TMB底物溶液(100 μ l/孔)。允许颜色显影8分钟,之后用100 μ l/孔的2N H₂SO₄使其停止。用ELISA读数器确定450nm处的吸光度,并且根据标准曲线剂量反应计算抗体浓度。

[0326] 图5A-5G示出了单次静脉内注射1-3mg/kg之后嵌合抗体的血浆抗体浓度。所检查的这些抗体的药代动力学参数列于下表13中,所述表格表明所检查的突变中的大部分(如

果并非全部的话) 突变未改变正常IgG PK参数。

[0327] 表13. 在小鼠中检查的IgG变体的药代动力学总结

PK 参数	单位	G4	G4m2	G4m7	G1m27	G1m28	G1m29	G4m27	G4m28
CL	毫升/天/ 千克	10.70	8.39	9.62	8.06	10.7	10.30	9.98	8.95
V _{ss}	mL/kg	144	146	130	152	142	142	122	126
V _I	mL/kg	58.9	58.7	53.6	56.8	58.4	63.7	53.3	61.1
$\alpha t_{1/2}$	天	0.1760	0.119	0.161	0.116	0.184	0.2850	0.306	0.295
$\beta t_{1/2}$	天	9.9	12.3	10.2	13.40	9.54	9.9	8.9	10.3

AUC	天* $\mu\text{g}/\text{mL}$	287	359	324	374	282	294	146	164
MRT	天	13.8	17.5	14.4	19.0	13.4	13.8	12.2	14.3

PK 参数	单位	G4m29	G1m2	G4m10	G2m19	G4m1	G1mAA	G2	G2m1
CL	毫升/天/ 千克	10.70	8.58	9.47	7.19	6.24	7.71	6.28	8.41
V _{ss}	mL/kg	147	173	116	127	91	125	118	122
V _I	mL/kg	66.1		56.6	49.7	39.2	52.6	49.2	53.4
$\alpha t_{1/2}$	天	0.256		0.151	0.182	0.099	0.0919	0.108	0.123
$\beta t_{1/2}$	天	9.99	14.8	8.9	13.1	10.40	11.5	13.7	10.3
AUC	天* $\mu\text{g}/\text{mL}$	142	365.0	158	431	487	394	497	374
MRT	天	13.9	21	12.7	18.5	14.7	16.4	19.6	14.6

[0331] 其它实施例

[0332] 项目1. 一种蛋白质, 其包括变体Fc区, 其中所述变体Fc区与野生型亲本Fc区相比包括位置218-329中的任何位置处的突变, 并且其中编号是根据EU索引。

[0333] 项目2. 根据项目1所述的蛋白质, 其中所述突变位于位置218-328中的任何位置处。

[0334] 项目3. 根据项目1或项目2所述的蛋白质, 其中所述突变是氨基酸残基取代、插入、缺失或其组合。

[0335] 项目4. 根据项目1所述的蛋白质, 其中所述突变包括以下中的一种或多种:

[0336] (a) 位置219-225中的一个或多个位置处的突变;

[0337] (b) 介于位置218与位置219之间或位置236处的插入;

[0338] (c) 233-235中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代;

[0339] (d) 位置220-223中的任何位置处的插入;

[0340] (e) 位置236-238中的一个或多个位置处的缺失; 以及

[0341] (f) 位置267、273、328和329中的一个或多个位置处的氨基酸取代。

[0342] 项目5. 根据项目4所述的蛋白质, 其中 (a) 的所述突变包括插入、缺失、氨基酸残基取代或其组合。

[0343] 项目6. 根据项目1到3中任一项所述的蛋白质, 其中所述突变包括 (i) 位置234-238中的一个或多个位置处的突变和 (ii) 位置267、273、328和329中的一个或多个位置处的突变。

[0344] 项目7. 根据项目4所述的蛋白质, 其中 (i) 是缺失, 并且 (ii) 是氨基酸残基取代。

[0345] 项目8. 根据项目7所述的蛋白质, 其中 (i) 包括位置236-238中的一个或多个位置的缺失。

[0346] 项目9.根据项目7或项目8所述的蛋白质,其中(ii)包括氨基酸残基取代S267E、V273E、L328F、P329G或其组合。

[0347] 项目10.根据项目1到9中任一项所述的蛋白质,其中所述亲本Fc区属于IgG1分子。

[0348] 项目11.根据项目10所述的蛋白质,其中所述突变包括以下中的一种或多种:

[0349] (a) 介于位置228与位置229之间的插入;

[0350] (b) 位置220-225中的一个或多个位置处的突变;

[0351] (c) 位置234和235处的氨基酸残基取代;

[0352] (d) 位置236-238中的一个或多个位置处的缺失;以及

[0353] (e) 一个或多个位置267、273、328和329处的氨基酸取代。

[0354] 项目12.根据项目11所述的蛋白质,其中所述突变包括(i)位置236-238中的一个或多个位置处的缺失。

[0355] 项目13.根据项目12所述的蛋白质,其中所述突变进一步包括(ii)位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代。

[0356] 项目14.根据项目13所述的蛋白质,其中所述氨基酸残基取代是S267E。

[0357] 项目15.根据项目13所述的蛋白质,其中所述变体Fc区选自自由以下组成的组:G1m1、G1m2、G1m-2、G1m-4、G1m5、G1m7、G1m8、G1m9、G1m15、G1m17、G1m18、G1m19、G1m25、G1m27、G1m28、G1m29、G1mAA和G1mAG。

[0358] 项目16.根据项目1到9中任一项所述的蛋白质,其中所述亲本Fc区属于IgG2分子。

[0359] 项目17.根据项目16所述的蛋白质,其中所述突变包括以下中的一种:

[0360] (a) 219-225中的一个或多个位置处的突变;

[0361] (b) 位置233-235中的一个或多个位置处的氨基酸取代;

[0362] (c) 介于位置218与219之间或位置236处的插入;

[0363] (d) 位置237和238中的一个或多个位置处的缺失;以及

[0364] (e) 位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代。

[0365] 项目18.根据项目14或项目15所述的蛋白质,其中所述突变包括(i)位置237和238中的一个或多个位置处的缺失。

[0366] 项目19.根据项目18所述的蛋白质,其中所述突变进一步包括(ii)位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代。

[0367] 项目20.根据项目19所述的蛋白质,其中所述氨基酸残基取代是S267E、L328F或其组合。

[0368] 项目21.根据项目19所述的蛋白质,其中所述变体Fc区选自自由以下组成的组:G2m1、G2m-1、G2m2、G2m-4、G2m5、G2m7、G2m8、G2m9、G2m10、G2m15、G2m17、G2m18、G2m19、G2m20、G2m27、G2m27和G2m28。

[0369] 项目22.根据项目1到9中任一项所述的蛋白质,其中所述亲本Fc属于IgG4分子。

[0370] 项目23.根据项目22所述的蛋白质,其中所述突变包括S228P氨基酸残基取代和以下中的一种或多种:

[0371] (a) 位置219-225中的一个或多个位置处的突变;

[0372] (b) 一个或多个位置234和235处的氨基酸残基取代;

[0373] (c) 位置236-238中的一个或多个位置处的缺失;以及

- [0374] (d) 位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代。
- [0375] 项目24. 根据项目23所述的蛋白质, 其中所述突变包括(i) 所述S228P氨基酸残基取代和(ii) 236-238中的一个或多个位置处的缺失。
- [0376] 项目25. 根据项目24所述的蛋白质, 其中所述突变进一步包括(iii) 位置267、273和328中的一个或多个位置处的氨基酸残基取代。
- [0377] 项目26. 根据项目25所述的蛋白质, 其中所述氨基酸残基取代属于L328F。
- [0378] 项目27. 根据项目24所述的蛋白质, 其中所述变体Fc区选自自由以下组成的组: G4m1、G4m-1、G4m2、G4m-2、G4m3、G4m4、G4m5、G4m7、G4m8、G4m9、G4m10、G4m17、G4m18、G4m19、G4m20、G4m25、G4m27、G4m28、G4m29、G4m30和G4mPE。
- [0379] 项目28. 根据项目1到27中任一项所述的蛋白质, 其中与所述亲本Fc区相比, 所述变体Fc区表现出增强的与Fc γ RIIB结合亲和力。
- [0380] 项目29. 根据项目1到28中任一项所述的蛋白质, 其中与所述亲本Fc区相比, 所述变体Fc区表现出增强的与Fc γ RIIB选择性。
- [0381] 项目30. 根据项目1到29中任一项所述的蛋白质, 其中所述变体Fc区表现出与任何Fc γ R有低结合活性或无结合活性。
- [0382] 项目31. 根据项目1到30中任一项所述的蛋白质, 其中所述变体Fc区结合FcRn。
- [0383] 项目32. 根据项目1到31中任一项所述的蛋白质, 其中所述蛋白质是抗体。
- [0384] 项目33. 一种蛋白质, 其包括IgG2分子或IgG4分子的变体Fc区, 其中所述变体Fc区与野生型亲本IgG2或IgG4 Fc区相比包括位置267、位置273、位置328或其组合处的突变, 并且其中编号是根据EU索引。
- [0385] 项目34. 根据项目33所述的蛋白质, 其中所述IgG2分子或所述IgG4分子是人IgG2分子或人IgG4分子。
- [0386] 项目35. 一种药物组合物, 其包括根据项目1到34中任一项所述的蛋白质以及药学上可接受的载剂。
- [0387] 项目36. 一种治疗剂在制备用于选择性地激活受试者中的免疫应答的药物中的用途, 其中所述治疗剂包括结合免疫细胞受体的第一部分和结合Fc γ RIIB的第二部分。
- [0388] 项目37. 根据项目36所述的用途, 其中所述免疫细胞受体是肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)的成员。
- [0389] 项目38. 根据项目37所述的用途, 其中TNFRSF的所述成员选自自由以下组成的组: FAS、TNFRSF12A、4-1BB/CD137、TNFRSF13B、TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、LT β R、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELT/TNFRSF19L、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TL1A/TNFRSF15、TNFRSF17、TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TNFRSF11B、NGFR、EDA2R和TNFRSF1B。
- [0390] 项目39. 根据项目36到38中任一项所述的用途, 其中所述治疗剂是抗体。
- [0391] 项目40. 根据项目39所述的用途, 其中所述抗体是激动剂抗体。
- [0392] 项目41. 根据项目39或项目40所述的用途, 其中所述抗体是IgG1分子、IgG2分子或IgG4分子。
- [0393] 项目42. 根据项目36到41中任一项所述的用途, 其中所述治疗剂选择性地结合Fc

γ RIIB。

[0394] 项目43.根据项目36到42中任一项所述的用途,其中所述治疗剂含有变体Fc区,所述变体Fc区与野生型对应物相比具有增强的与Fc γ RIIB结合亲和力和/或增强的结合选择性。

[0395] 项目44.根据项目43所述的用途,其中所述变体Fc区选择性地结合人Fc γ RIIB。

[0396] 项目45.根据项目36到44中任一项所述的用途,其中所述治疗剂是双特异性抗体,所述双特异性抗体包括对所述免疫细胞受体具有特异性的第一抗原结合片段和对Fc γ RIIB具有特异性的第二抗原结合片段。

[0397] 项目46.根据项目36到45中任一项所述的用途,其中所述受体是患有或被怀疑患有癌症的人类患者。

[0398] 项目47.根据项目46所述的用途,其中所述癌症选自由以下组成的组:肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、肉瘤、骨癌、淋巴瘤和血液癌。

[0399] 项目48.一种根据项目35所述的药物组合物在制备用于选择性地激活受试者中的免疫应答药物中的用途。

[0400] 本说明书中公开的所有特征可以以任何组合来组合。本说明书中公开的每个特征可以被用于相同、同等或类似目的的替代性特征替换掉。因此,除非另外明确说明,否则所公开的每个特征仅仅是通用系列的同等或类似特征的实例。

[0401] 通过以上描述,本领域技术人员可以很容易地确定本发明的实质特性,并且在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明进行各种改变和修改,以使其适于各种用途和条件。因此,其它实施例也在权利要求书范围内。

[0001] 序列表

[0002] <110> 礼进生物医药科技(上海)有限公司

[0003] 礼进生物医药科技(苏州)有限公司

[0004] <120> 用于增强肿瘤微环境中免疫应答的治疗剂和方法

[0005] <130> L0839.70001W000

[0006] <140> PCT/US2018/024872

[0007] <141> 2018-03-28

[0008] <150> US 62/477,661

[0009] <151> 2017-03-28

[0010] <160> 128

[0011] <170> PatentIn版本3.5

[0012] <210> 1

[0013] <211> 237

[0014] <212> PRT

[0015] <213> 智人

[0016] <400> 1

[0017] Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

[0018] 1 5 10 15

[0019] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

[0020] 20 25 30

[0021] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

[0022] 35 40 45

[0023] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

[0024] 50 55 60

[0025] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

[0026] 65 70 75 80

[0027] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

[0028] 85 90 95

[0029] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

[0030] 100 105 110

[0031] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

[0032] 115 120 125

[0033] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

[0034] 130 135 140

[0035] Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

[0036] 145 150 155 160

[0037] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

[0038] 165 170 175

[0039]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[0040]	180 185 190
[0041]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[0042]	195 200 205
[0043]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[0044]	210 215 220
[0045]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0046]	225 230 235
[0047]	<210> 2
[0048]	<211> 233
[0049]	<212> PRT
[0050]	<213> 智人
[0051]	<400> 2
[0052]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[0053]	1 5 10 15
[0054]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[0055]	20 25 30
[0056]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[0057]	35 40 45
[0058]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[0059]	50 55 60
[0060]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[0061]	65 70 75 80
[0062]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[0063]	85 90 95
[0064]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[0065]	100 105 110
[0066]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[0067]	115 120 125
[0068]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[0069]	130 135 140
[0070]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[0071]	145 150 155 160
[0072]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[0073]	165 170 175
[0074]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0075]	180 185 190
[0076]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[0077]	195 200 205

[0078]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[0079]	210 215 220
[0080]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0081]	225 230
[0082]	<210> 3
[0083]	<211> 234
[0084]	<212> PRT
[0085]	<213> 智人
[0086]	<400> 3
[0087]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys
[0088]	1 5 10 15
[0089]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[0090]	20 25 30
[0091]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[0092]	35 40 45
[0093]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[0094]	50 55 60
[0095]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[0096]	65 70 75 80
[0097]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0098]	85 90 95
[0099]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0100]	100 105 110
[0101]	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0102]	115 120 125
[0103]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
[0104]	130 135 140
[0105]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0106]	145 150 155 160
[0107]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[0108]	165 170 175
[0109]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0110]	180 185 190
[0111]	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
[0112]	195 200 205
[0113]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[0114]	210 215 220
[0115]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[0116]	225 230

[0117]	<210>	4
[0118]	<211>	234
[0119]	<212>	PRT
[0120]	<213>	人工序列
[0121]	<220>	
[0122]	<223>	合成多肽
[0123]	<400>	4
[0124]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
[0125]	1	5 10 15
[0126]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[0127]		20 25 30
[0128]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[0129]		35 40 45
[0130]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	
[0131]		50 55 60
[0132]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[0133]		65 70 75 80
[0134]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
[0135]		85 90 95
[0136]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[0137]		100 105 110
[0138]	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[0139]		115 120 125
[0140]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
[0141]		130 135 140
[0142]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[0143]		145 150 155 160
[0144]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[0145]		165 170 175
[0146]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
[0147]		180 185 190
[0148]	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	
[0149]		195 200 205
[0150]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
[0151]		210 215 220
[0152]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
[0153]		225 230
[0154]	<210>	5
[0155]	<211>	234

[0156] <212> PRT
 [0157] <213> 人工序列
 [0158] <220>
 [0159] <223> 合成多肽
 [0160] <400> 5
 [0161] Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 [0162] 1 5 10 15
 [0163] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 [0164] 20 25 30
 [0165] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 [0166] 35 40 45
 [0167] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 [0168] 50 55 60
 [0169] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 [0170] 65 70 75 80
 [0171] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 [0172] 85 90 95
 [0173] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 [0174] 100 105 110
 [0175] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 [0176] 115 120 125
 [0177] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 [0178] 130 135 140
 [0179] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 [0180] 145 150 155 160
 [0181] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 [0182] 165 170 175
 [0183] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 [0184] 180 185 190
 [0185] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 [0186] 195 200 205
 [0187] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 [0188] 210 215 220
 [0189] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 [0190] 225 230
 [0191] <210> 6
 [0192] <211> 236
 [0193] <212> PRT
 [0194] <213> 人工序列

[0234] <400> 7
 [0235] Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 [0236] 1 5 10 15
 [0237] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 [0238] 20 25 30
 [0239] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 [0240] 35 40 45
 [0241] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 [0242] 50 55 60
 [0243] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 [0244] 65 70 75 80
 [0245] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 [0246] 85 90 95
 [0247] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 [0248] 100 105 110
 [0249] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 [0250] 115 120 125
 [0251] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 [0252] 130 135 140
 [0253] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 [0254] 145 150 155 160
 [0255] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 [0256] 165 170 175
 [0257] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 [0258] 180 185 190
 [0259] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 [0260] 195 200 205
 [0261] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 [0262] 210 215 220
 [0263] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 [0264] 225 230
 [0265] <210> 8
 [0266] <211> 233
 [0267] <212> PRT
 [0268] <213> 人工序列
 [0269] <220>
 [0270] <223> 合成多肽
 [0271] <400> 8
 [0272] Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

[0273]	1	5	10	15
[0274]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
[0275]		20	25	30
[0276]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
[0277]		35	40	45
[0278]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
[0279]		50	55	60
[0280]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
[0281]		65	70	75
[0282]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
[0283]		85	90	95
[0284]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
[0285]		100	105	110
[0286]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
[0287]		115	120	125
[0288]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
[0289]		130	135	140
[0290]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
[0291]		145	150	155
[0292]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
[0293]		165	170	175
[0294]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
[0295]		180	185	190
[0296]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
[0297]		195	200	205
[0298]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
[0299]		210	215	220
[0300]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[0301]		225	230	
[0302]	<210> 9			
[0303]	<211> 237			
[0304]	<212> PRT			
[0305]	<213> 人工序列			
[0306]	<220>			
[0307]	<223> 合成多肽			
[0308]	<400> 9			
[0309]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
[0310]		1	5	10
[0311]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			

[0312]		20		25		30												
[0313]	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu		
[0314]			35						40				45					
[0315]	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Glu	Lys		
[0316]			50						55				60					
[0317]	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys		
[0318]			65						70				75					80
[0319]	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu		
[0320]									85				90					95
[0321]	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys		
[0322]									100				105					110
[0323]	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
[0324]									115				120					125
[0325]	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser		
[0326]									130				135					140
[0327]	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys		
[0328]									145				150					155
[0329]	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln		
[0330]									165				170					175
[0331]	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly		
[0332]									180				185					190
[0333]	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln		
[0334]									195				200					205
[0335]	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn		
[0336]									210				215					220
[0337]	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
[0338]									225				230					235
[0339]	<210>	10																
[0340]	<211>	237																
[0341]	<212>	PRT																
[0342]	<213>	人工序列																
[0343]	<220>																	
[0344]	<223>	合成多肽																
[0345]	<400>	10																
[0346]	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys		
[0347]									1				5					10
[0348]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu		
[0349]													20					25
[0350]	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu		

[0351]	35	40	45
[0352]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
[0353]	50	55	60
[0354]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[0355]	65	70	75
[0356]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
[0357]	85	90	95
[0358]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
[0359]	100	105	110
[0360]	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
[0361]	115	120	125
[0362]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[0363]	130	135	140
[0364]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[0365]	145	150	155
[0366]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[0367]	165	170	175
[0368]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
[0369]	180	185	190
[0370]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[0371]	195	200	205
[0372]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
[0373]	210	215	220
[0374]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0375]	225	230	235
[0376]	<210> 11		
[0377]	<211> 237		
[0378]	<212> PRT		
[0379]	<213> 人工序列		
[0380]	<220>		
[0381]	<223> 合成多肽		
[0382]	<400> 11		
[0383]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
[0384]	1	5	10
[0385]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
[0386]	20	25	30
[0387]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
[0388]	35	40	45
[0389]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		

[0390]	50	55	60
[0391]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[0392]	65	70	75 80
[0393]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
[0394]	85	90	95
[0395]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
[0396]	100	105	110
[0397]	Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
[0398]	115	120	125
[0399]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[0400]	130	135	140
[0401]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[0402]	145	150	155 160
[0403]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[0404]	165	170	175
[0405]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
[0406]	180	185	190
[0407]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[0408]	195	200	205
[0409]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
[0410]	210	215	220
[0411]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0412]	225	230	235
[0413]	<210> 12		
[0414]	<211> 237		
[0415]	<212> PRT		
[0416]	<213> 人工序列		
[0417]	<220>		
[0418]	<223> 合成多肽		
[0419]	<400> 12		
[0420]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
[0421]	1	5	10 15
[0422]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
[0423]	20	25	30
[0424]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
[0425]	35	40	45
[0426]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
[0427]	50	55	60
[0428]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		

[0429]	65	70	75	80
[0430]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
[0431]		85	90	95
[0432]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
[0433]		100	105	110
[0434]	Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
[0435]		115	120	125
[0436]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
[0437]		130	135	140
[0438]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
[0439]		145	150	155
[0440]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
[0441]		165	170	175
[0442]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
[0443]		180	185	190
[0444]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
[0445]		195	200	205
[0446]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
[0447]		210	215	220
[0448]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[0449]		225	230	235
[0450]	<210> 13			
[0451]	<211> 234			
[0452]	<212> PRT			
[0453]	<213> 人工序列			
[0454]	<220>			
[0455]	<223> 合成多肽			
[0456]	<400> 13			
[0457]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
[0458]		1	5	10
[0459]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[0460]		20	25	30
[0461]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[0462]		35	40	45
[0463]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Lys Phe Asn Trp			
[0464]		50	55	60
[0465]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[0466]		65	70	75
[0467]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			

[0468]		85		90		95													
[0469]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn			
[0470]					100														
[0471]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly			
[0472]					115														
[0473]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu			
[0474]					130														
[0475]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr			
[0476]					145														
[0477]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn			
[0478]					165														
[0479]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe			
[0480]					180														
[0481]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn			
[0482]					195														
[0483]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr			
[0484]					210														
[0485]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[0486]					225														
[0487]	<210>	14																	
[0488]	<211>	234																	
[0489]	<212>	PRT																	
[0490]	<213>	人工序列																	
[0491]	<220>																		
[0492]	<223>	合成多肽																	
[0493]	<400>	14																	
[0494]	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys			
[0495]					1														
[0496]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
[0497]					20														
[0498]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
[0499]					35														
[0500]	Val	Val	Val	Asp	Val	Glu	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp			
[0501]					50														
[0502]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu			
[0503]					65														
[0504]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu			
[0505]					85														
[0506]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn			

[0507]		100		105		110													
[0508]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly			
[0509]			115					120					125						
[0510]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu			
[0511]			130					135					140						
[0512]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr			
[0513]	145						150						155						160
[0514]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn			
[0515]					165						170								175
[0516]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe			
[0517]					180								185						190
[0518]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn			
[0519]					195								200						205
[0520]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr			
[0521]					210								215						220
[0522]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[0523]	225												230						
[0524]	<210>	15																	
[0525]	<211>	234																	
[0526]	<212>	PRT																	
[0527]	<213>	人工序列																	
[0528]	<220>																		
[0529]	<223>	合成多肽																	
[0530]	<400>	15																	
[0531]	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys			
[0532]	1				5							10				15			
[0533]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
[0534]					20							25				30			
[0535]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
[0536]					35								40			45			
[0537]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp			
[0538]					50								55			60			
[0539]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu			
[0540]	65												70			75			80
[0541]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu			
[0542]													85			90			95
[0543]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn			
[0544]					100											105			110
[0545]	Lys	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly			

[0546]	115	120	125
[0547]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[0548]	130	135	140
[0549]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[0550]	145	150	155
[0551]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[0552]	165	170	175
[0553]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[0554]	180	185	190
[0555]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[0556]	195	200	205
[0557]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[0558]	210	215	220
[0559]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0560]	225	230	
[0561]	<210> 16		
[0562]	<211> 234		
[0563]	<212> PRT		
[0564]	<213> 人工序列		
[0565]	<220>		
[0566]	<223> 合成多肽		
[0567]	<400> 16		
[0568]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
[0569]	1	5	10
[0570]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[0571]	20	25	30
[0572]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[0573]	35	40	45
[0574]	Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[0575]	50	55	60
[0576]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[0577]	65	70	75
[0578]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[0579]	85	90	95
[0580]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[0581]	100	105	110
[0582]	Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[0583]	115	120	125
[0584]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		

[0585]	130	135	140
[0586]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[0587]	145	150	155
[0588]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[0589]	165	170	175
[0590]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[0591]	180	185	190
[0592]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[0593]	195	200	205
[0594]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[0595]	210	215	220
[0596]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0597]	225	230	
[0598]	<210> 17		
[0599]	<211> 236		
[0600]	<212> PRT		
[0601]	<213> 人工序列		
[0602]	<220>		
[0603]	<223> 合成多肽		
[0604]	<400> 17		
[0605]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
[0606]	1	5	10
[0607]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
[0608]	20	25	30
[0609]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
[0610]	35	40	45
[0611]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Lys Phe		
[0612]	50	55	60
[0613]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
[0614]	65	70	75
[0615]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
[0616]	85	90	95
[0617]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[0618]	100	105	110
[0619]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[0620]	115	120	125
[0621]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
[0622]	130	135	140
[0623]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		

[0624]	145	150	155	160
[0625]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
[0626]		165	170	175
[0627]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
[0628]		180	185	190
[0629]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
[0630]		195	200	205
[0631]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
[0632]		210	215	220
[0633]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[0634]	225	230	235	
[0635]	<210> 18			
[0636]	<211> 236			
[0637]	<212> PRT			
[0638]	<213> 人工序列			
[0639]	<220>			
[0640]	<223> 合成多肽			
[0641]	<400> 18			
[0642]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
[0643]	1	5	10	15
[0644]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
[0645]		20	25	30
[0646]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
[0647]		35	40	45
[0648]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
[0649]		50	55	60
[0650]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
[0651]	65	70	75	80
[0652]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
[0653]		85	90	95
[0654]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
[0655]		100	105	110
[0656]	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
[0657]		115	120	125
[0658]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
[0659]		130	135	140
[0660]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
[0661]	145	150	155	160
[0662]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			

[0663]		165		170		175
[0664]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					
[0665]		180		185		190
[0666]	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln					
[0667]		195		200		205
[0668]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[0669]		210		215		220
[0670]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[0671]		225		230		235
[0672]	<210>	19				
[0673]	<211>	236				
[0674]	<212>	PRT				
[0675]	<213>	人工序列				
[0676]	<220>					
[0677]	<223>	合成多肽				
[0678]	<400>	19				
[0679]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys					
[0680]		1		5		10
[0681]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe					
[0682]		20		25		30
[0683]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val					
[0684]		35		40		45
[0685]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe					
[0686]		50		55		60
[0687]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro					
[0688]		65		70		75
[0689]	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr					
[0690]		85		90		95
[0691]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val					
[0692]		100		105		110
[0693]	Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala					
[0694]		115		120		125
[0695]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg					
[0696]		130		135		140
[0697]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly					
[0698]		145		150		155
[0699]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro					
[0700]		165		170		175
[0701]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					

[0702]		180		185		190													
[0703]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln			
[0704]			195						200					205					
[0705]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His			
[0706]		210						215						220					
[0707]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
[0708]	225					230								235					
[0709]	<210>	20																	
[0710]	<211>	236																	
[0711]	<212>	PRT																	
[0712]	<213>	人工序列																	
[0713]	<220>																		
[0714]	<223>	合成多肽																	
[0715]	<400>	20																	
[0716]	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys			
[0717]	1				5					10					15				
[0718]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe			
[0719]				20						25					30				
[0720]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val			
[0721]			35						40					45					
[0722]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Glu	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe			
[0723]		50					55							60					
[0724]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro			
[0725]	65					70					75				80				
[0726]	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr			
[0727]				85						90					95				
[0728]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val			
[0729]				100						105					110				
[0730]	Ser	Asn	Lys	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala			
[0731]			115							120					125				
[0732]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg			
[0733]		130								135					140				
[0734]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly			
[0735]	145					150					155				160				
[0736]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro			
[0737]				165						170					175				
[0738]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser			
[0739]				180						185					190				
[0740]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln			

[0741]	195	200	205
[0742]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[0743]	210	215	220
[0744]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0745]	225	230	235
[0746]	<210> 21		
[0747]	<211> 237		
[0748]	<212> PRT		
[0749]	<213> 人工序列		
[0750]	<220>		
[0751]	<223> 合成多肽		
[0752]	<400> 21		
[0753]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
[0754]	1	5	10
[0755]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
[0756]	20	25	30
[0757]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
[0758]	35	40	45
[0759]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
[0760]	50	55	60
[0761]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[0762]	65	70	75
[0763]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
[0764]	85	90	95
[0765]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
[0766]	100	105	110
[0767]	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
[0768]	115	120	125
[0769]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[0770]	130	135	140
[0771]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[0772]	145	150	155
[0773]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[0774]	165	170	175
[0775]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
[0776]	180	185	190
[0777]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[0778]	195	200	205
[0779]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		

[0780]	210	215	220
[0781]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0782]	225	230	235
[0783]	<210> 22		
[0784]	<211> 237		
[0785]	<212> PRT		
[0786]	<213> 人工序列		
[0787]	<220>		
[0788]	<223> 合成多肽		
[0789]	<400> 22		
[0790]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys		
[0791]	1	5	10
[0792]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
[0793]	20	25	30
[0794]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
[0795]	35	40	45
[0796]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
[0797]	50	55	60
[0798]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[0799]	65	70	75
[0800]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
[0801]	85	90	95
[0802]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
[0803]	100	105	110
[0804]	Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
[0805]	115	120	125
[0806]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[0807]	130	135	140
[0808]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[0809]	145	150	155
[0810]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[0811]	165	170	175
[0812]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
[0813]	180	185	190
[0814]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[0815]	195	200	205
[0816]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
[0817]	210	215	220
[0818]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		

[0819]	225	230	235
[0820]	<210> 23		
[0821]	<211> 231		
[0822]	<212> PRT		
[0823]	<213> 人工序列		
[0824]	<220>		
[0825]	<223> 合成多肽		
[0826]	<400> 23		
[0827]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys		
[0828]	1	5	10 15
[0829]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[0830]		20	25 30
[0831]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[0832]		35	40 45
[0833]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[0834]		50	55 60
[0835]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
[0836]		65	70 75 80
[0837]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp		
[0838]		85	90 95
[0839]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
[0840]		100	105 110
[0841]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg		
[0842]		115	120 125
[0843]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
[0844]		130	135 140
[0845]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[0846]		145	150 155 160
[0847]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[0848]		165	170 175
[0849]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[0850]		180	185 190
[0851]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[0852]		195	200 205
[0853]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[0854]		210	215 220
[0855]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0856]	225	230	
[0857]	<210> 24		

[0858] <211> 236
 [0859] <212> PRT
 [0860] <213> 人工序列
 [0861] <220>
 [0862] <223> 合成多肽
 [0863] <400> 24
 [0864] Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 [0865] 1 5 10 15
 [0866] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 [0867] 20 25 30
 [0868] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 [0869] 35 40 45
 [0870] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 [0871] 50 55 60
 [0872] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 [0873] 65 70 75 80
 [0874] Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 [0875] 85 90 95
 [0876] Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 [0877] 100 105 110
 [0878] Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 [0879] 115 120 125
 [0880] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 [0881] 130 135 140
 [0882] Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 [0883] 145 150 155 160
 [0884] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 [0885] 165 170 175
 [0886] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 [0887] 180 185 190
 [0888] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 [0889] 195 200 205
 [0890] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 [0891] 210 215 220
 [0892] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 [0893] 225 230 235
 [0894] <210> 25
 [0895] <211> 234
 [0896] <212> PRT

[0897]	<213>	人工序列
[0898]	<220>	
[0899]	<223>	合成多肽
[0900]	<400>	25
[0901]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys	
[0902]	1	5 10 15
[0903]	Pro Ala Pro Pro Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[0904]		20 25 30
[0905]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[0906]		35 40 45
[0907]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	
[0908]		50 55 60
[0909]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[0910]		65 70 75 80
[0911]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val	
[0912]		85 90 95
[0913]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[0914]		100 105 110
[0915]	Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly	
[0916]		115 120 125
[0917]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu	
[0918]		130 135 140
[0919]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[0920]		145 150 155 160
[0921]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[0922]		165 170 175
[0923]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
[0924]		180 185 190
[0925]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
[0926]		195 200 205
[0927]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
[0928]		210 215 220
[0929]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
[0930]		225 230
[0931]	<210>	26
[0932]	<211>	233
[0933]	<212>	PRT
[0934]	<213>	人工序列
[0935]	<220>	

[0936] <223> 合成多肽
 [0937] <400> 26
 [0938] Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 [0939] 1 5 10 15
 [0940] Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 [0941] 20 25 30
 [0942] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 [0943] 35 40 45
 [0944] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 [0945] 50 55 60
 [0946] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 [0947] 65 70 75 80
 [0948] Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 [0949] 85 90 95
 [0950] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 [0951] 100 105 110
 [0952] Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 [0953] 115 120 125
 [0954] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 [0955] 130 135 140
 [0956] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 [0957] 145 150 155 160
 [0958] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 [0959] 165 170 175
 [0960] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 [0961] 180 185 190
 [0962] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 [0963] 195 200 205
 [0964] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 [0965] 210 215 220
 [0966] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 [0967] 225 230
 [0968] <210> 27
 [0969] <211> 233
 [0970] <212> PRT
 [0971] <213> 人工序列
 [0972] <220>
 [0973] <223> 合成多肽
 [0974] <400> 27

[0975]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[0976]	1 5 10 15
[0977]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[0978]	20 25 30
[0979]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[0980]	35 40 45
[0981]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr
[0982]	50 55 60
[0983]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[0984]	65 70 75 80
[0985]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[0986]	85 90 95
[0987]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[0988]	100 105 110
[0989]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[0990]	115 120 125
[0991]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[0992]	130 135 140
[0993]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[0994]	145 150 155 160
[0995]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[0996]	165 170 175
[0997]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0998]	180 185 190
[0999]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1000]	195 200 205
[1001]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1002]	210 215 220
[1003]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1004]	225 230
[1005]	<210> 28
[1006]	<211> 233
[1007]	<212> PRT
[1008]	<213> 人工序列
[1009]	<220>
[1010]	<223> 合成多肽
[1011]	<400> 28
[1012]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1013]	1 5 10 15

[1014]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[1015]	20 25 30
[1016]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[1017]	35 40 45
[1018]	Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[1019]	50 55 60
[1020]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[1021]	65 70 75 80
[1022]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[1023]	85 90 95
[1024]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1025]	100 105 110
[1026]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[1027]	115 120 125
[1028]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[1029]	130 135 140
[1030]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1031]	145 150 155 160
[1032]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1033]	165 170 175
[1034]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1035]	180 185 190
[1036]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1037]	195 200 205
[1038]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1039]	210 215 220
[1040]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1041]	225 230
[1042]	<210> 29
[1043]	<211> 233
[1044]	<212> PRT
[1045]	<213> 人工序列
[1046]	<220>
[1047]	<223> 合成多肽
[1048]	<400> 29
[1049]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1050]	1 5 10 15
[1051]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[1052]	20 25 30

[1053]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[1054]	35 40 45
[1055]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[1056]	50 55 60
[1057]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[1058]	65 70 75 80
[1059]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[1060]	85 90 95
[1061]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1062]	100 105 110
[1063]	Gly Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[1064]	115 120 125
[1065]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[1066]	130 135 140
[1067]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1068]	145 150 155 160
[1069]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1070]	165 170 175
[1071]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1072]	180 185 190
[1073]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1074]	195 200 205
[1075]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1076]	210 215 220
[1077]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1078]	225 230
[1079]	<210> 30
[1080]	<211> 233
[1081]	<212> PRT
[1082]	<213> 人工序列
[1083]	<220>
[1084]	<223> 合成多肽
[1085]	<400> 30
[1086]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1087]	1 5 10 15
[1088]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[1089]	20 25 30
[1090]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[1091]	35 40 45

[1092]	Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[1093]	50 55 60
[1094]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[1095]	65 70 75 80
[1096]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[1097]	85 90 95
[1098]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1099]	100 105 110
[1100]	Gly Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[1101]	115 120 125
[1102]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[1103]	130 135 140
[1104]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1105]	145 150 155 160
[1106]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1107]	165 170 175
[1108]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1109]	180 185 190
[1110]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1111]	195 200 205
[1112]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1113]	210 215 220
[1114]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1115]	225 230
[1116]	<210> 31
[1117]	<211> 231
[1118]	<212> PRT
[1119]	<213> 人工序列
[1120]	<220>
[1121]	<223> 合成多肽
[1122]	<400> 31
[1123]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1124]	1 5 10 15
[1125]	Pro Ala Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1126]	20 25 30
[1127]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1128]	35 40 45
[1129]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1130]	50 55 60

[1131]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[1132]	65 70 75 80
[1133]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
[1134]	85 90 95
[1135]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe
[1136]	100 105 110
[1137]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
[1138]	115 120 125
[1139]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[1140]	130 135 140
[1141]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1142]	145 150 155 160
[1143]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1144]	165 170 175
[1145]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1146]	180 185 190
[1147]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1148]	195 200 205
[1149]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1150]	210 215 220
[1151]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1152]	225 230
[1153]	<210> 32
[1154]	<211> 231
[1155]	<212> PRT
[1156]	<213> 人工序列
[1157]	<220>
[1158]	<223> 合成多肽
[1159]	<400> 32
[1160]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1161]	1 5 10 15
[1162]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1163]	20 25 30
[1164]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1165]	35 40 45
[1166]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1167]	50 55 60
[1168]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[1169]	65 70 75 80

[1170]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
[1171]	85 90 95
[1172]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[1173]	100 105 110
[1174]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
[1175]	115 120 125
[1176]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[1177]	130 135 140
[1178]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1179]	145 150 155 160
[1180]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1181]	165 170 175
[1182]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1183]	180 185 190
[1184]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1185]	195 200 205
[1186]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1187]	210 215 220
[1188]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1189]	225 230
[1190]	<210> 33
[1191]	<211> 231
[1192]	<212> PRT
[1193]	<213> 人工序列
[1194]	<220>
[1195]	<223> 合成多肽
[1196]	<400> 33
[1197]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1198]	1 5 10 15
[1199]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1200]	20 25 30
[1201]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1202]	35 40 45
[1203]	Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1204]	50 55 60
[1205]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[1206]	65 70 75 80
[1207]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
[1208]	85 90 95

[1209]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[1210]	100 105 110
[1211]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
[1212]	115 120 125
[1213]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[1214]	130 135 140
[1215]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1216]	145 150 155 160
[1217]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1218]	165 170 175
[1219]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1220]	180 185 190
[1221]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1222]	195 200 205
[1223]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1224]	210 215 220
[1225]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1226]	225 230
[1227]	<210> 34
[1228]	<211> 231
[1229]	<212> PRT
[1230]	<213> 人工序列
[1231]	<220>
[1232]	<223> 合成多肽
[1233]	<400> 34
[1234]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1235]	1 5 10 15
[1236]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1237]	20 25 30
[1238]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1239]	35 40 45
[1240]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1241]	50 55 60
[1242]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[1243]	65 70 75 80
[1244]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
[1245]	85 90 95
[1246]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe
[1247]	100 105 110

[1248]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
[1249]	115 120 125
[1250]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[1251]	130 135 140
[1252]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1253]	145 150 155 160
[1254]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1255]	165 170 175
[1256]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1257]	180 185 190
[1258]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1259]	195 200 205
[1260]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1261]	210 215 220
[1262]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1263]	225 230
[1264]	<210> 35
[1265]	<211> 231
[1266]	<212> PRT
[1267]	<213> 人工序列
[1268]	<220>
[1269]	<223> 合成多肽
[1270]	<400> 35
[1271]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1272]	1 5 10 15
[1273]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1274]	20 25 30
[1275]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1276]	35 40 45
[1277]	Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1278]	50 55 60
[1279]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[1280]	65 70 75 80
[1281]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
[1282]	85 90 95
[1283]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe
[1284]	100 105 110
[1285]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
[1286]	115 120 125

[1287]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[1288]	130 135 140
[1289]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1290]	145 150 155 160
[1291]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1292]	165 170 175
[1293]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1294]	180 185 190
[1295]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1296]	195 200 205
[1297]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1298]	210 215 220
[1299]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1300]	225 230
[1301]	<210> 36
[1302]	<211> 232
[1303]	<212> PRT
[1304]	<213> 人工序列
[1305]	<220>
[1306]	<223> 合成多肽
[1307]	<400> 36
[1308]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1309]	1 5 10 15
[1310]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1311]	20 25 30
[1312]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1313]	35 40 45
[1314]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[1315]	50 55 60
[1316]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1317]	65 70 75 80
[1318]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
[1319]	85 90 95
[1320]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[1321]	100 105 110
[1322]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
[1323]	115 120 125
[1324]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[1325]	130 135 140

[1326]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1327]	145 150 155 160
[1328]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1329]	165 170 175
[1330]	Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1331]	180 185 190
[1332]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1333]	195 200 205
[1334]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1335]	210 215 220
[1336]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1337]	225 230
[1338]	<210> 37
[1339]	<211> 232
[1340]	<212> PRT
[1341]	<213> 人工序列
[1342]	<220>
[1343]	<223> 合成多肽
[1344]	<400> 37
[1345]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1346]	1 5 10 15
[1347]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1348]	20 25 30
[1349]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1350]	35 40 45
[1351]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[1352]	50 55 60
[1353]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1354]	65 70 75 80
[1355]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
[1356]	85 90 95
[1357]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[1358]	100 105 110
[1359]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
[1360]	115 120 125
[1361]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[1362]	130 135 140
[1363]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1364]	145 150 155 160

[1365]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1366]	165 170 175
[1367]	Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1368]	180 185 190
[1369]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1370]	195 200 205
[1371]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1372]	210 215 220
[1373]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1374]	225 230
[1375]	<210> 38
[1376]	<211> 232
[1377]	<212> PRT
[1378]	<213> 人工序列
[1379]	<220>
[1380]	<223> 合成多肽
[1381]	<400> 38
[1382]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[1383]	1 5 10 15
[1384]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1385]	20 25 30
[1386]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1387]	35 40 45
[1388]	Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[1389]	50 55 60
[1390]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1391]	65 70 75 80
[1392]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
[1393]	85 90 95
[1394]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[1395]	100 105 110
[1396]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
[1397]	115 120 125
[1398]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[1399]	130 135 140
[1400]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1401]	145 150 155 160
[1402]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1403]	165 170 175

[1404]	Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1405]	180 185 190
[1406]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1407]	195 200 205
[1408]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1409]	210 215 220
[1410]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1411]	225 230
[1412]	<210> 39
[1413]	<211> 231
[1414]	<212> PRT
[1415]	<213> 人工序列
[1416]	<220>
[1417]	<223> 合成多肽
[1418]	<400> 39
[1419]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
[1420]	1 5 10 15
[1421]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1422]	20 25 30
[1423]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1424]	35 40 45
[1425]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1426]	50 55 60
[1427]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[1428]	65 70 75 80
[1429]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[1430]	85 90 95
[1431]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[1432]	100 105 110
[1433]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[1434]	115 120 125
[1435]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[1436]	130 135 140
[1437]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1438]	145 150 155 160
[1439]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1440]	165 170 175
[1441]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1442]	180 185 190

[1443]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[1444]	195 200 205
[1445]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1446]	210 215 220
[1447]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1448]	225 230
[1449]	<210> 40
[1450]	<211> 239
[1451]	<212> PRT
[1452]	<213> 人工序列
[1453]	<220>
[1454]	<223> 合成多肽
[1455]	<400> 40
[1456]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Pro
[1457]	1 5 10 15
[1458]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[1459]	20 25 30
[1460]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[1461]	35 40 45
[1462]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[1463]	50 55 60
[1464]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[1465]	65 70 75 80
[1466]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[1467]	85 90 95
[1468]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[1469]	100 105 110
[1470]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[1471]	115 120 125
[1472]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[1473]	130 135 140
[1474]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[1475]	145 150 155 160
[1476]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[1477]	165 170 175
[1478]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[1479]	180 185 190
[1480]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[1481]	195 200 205

[1482]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[1483]	210 215 220
[1484]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1485]	225 230 235
[1486]	<210> 41
[1487]	<211> 233
[1488]	<212> PRT
[1489]	<213> 人工序列
[1490]	<220>
[1491]	<223> 合成多肽
[1492]	<400> 41
[1493]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
[1494]	1 5 10 15
[1495]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[1496]	20 25 30
[1497]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[1498]	35 40 45
[1499]	Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[1500]	50 55 60
[1501]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[1502]	65 70 75 80
[1503]	Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[1504]	85 90 95
[1505]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1506]	100 105 110
[1507]	Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[1508]	115 120 125
[1509]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
[1510]	130 135 140
[1511]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1512]	145 150 155 160
[1513]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1514]	165 170 175
[1515]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1516]	180 185 190
[1517]	Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
[1518]	195 200 205
[1519]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1520]	210 215 220

[1521]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1522]	225 230
[1523]	<210> 42
[1524]	<211> 236
[1525]	<212> PRT
[1526]	<213> 人工序列
[1527]	<220>
[1528]	<223> 合成多肽
[1529]	<400> 42
[1530]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Cys Cys Val Glu Pro Pro Cys Pro
[1531]	1 5 10 15
[1532]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[1533]	20 25 30
[1534]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[1535]	35 40 45
[1536]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[1537]	50 55 60
[1538]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[1539]	65 70 75 80
[1540]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[1541]	85 90 95
[1542]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[1543]	100 105 110
[1544]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[1545]	115 120 125
[1546]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[1547]	130 135 140
[1548]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[1549]	145 150 155 160
[1550]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[1551]	165 170 175
[1552]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[1553]	180 185 190
[1554]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[1555]	195 200 205
[1556]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[1557]	210 215 220
[1558]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1559]	225 230 235

[1560]	<210>	43
[1561]	<211>	234
[1562]	<212>	PRT
[1563]	<213>	人工序列
[1564]	<220>	
[1565]	<223>	合成多肽
[1566]	<400>	43
[1567]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
[1568]	1	5 10 15
[1569]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[1570]		20 25 30
[1571]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[1572]		35 40 45
[1573]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp	
[1574]		50 55 60
[1575]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[1576]		65 70 75 80
[1577]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
[1578]		85 90 95
[1579]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[1580]		100 105 110
[1581]	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[1582]		115 120 125
[1583]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
[1584]		130 135 140
[1585]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[1586]		145 150 155 160
[1587]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[1588]		165 170 175
[1589]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
[1590]		180 185 190
[1591]	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	
[1592]		195 200 205
[1593]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
[1594]		210 215 220
[1595]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
[1596]		225 230
[1597]	<210>	44
[1598]	<211>	231

[1599]	<212>	PRT
[1600]	<213>	人工序列
[1601]	<220>	
[1602]	<223>	合成多肽
[1603]	<400>	44
[1604]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
[1605]	1	5 10 15
[1606]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
[1607]		20 25 30
[1608]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	
[1609]		35 40 45
[1610]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp	
[1611]		50 55 60
[1612]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe	
[1613]		65 70 75 80
[1614]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp	
[1615]		85 90 95
[1616]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu	
[1617]		100 105 110
[1618]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg	
[1619]		115 120 125
[1620]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys	
[1621]		130 135 140
[1622]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp	
[1623]		145 150 155 160
[1624]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys	
[1625]		165 170 175
[1626]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser	
[1627]		180 185 190
[1628]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser	
[1629]		195 200 205
[1630]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser	
[1631]		210 215 220
[1632]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
[1633]		225 230
[1634]	<210>	45
[1635]	<211>	234
[1636]	<212>	PRT
[1637]	<213>	人工序列

[1638] <220>
 [1639] <223> 合成多肽
 [1640] <400> 45
 [1641] Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 [1642] 1 5 10 15
 [1643] Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 [1644] 20 25 30
 [1645] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 [1646] 35 40 45
 [1647] Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp
 [1648] 50 55 60
 [1649] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 [1650] 65 70 75 80
 [1651] Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 [1652] 85 90 95
 [1653] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 [1654] 100 105 110
 [1655] Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 [1656] 115 120 125
 [1657] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
 [1658] 130 135 140
 [1659] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 [1660] 145 150 155 160
 [1661] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 [1662] 165 170 175
 [1663] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 [1664] 180 185 190
 [1665] Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 [1666] 195 200 205
 [1667] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 [1668] 210 215 220
 [1669] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 [1670] 225 230
 [1671] <210> 46
 [1672] <211> 234
 [1673] <212> PRT
 [1674] <213> 人工序列
 [1675] <220>
 [1676] <223> 合成多肽

[1677]	<400>	46
[1678]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
[1679]	1	5 10 15
[1680]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[1681]		20 25 30
[1682]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[1683]		35 40 45
[1684]	Val Val Val Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	
[1685]		50 55 60
[1686]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[1687]		65 70 75 80
[1688]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
[1689]		85 90 95
[1690]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[1691]		100 105 110
[1692]	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[1693]		115 120 125
[1694]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
[1695]		130 135 140
[1696]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[1697]		145 150 155 160
[1698]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[1699]		165 170 175
[1700]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
[1701]		180 185 190
[1702]	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	
[1703]		195 200 205
[1704]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
[1705]		210 215 220
[1706]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
[1707]		225 230
[1708]	<210>	47
[1709]	<211>	234
[1710]	<212>	PRT
[1711]	<213>	人工序列
[1712]	<220>	
[1713]	<223>	合成多肽
[1714]	<400>	47
[1715]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	

[1716]	1	5	10	15
[1717]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[1718]		20	25	30
[1719]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[1720]		35	40	45
[1721]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp			
[1722]		50	55	60
[1723]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[1724]		65	70	75
[1725]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[1726]		85	90	95
[1727]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[1728]		100	105	110
[1729]	Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[1730]		115	120	125
[1731]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu			
[1732]		130	135	140
[1733]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[1734]		145	150	155
[1735]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[1736]		165	170	175
[1737]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[1738]		180	185	190
[1739]	Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn			
[1740]		195	200	205
[1741]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[1742]		210	215	220
[1743]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
[1744]		225	230	
[1745]	<210> 48			
[1746]	<211> 234			
[1747]	<212> PRT			
[1748]	<213> 人工序列			
[1749]	<220>			
[1750]	<223> 合成多肽			
[1751]	<400> 48			
[1752]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys			
[1753]		1	5	10
[1754]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			

[1755]		20		25		30												
[1756]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys		
[1757]			35					40					45					
[1758]	Val	Val	Val	Asp	Val	Glu	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp		
[1759]			50					55					60					
[1760]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu		
[1761]	65					70					75					80		
[1762]	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu		
[1763]				85						90					95			
[1764]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn		
[1765]				100						105					110			
[1766]	Lys	Gly	Phe	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly		
[1767]			115					120					125					
[1768]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu		
[1769]			130					135					140					
[1770]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr		
[1771]	145					150					155					160		
[1772]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn		
[1773]				165						170					175			
[1774]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe		
[1775]				180						185					190			
[1776]	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn		
[1777]			195					200					205					
[1778]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr		
[1779]			210					215					220					
[1780]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys								
[1781]	225					230												
[1782]	<210>	49																
[1783]	<211>	231																
[1784]	<212>	PRT																
[1785]	<213>	人工序列																
[1786]	<220>																	
[1787]	<223>	合成多肽																
[1788]	<400>	49																
[1789]	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys		
[1790]	1			5						10					15			
[1791]	Pro	Ala	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys		
[1792]				20						25					30			
[1793]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val		

[1794]	35	40	45
[1795]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1796]	50	55	60
[1797]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
[1798]	65	70	75
[1799]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1800]	85	90	95
[1801]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe		
[1802]	100	105	110
[1803]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1804]	115	120	125
[1805]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
[1806]	130	135	140
[1807]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1808]	145	150	155
[1809]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1810]	165	170	175
[1811]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1812]	180	185	190
[1813]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
[1814]	195	200	205
[1815]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1816]	210	215	220
[1817]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[1818]	225	230	
[1819]	<210> 50		
[1820]	<211> 231		
[1821]	<212> PRT		
[1822]	<213> 人工序列		
[1823]	<220>		
[1824]	<223> 合成多肽		
[1825]	<400> 50		
[1826]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys		
[1827]	1	5	10
[1828]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[1829]	20	25	30
[1830]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[1831]	35	40	45
[1832]	Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		

[1833]	50	55	60
[1834]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
[1835]	65	70	75
[1836]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1837]	85	90	95
[1838]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
[1839]	100	105	110
[1840]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1841]	115	120	125
[1842]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
[1843]	130	135	140
[1844]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1845]	145	150	155
[1846]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1847]	165	170	175
[1848]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1849]	180	185	190
[1850]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
[1851]	195	200	205
[1852]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1853]	210	215	220
[1854]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[1855]	225	230	
[1856]	<210> 51		
[1857]	<211> 231		
[1858]	<212> PRT		
[1859]	<213> 人工序列		
[1860]	<220>		
[1861]	<223> 合成多肽		
[1862]	<400> 51		
[1863]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys		
[1864]	1	5	10
[1865]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[1866]	20	25	30
[1867]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[1868]	35	40	45
[1869]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1870]	50	55	60
[1871]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		

[1872]	65				70					75					80	
[1873]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[1874]					85					90					95	
[1875]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Phe
[1876]					100					105					110	
[1877]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[1878]					115					120					125	
[1879]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
[1880]					130					135					140	
[1881]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[1882]	145															160
[1883]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[1884]					165					170						175
[1885]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1886]					180					185						190
[1887]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[1888]					195					200						205
[1889]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[1890]					210					215						220
[1891]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
[1892]	225															230
[1893]	<210>	52														
[1894]	<211>	231														
[1895]	<212>	PRT														
[1896]	<213>	人工序列														
[1897]	<220>															
[1898]	<223>	合成多肽														
[1899]	<400>	52														
[1900]	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys
[1901]	1				5					10					15	
[1902]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[1903]					20					25					30	
[1904]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[1905]					35					40					45	
[1906]	Asp	Val	Glu	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[1907]					50					55					60	
[1908]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
[1909]	65															80
[1910]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp

[1911]		85		90		95													
[1912]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Phe			
[1913]			100						105					110					
[1914]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg			
[1915]			115						120					125					
[1916]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys			
[1917]			130						135					140					
[1918]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp			
[1919]			145						150					155					160
[1920]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys			
[1921]				165						170					175				
[1922]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser			
[1923]				180						185					190				
[1924]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser			
[1925]				195						200					205				
[1926]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser			
[1927]				210						215					220				
[1928]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys												
[1929]			225							230									
[1930]	<210>	53																	
[1931]	<211>	232																	
[1932]	<212>	PRT																	
[1933]	<213>	人工序列																	
[1934]	<220>																		
[1935]	<223>	合成多肽																	
[1936]	<400>	53																	
[1937]	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys			
[1938]				1		5				10					15				
[1939]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro			
[1940]				20						25					30				
[1941]	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val			
[1942]				35						40					45				
[1943]	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val			
[1944]				50						55					60				
[1945]	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln			
[1946]				65						70					75				80
[1947]	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln			
[1948]					85						90					95			
[1949]	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly			

[1950]		100		105		110										
[1951]	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
[1952]		115		120		125										
[1953]	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr
[1954]		130		135		140										
[1955]	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
[1956]	145			150		155										160
[1957]	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
[1958]				165		170										175
[1959]	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
[1960]				180		185										190
[1961]	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe
[1962]				195		200										205
[1963]	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
[1964]				210		215										220
[1965]	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys								
[1966]	225			230												
[1967]	<210>	54														
[1968]	<211>	233														
[1969]	<212>	PRT														
[1970]	<213>	人工序列														
[1971]	<220>															
[1972]	<223>	合成多肽														
[1973]	<400>	54														
[1974]	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys
[1975]	1			5		10										15
[1976]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
[1977]				20		25										30
[1978]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
[1979]				35		40										45
[1980]	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr
[1981]				50		55										60
[1982]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
[1983]	65			70		75										80
[1984]	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
[1985]				85		90										95
[1986]	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
[1987]				100		105										110
[1988]	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln

[1989]	115	120	125
[1990]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met		
[1991]	130	135	140
[1992]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[1993]	145	150	155
[1994]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[1995]	165	170	175
[1996]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[1997]	180	185	190
[1998]	Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val		
[1999]	195	200	205
[2000]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[2001]	210	215	220
[2002]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[2003]	225	230	
[2004]	<210> 55		
[2005]	<211> 233		
[2006]	<212> PRT		
[2007]	<213> 人工序列		
[2008]	<220>		
[2009]	<223> 合成多肽		
[2010]	<400> 55		
[2011]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys		
[2012]	1	5	10
[2013]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
[2014]	20	25	30
[2015]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
[2016]	35	40	45
[2017]	Val Val Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr		
[2018]	50	55	60
[2019]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
[2020]	65	70	75
[2021]	Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[2022]	85	90	95
[2023]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[2024]	100	105	110
[2025]	Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[2026]	115	120	125
[2027]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met		

[2028]	130	135	140
[2029]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
[2030]	145	150	155
[2031]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
[2032]	165	170	175
[2033]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
[2034]	180	185	190
[2035]	Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val		
[2036]	195	200	205
[2037]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
[2038]	210	215	220
[2039]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[2040]	225	230	
[2041]	<210> 56		
[2042]	<211> 233		
[2043]	<212> PRT		
[2044]	<213> 人工序列		
[2045]	<220>		
[2046]	<223> 合成多肽		
[2047]	<400> 56		
[2048]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys		
[2049]	1	5	10
[2050]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
[2051]	20	25	30
[2052]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
[2053]	35	40	45
[2054]	Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr		
[2055]	50	55	60
[2056]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
[2057]	65	70	75
[2058]	Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
[2059]	85	90	95
[2060]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
[2061]	100	105	110
[2062]	Gly Phe Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
[2063]	115	120	125
[2064]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met		
[2065]	130	135	140
[2066]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		

[2067]	145	150	155	160
[2068]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
[2069]	165	170	175	
[2070]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
[2071]	180	185	190	
[2072]	Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val			
[2073]	195	200	205	
[2074]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
[2075]	210	215	220	
[2076]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
[2077]	225	230		
[2078]	<210> 57			
[2079]	<211> 233			
[2080]	<212> PRT			
[2081]	<213> 人工序列			
[2082]	<220>			
[2083]	<223> 合成多肽			
[2084]	<400> 57			
[2085]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys			
[2086]	1	5	10	15
[2087]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
[2088]	20	25	30	
[2089]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
[2090]	35	40	45	
[2091]	Val Val Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr			
[2092]	50	55	60	
[2093]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
[2094]	65	70	75	80
[2095]	Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
[2096]	85	90	95	
[2097]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
[2098]	100	105	110	
[2099]	Gly Phe Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
[2100]	115	120	125	
[2101]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met			
[2102]	130	135	140	
[2103]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
[2104]	145	150	155	160
[2105]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			

[2145]		180		185		190													
[2146]	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe			
[2147]			195							200						205			
[2148]	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys			
[2149]			210													220			
[2150]	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys											
[2151]	225															230			
[2152]	<210>	59																	
[2153]	<211>	234																	
[2154]	<212>	PRT																	
[2155]	<213>	人工序列																	
[2156]	<220>																		
[2157]	<223>	合成多肽																	
[2158]	<400>	59																	
[2159]	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys			
[2160]	1				5						10					15			
[2161]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
[2162]																			
[2163]																			
[2164]																			
[2165]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp			
[2166]																			
[2167]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu			
[2168]	65																		
[2169]	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu			
[2170]																			
[2171]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn			
[2172]																			
[2173]	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly			
[2174]																			
[2175]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu			
[2176]																			
[2177]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr			
[2178]	145																		
[2179]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn			
[2180]																			
[2181]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe			
[2182]																			
[2183]	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn			

[2184]	195	200	205
[2185]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[2186]	210	215	220
[2187]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[2188]	225	230	
[2189]	<210> 60		
[2190]	<211> 209		
[2191]	<212> PRT		
[2192]	<213> 人工序列		
[2193]	<220>		
[2194]	<223> 合成多肽		
[2195]	<400> 60		
[2196]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
[2197]	1	5	10
[2198]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr		
[2199]	20	25	30
[2200]	Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
[2201]	35	40	45
[2202]	Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe		
[2203]	50	55	60
[2204]	Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
[2205]	65	70	75
[2206]	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
[2207]	85	90	95
[2208]	Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[2209]	100	105	110
[2210]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[2211]	115	120	125
[2212]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[2213]	130	135	140
[2214]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[2215]	145	150	155
[2216]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[2217]	165	170	175
[2218]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[2219]	180	185	190
[2220]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[2221]	195	200	205
[2222]	Lys		

[2223]	<210>	61
[2224]	<211>	209
[2225]	<212>	PRT
[2226]	<213>	人工序列
[2227]	<220>	
[2228]	<223>	合成多肽
[2229]	<400>	61
[2230]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[2231]	1	5 10 15
[2232]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr	
[2233]		20 25 30
[2234]	Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
[2235]		35 40 45
[2236]	Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe	
[2237]		50 55 60
[2238]	Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[2239]		65 70 75 80
[2240]	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
[2241]		85 90 95
[2242]	Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[2243]		100 105 110
[2244]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
[2245]		115 120 125
[2246]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	
[2247]		130 135 140
[2248]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
[2249]		145 150 155 160
[2250]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	
[2251]		165 170 175
[2252]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe	
[2253]		180 185 190
[2254]	Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr	
[2255]		195 200 205
[2256]	Lys	
[2257]	<210>	62
[2258]	<211>	209
[2259]	<212>	PRT
[2260]	<213>	人工序列
[2261]	<220>	

[2262]	<223>	合成多肽
[2263]	<400>	62
[2264]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[2265]	1	5 10 15
[2266]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr	
[2267]		20 25 30
[2268]	Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
[2269]		35 40 45
[2270]	Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe	
[2271]		50 55 60
[2272]	Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[2273]		65 70 75 80
[2274]	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
[2275]		85 90 95
[2276]	Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[2277]		100 105 110
[2278]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
[2279]		115 120 125
[2280]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	
[2281]		130 135 140
[2282]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
[2283]		145 150 155 160
[2284]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	
[2285]		165 170 175
[2286]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu	
[2287]		180 185 190
[2288]	Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr	
[2289]		195 200 205
[2290]	Lys	
[2291]	<210>	63
[2292]	<211>	214
[2293]	<212>	PRT
[2294]	<213>	人工序列
[2295]	<220>	
[2296]	<223>	合成多肽
[2297]	<400>	63
[2298]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	
[2299]	1	5 10 15
[2300]	Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala	

[2301]		20		25		30													
[2302]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr			
[2303]			35					40					45						
[2304]	Gln	Asp	Lys	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser			
[2305]		50					55				60								
[2306]	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met			
[2307]	65					70					75					80			
[2308]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Tyr	Thr	Gly	Phe	Gly	Ser	Leu			
[2309]				85						90					95				
[2310]	Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys			
[2311]				100					105					110					
[2312]	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln			
[2313]				115					120					125					
[2314]	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly			
[2315]		130					135					140							
[2316]	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly			
[2317]	145					150					155				160				
[2318]	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala			
[2319]				165						170					175				
[2320]	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg	Ser			
[2321]				180						185				190					
[2322]	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val			
[2323]				195					200					205					
[2324]	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser													
[2325]		210																	
[2326]	<210>	64																	
[2327]	<211>	62																	
[2328]	<212>	PRT																	
[2329]	<213>	小家鼠																	
[2330]	<400>	64																	
[2331]	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile			
[2332]	1			5						10				15					
[2333]	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Thr	Cys			
[2334]				20						25				30					
[2335]	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp			
[2336]		35							40				45						
[2337]	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile					
[2338]		50					55						60						
[2339]	<210>	65																	

[2340] <211> 68
 [2341] <212> PRT
 [2342] <213> 小家鼠
 [2343] <400> 65
 [2344] Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
 [2345] 1 5 10 15
 [2346] Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 [2347] 20 25 30
 [2348] Ile Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
 [2349] 35 40 45
 [2350] Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu
 [2351] 50 55 60
 [2352] Pro Ala Pro Ile
 [2353] 65
 [2354] <210> 66
 [2355] <211> 59
 [2356] <212> PRT
 [2357] <213> 人工序列
 [2358] <220>
 [2359] <223> 合成多肽
 [2360] <400> 66
 [2361] Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 [2362] 1 5 10 15
 [2363] Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val
 [2364] 20 25 30
 [2365] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys
 [2366] 35 40 45
 [2367] Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
 [2368] 50 55
 [2369] <210> 67
 [2370] <211> 67
 [2371] <212> PRT
 [2372] <213> 智人
 [2373] <400> 67
 [2374] Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 [2375] 1 5 10 15
 [2376] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 [2377] 20 25 30
 [2378] Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[2379]	35	40	45																
[2380]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro			
[2381]	50	55	60																
[2382]	Ala	Pro	Ile																
[2383]	65																		
[2384]	<210>	68																	
[2385]	<211>	63																	
[2386]	<212>	PRT																	
[2387]	<213>	智人																	
[2388]	<400>	68																	
[2389]	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys			
[2390]	1			5					10					15					
[2391]	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Thr			
[2392]				20					25					30					
[2393]	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn			
[2394]		35						40					45						
[2395]	Trp	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
[2396]	50	55	60																
[2397]	<210>	69																	
[2398]	<211>	64																	
[2399]	<212>	PRT																	
[2400]	<213>	智人																	
[2401]	<400>	69																	
[2402]	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys			
[2403]	1			5					10					15					
[2404]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
[2405]				20					25					30					
[2406]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe			
[2407]		35						40					45						
[2408]	Asn	Trp	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile			
[2409]	50	55	60																
[2410]	<210>	70																	
[2411]	<211>	67																	
[2412]	<212>	PRT																	
[2413]	<213>	智人																	
[2414]	<400>	70																	
[2415]	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys			
[2416]	1			5					10					15					
[2417]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu			

[2418]		20		25		30											
[2419]	Phe	Pro	Pro	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
[2420]		35		40		45											
[2421]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
[2422]		50		55		60											
[2423]	Ala	Pro	Ile														
[2424]	65																
[2425]	<210>	71															
[2426]	<211>	61															
[2427]	<212>	PRT															
[2428]	<213>	人工序列															
[2429]	<220>																
[2430]	<223>	合成多肽															
[2431]	<400>	71															
[2432]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
[2433]	1			5					10					15			
[2434]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Thr	Cys	Val	
[2435]		20		25		30											
[2436]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
[2437]		35		40		45											
[2438]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
[2439]		50		55		60											
[2440]	<210>	72															
[2441]	<211>	63															
[2442]	<212>	PRT															
[2443]	<213>	人工序列															
[2444]	<220>																
[2445]	<223>	合成多肽															
[2446]	<400>	72															
[2447]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
[2448]	1			5					10					15			
[2449]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Thr	
[2450]		20		25		30											
[2451]	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
[2452]		35		40		45											
[2453]	Trp	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile		
[2454]		50		55		60											
[2455]	<210>	73															
[2456]	<211>	62															

[2457]	<212>	PRT
[2458]	<213>	人工序列
[2459]	<220>	
[2460]	<223>	合成多肽
[2461]	<400>	73
[2462]	Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[2463]	1	5 10 15
[2464]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys	
[2465]		20 25 30
[2466]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[2467]		35 40 45
[2468]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	
[2469]		50 55 60
[2470]	<210>	74
[2471]	<211>	62
[2472]	<212>	PRT
[2473]	<213>	人工序列
[2474]	<220>	
[2475]	<223>	合成多肽
[2476]	<400>	74
[2477]	Lys Lys Val Glu Pro Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[2478]	1	5 10 15
[2479]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys	
[2480]		20 25 30
[2481]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[2482]		35 40 45
[2483]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	
[2484]		50 55 60
[2485]	<210>	75
[2486]	<211>	64
[2487]	<212>	PRT
[2488]	<213>	人工序列
[2489]	<220>	
[2490]	<223>	合成多肽
[2491]	<400>	75
[2492]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[2493]	1	5 10 15
[2494]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[2495]		20 25 30

[2496]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Lys Phe
[2497]	35 40 45
[2498]	Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[2499]	50 55 60
[2500]	<210> 76
[2501]	<211> 64
[2502]	<212> PRT
[2503]	<213> 人工序列
[2504]	<220>
[2505]	<223> 合成多肽
[2506]	<400> 76
[2507]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[2508]	1 5 10 15
[2509]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[2510]	20 25 30
[2511]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
[2512]	35 40 45
[2513]	Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[2514]	50 55 60
[2515]	<210> 77
[2516]	<211> 64
[2517]	<212> PRT
[2518]	<213> 人工序列
[2519]	<220>
[2520]	<223> 合成多肽
[2521]	<400> 77
[2522]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[2523]	1 5 10 15
[2524]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[2525]	20 25 30
[2526]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
[2527]	35 40 45
[2528]	Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile
[2529]	50 55 60
[2530]	<210> 78
[2531]	<211> 64
[2532]	<212> PRT
[2533]	<213> 人工序列
[2534]	<220>

[2535]	<223>	合成多肽
[2536]	<400>	78
[2537]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[2538]	1	5 10 15
[2539]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[2540]		20 25 30
[2541]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe	
[2542]		35 40 45
[2543]	Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile	
[2544]		50 55 60
[2545]	<210>	79
[2546]	<211>	61
[2547]	<212>	PRT
[2548]	<213>	人工序列
[2549]	<220>	
[2550]	<223>	合成多肽
[2551]	<400>	79
[2552]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[2553]	1	5 10 15
[2554]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val	
[2555]		20 25 30
[2556]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Lys Phe Asn Trp Tyr	
[2557]		35 40 45
[2558]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	
[2559]		50 55 60
[2560]	<210>	80
[2561]	<211>	61
[2562]	<212>	PRT
[2563]	<213>	人工序列
[2564]	<220>	
[2565]	<223>	合成多肽
[2566]	<400>	80
[2567]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[2568]	1	5 10 15
[2569]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val	
[2570]		20 25 30
[2571]	Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
[2572]		35 40 45
[2573]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	

[2574]	50	55	60
[2575]	<210> 81		
[2576]	<211> 61		
[2577]	<212> PRT		
[2578]	<213> 人工序列		
[2579]	<220>		
[2580]	<223> 合成多肽		
[2581]	<400> 81		
[2582]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[2583]	1 5 10 15		
[2584]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val		
[2585]	20 25 30		
[2586]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
[2587]	35 40 45		
[2588]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile		
[2589]	50 55 60		
[2590]	<210> 82		
[2591]	<211> 61		
[2592]	<212> PRT		
[2593]	<213> 人工序列		
[2594]	<220>		
[2595]	<223> 合成多肽		
[2596]	<400> 82		
[2597]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[2598]	1 5 10 15		
[2599]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val		
[2600]	20 25 30		
[2601]	Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
[2602]	35 40 45		
[2603]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile		
[2604]	50 55 60		
[2605]	<210> 83		
[2606]	<211> 63		
[2607]	<212> PRT		
[2608]	<213> 人工序列		
[2609]	<220>		
[2610]	<223> 合成多肽		
[2611]	<400> 83		
[2612]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		

[2613]	1	5	10	15
[2614]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr			
[2615]	20	25	30	
[2616]	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Lys Phe Asn			
[2617]	35	40	45	
[2618]	Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
[2619]	50	55	60	
[2620]	<210> 84			
[2621]	<211> 63			
[2622]	<212> PRT			
[2623]	<213> 人工序列			
[2624]	<220>			
[2625]	<223> 合成多肽			
[2626]	<400> 84			
[2627]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[2628]	1	5	10	15
[2629]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr			
[2630]	20	25	30	
[2631]	Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn			
[2632]	35	40	45	
[2633]	Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
[2634]	50	55	60	
[2635]	<210> 85			
[2636]	<211> 63			
[2637]	<212> PRT			
[2638]	<213> 人工序列			
[2639]	<220>			
[2640]	<223> 合成多肽			
[2641]	<400> 85			
[2642]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[2643]	1	5	10	15
[2644]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr			
[2645]	20	25	30	
[2646]	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn			
[2647]	35	40	45	
[2648]	Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile			
[2649]	50	55	60	
[2650]	<210> 86			
[2651]	<211> 63			

[2652] <212> PRT
 [2653] <213> 人工序列
 [2654] <220>
 [2655] <223> 合成多肽
 [2656] <400> 86
 [2657] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 [2658] 1 5 10 15
 [2659] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr
 [2660] 20 25 30
 [2661] Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 [2662] 35 40 45
 [2663] Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile
 [2664] 50 55 60
 [2665] <210> 87
 [2666] <211> 65
 [2667] <212> PRT
 [2668] <213> 人工序列
 [2669] <220>
 [2670] <223> 合成多肽
 [2671] <400> 87
 [2672] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 [2673] 1 5 10 15
 [2674] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 [2675] 20 25 30
 [2676] Pro Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 [2677] 35 40 45
 [2678] Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 [2679] 50 55 60
 [2680] Ile
 [2681] 65
 [2682] <210> 88
 [2683] <211> 65
 [2684] <212> PRT
 [2685] <213> 人工序列
 [2686] <220>
 [2687] <223> 合成多肽
 [2688] <400> 88
 [2689] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 [2690] 1 5 10 15

[2691]	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2692]	20 25 30
[2693]	Pro Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[2694]	35 40 45
[2695]	Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro
[2696]	50 55 60
[2697]	Ile
[2698]	65
[2699]	<210> 89
[2700]	<211> 63
[2701]	<212> PRT
[2702]	<213> 智人
[2703]	<400> 89
[2704]	Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
[2705]	1 5 10 15
[2706]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr
[2707]	20 25 30
[2708]	Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
[2709]	35 40 45
[2710]	Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
[2711]	50 55 60
[2712]	<210> 90
[2713]	<211> 58
[2714]	<212> PRT
[2715]	<213> 人工序列
[2716]	<220>
[2717]	<223> 合成多肽
[2718]	<400> 90
[2719]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2720]	1 5 10 15
[2721]	Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp
[2722]	20 25 30
[2723]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys
[2724]	35 40 45
[2725]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
[2726]	50 55
[2727]	<210> 91
[2728]	<211> 64
[2729]	<212> PRT

[2730]	<213>	人工序列
[2731]	<220>	
[2732]	<223>	合成多肽
[2733]	<400>	91
[2734]	Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro	
[2735]	1	5 10 15
[2736]	Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[2737]		20 25 30
[2738]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe	
[2739]		35 40 45
[2740]	Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile	
[2741]		50 55 60
[2742]	<210>	92
[2743]	<211>	61
[2744]	<212>	PRT
[2745]	<213>	人工序列
[2746]	<220>	
[2747]	<223>	合成多肽
[2748]	<400>	92
[2749]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[2750]	1	5 10 15
[2751]	Pro Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val	
[2752]		20 25 30
[2753]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr	
[2754]		35 40 45
[2755]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile	
[2756]		50 55 60
[2757]	<210>	93
[2758]	<211>	61
[2759]	<212>	PRT
[2760]	<213>	人工序列
[2761]	<220>	
[2762]	<223>	合成多肽
[2763]	<400>	93
[2764]	Lys Thr Val Glu Arg Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[2765]	1	5 10 15
[2766]	Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val	
[2767]		20 25 30
[2768]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr	

[2769]	35	40	45
[2770]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile		
[2771]	50	55	60
[2772]	<210> 94		
[2773]	<211> 60		
[2774]	<212> PRT		
[2775]	<213> 人工序列		
[2776]	<220>		
[2777]	<223> 合成多肽		
[2778]	<400> 94		
[2779]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[2780]	1	5	10 15
[2781]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val		
[2782]	20	25	30
[2783]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Lys		
[2784]	35	40	45
[2785]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile		
[2786]	50	55	60
[2787]	<210> 95		
[2788]	<211> 60		
[2789]	<212> PRT		
[2790]	<213> 人工序列		
[2791]	<220>		
[2792]	<223> 合成多肽		
[2793]	<400> 95		
[2794]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[2795]	1	5	10 15
[2796]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val		
[2797]	20	25	30
[2798]	Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys		
[2799]	35	40	45
[2800]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile		
[2801]	50	55	60
[2802]	<210> 96		
[2803]	<211> 60		
[2804]	<212> PRT		
[2805]	<213> 人工序列		
[2806]	<220>		
[2807]	<223> 合成多肽		

[2808]	<400> 96
[2809]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2810]	1 5 10 15
[2811]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val
[2812]	20 25 30
[2813]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys
[2814]	35 40 45
[2815]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ala Pro Ile
[2816]	50 55 60
[2817]	<210> 97
[2818]	<211> 60
[2819]	<212> PRT
[2820]	<213> 人工序列
[2821]	<220>
[2822]	<223> 合成多肽
[2823]	<400> 97
[2824]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2825]	1 5 10 15
[2826]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val
[2827]	20 25 30
[2828]	Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys
[2829]	35 40 45
[2830]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ala Pro Ile
[2831]	50 55 60
[2832]	<210> 98
[2833]	<211> 58
[2834]	<212> PRT
[2835]	<213> 人工序列
[2836]	<220>
[2837]	<223> 合成多肽
[2838]	<400> 98
[2839]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2840]	1 5 10 15
[2841]	Glu Val Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp
[2842]	20 25 30
[2843]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys
[2844]	35 40 45
[2845]	Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ala Pro Ile
[2846]	50 55

[2847] <210> 99
 [2848] <211> 58
 [2849] <212> PRT
 [2850] <213> 人工序列
 [2851] <220>
 [2852] <223> 合成多肽
 [2853] <400> 99
 [2854] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [2855] 1 5 10 15
 [2856] Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp
 [2857] 20 25 30
 [2858] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys
 [2859] 35 40 45
 [2860] Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 [2861] 50 55
 [2862] <210> 100
 [2863] <211> 58
 [2864] <212> PRT
 [2865] <213> 人工序列
 [2866] <220>
 [2867] <223> 合成多肽
 [2868] <400> 100
 [2869] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [2870] 1 5 10 15
 [2871] Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp
 [2872] 20 25 30
 [2873] Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys
 [2874] 35 40 45
 [2875] Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 [2876] 50 55
 [2877] <210> 101
 [2878] <211> 58
 [2879] <212> PRT
 [2880] <213> 人工序列
 [2881] <220>
 [2882] <223> 合成多肽
 [2883] <400> 101
 [2884] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [2885] 1 5 10 15

[2886]	Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp
[2887]	20 25 30
[2888]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys
[2889]	35 40 45
[2890]	Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ala Pro Ile
[2891]	50 55
[2892]	<210> 102
[2893]	<211> 58
[2894]	<212> PRT
[2895]	<213> 人工序列
[2896]	<220>
[2897]	<223> 合成多肽
[2898]	<400> 102
[2899]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2900]	1 5 10 15
[2901]	Pro Val Ala Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val Asp
[2902]	20 25 30
[2903]	Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys
[2904]	35 40 45
[2905]	Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ala Pro Ile
[2906]	50 55
[2907]	<210> 103
[2908]	<211> 59
[2909]	<212> PRT
[2910]	<213> 人工序列
[2911]	<220>
[2912]	<223> 合成多肽
[2913]	<400> 103
[2914]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2915]	1 5 10 15
[2916]	Pro Val Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val
[2917]	20 25 30
[2918]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys
[2919]	35 40 45
[2920]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
[2921]	50 55
[2922]	<210> 104
[2923]	<211> 59
[2924]	<212> PRT

[2925] <213> 人工序列
 [2926] <220>
 [2927] <223> 合成多肽
 [2928] <400> 104
 [2929] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [2930] 1 5 10 15
 [2931] Pro Val Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val
 [2932] 20 25 30
 [2933] Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys
 [2934] 35 40 45
 [2935] Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 [2936] 50 55
 [2937] <210> 105
 [2938] <211> 59
 [2939] <212> PRT
 [2940] <213> 人工序列
 [2941] <220>
 [2942] <223> 合成多肽
 [2943] <400> 105
 [2944] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [2945] 1 5 10 15
 [2946] Pro Val Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val
 [2947] 20 25 30
 [2948] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys
 [2949] 35 40 45
 [2950] Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ala Pro Ile
 [2951] 50 55
 [2952] <210> 106
 [2953] <211> 64
 [2954] <212> PRT
 [2955] <213> 智人
 [2956] <400> 106
 [2957] Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys
 [2958] 1 5 10 15
 [2959] Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 [2960] 20 25 30
 [2961] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 [2962] 35 40 45
 [2963] Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

[2964]	50	55	60
[2965]	<210> 107		
[2966]	<211> 59		
[2967]	<212> PRT		
[2968]	<213> 人工序列		
[2969]	<220>		
[2970]	<223> 合成多肽		
[2971]	<400> 107		
[2972]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[2973]	1	5	10 15
[2974]	Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val		
[2975]		20	25 30
[2976]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys		
[2977]		35	40 45
[2978]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile		
[2979]	50	55	
[2980]	<210> 108		
[2981]	<211> 65		
[2982]	<212> PRT		
[2983]	<213> 人工序列		
[2984]	<220>		
[2985]	<223> 合成多肽		
[2986]	<400> 108		
[2987]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
[2988]	1	5	10 15
[2989]	Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
[2990]		20	25 30
[2991]	Pro Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln		
[2992]		35	40 45
[2993]	Phe Asn Trp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
[2994]	50	55	60
[2995]	Ile		
[2996]	65		
[2997]	<210> 109		
[2998]	<211> 61		
[2999]	<212> PRT		
[3000]	<213> 人工序列		
[3001]	<220>		
[3002]	<223> 合成多肽		

[3003]	<400> 109
[3004]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3005]	1 5 10 15
[3006]	Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val
[3007]	20 25 30
[3008]	Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[3009]	35 40 45
[3010]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3011]	50 55 60
[3012]	<210> 110
[3013]	<211> 62
[3014]	<212> PRT
[3015]	<213> 人工序列
[3016]	<220>
[3017]	<223> 合成多肽
[3018]	<400> 110
[3019]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3020]	1 5 10 15
[3021]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys
[3022]	20 25 30
[3023]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[3024]	35 40 45
[3025]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3026]	50 55 60
[3027]	<210> 111
[3028]	<211> 62
[3029]	<212> PRT
[3030]	<213> 人工序列
[3031]	<220>
[3032]	<223> 合成多肽
[3033]	<400> 111
[3034]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3035]	1 5 10 15
[3036]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys
[3037]	20 25 30
[3038]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp
[3039]	35 40 45
[3040]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3041]	50 55 60

[3042]	<210>	112																	
[3043]	<211>	59																	
[3044]	<212>	PRT																	
[3045]	<213>	人工序列																	
[3046]	<220>																		
[3047]	<223>	合成多肽																	
[3048]	<400>	112																	
[3049]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala																		
[3050]	1			5						10								15	
[3051]	Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val																		
[3052]				20						25								30	
[3053]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys																		
[3054]				35						40								45	
[3055]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile																		
[3056]				50						55									
[3057]	<210>	113																	
[3058]	<211>	61																	
[3059]	<212>	PRT																	
[3060]	<213>	人工序列																	
[3061]	<220>																		
[3062]	<223>	合成多肽																	
[3063]	<400>	113																	
[3064]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala																		
[3065]	1			5						10								15	
[3066]	Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val																		
[3067]				20						25								30	
[3068]	Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr																		
[3069]				35						40								45	
[3070]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile																		
[3071]				50						55								60	
[3072]	<210>	114																	
[3073]	<211>	62																	
[3074]	<212>	PRT																	
[3075]	<213>	人工序列																	
[3076]	<220>																		
[3077]	<223>	合成多肽																	
[3078]	<400>	114																	
[3079]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala																		
[3080]	1			5						10								15	

[3081]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys
[3082]	20 25 30
[3083]	Val Val Val Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[3084]	35 40 45
[3085]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3086]	50 55 60
[3087]	<210> 115
[3088]	<211> 62
[3089]	<212> PRT
[3090]	<213> 人工序列
[3091]	<220>
[3092]	<223> 合成多肽
[3093]	<400> 115
[3094]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3095]	1 5 10 15
[3096]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys
[3097]	20 25 30
[3098]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[3099]	35 40 45
[3100]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile
[3101]	50 55 60
[3102]	<210> 116
[3103]	<211> 62
[3104]	<212> PRT
[3105]	<213> 人工序列
[3106]	<220>
[3107]	<223> 合成多肽
[3108]	<400> 116
[3109]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3110]	1 5 10 15
[3111]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys
[3112]	20 25 30
[3113]	Val Val Val Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[3114]	35 40 45
[3115]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile
[3116]	50 55 60
[3117]	<210> 117
[3118]	<211> 59
[3119]	<212> PRT

[3120]	<213>	人工序列
[3121]	<220>	
[3122]	<223>	合成多肽
[3123]	<400>	117
[3124]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[3125]	1	5 10 15
[3126]	Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val	
[3127]		20 25 30
[3128]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys	
[3129]		35 40 45
[3130]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile	
[3131]		50 55
[3132]	<210>	118
[3133]	<211>	59
[3134]	<212>	PRT
[3135]	<213>	人工序列
[3136]	<220>	
[3137]	<223>	合成多肽
[3138]	<400>	118
[3139]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[3140]	1	5 10 15
[3141]	Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val	
[3142]		20 25 30
[3143]	Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys	
[3144]		35 40 45
[3145]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile	
[3146]		50 55
[3147]	<210>	119
[3148]	<211>	59
[3149]	<212>	PRT
[3150]	<213>	人工序列
[3151]	<220>	
[3152]	<223>	合成多肽
[3153]	<400>	119
[3154]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[3155]	1	5 10 15
[3156]	Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val	
[3157]		20 25 30
[3158]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys	

[3159]	35	40	45
[3160]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile		
[3161]	50	55	
[3162]	<210> 120		
[3163]	<211> 59		
[3164]	<212> PRT		
[3165]	<213> 人工序列		
[3166]	<220>		
[3167]	<223> 合成多肽		
[3168]	<400> 120		
[3169]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[3170]	1	5	10 15
[3171]	Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val Val		
[3172]	20	25	30
[3173]	Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys Cys		
[3174]	35	40	45
[3175]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile		
[3176]	50	55	
[3177]	<210> 121		
[3178]	<211> 60		
[3179]	<212> PRT		
[3180]	<213> 人工序列		
[3181]	<220>		
[3182]	<223> 合成多肽		
[3183]	<400> 121		
[3184]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[3185]	1	5	10 15
[3186]	Pro Glu Phe Leu Gly Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val Val		
[3187]	20	25	30
[3188]	Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Lys		
[3189]	35	40	45
[3190]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile		
[3191]	50	55	60
[3192]	<210> 122		
[3193]	<211> 61		
[3194]	<212> PRT		
[3195]	<213> 人工序列		
[3196]	<220>		
[3197]	<223> 合成多肽		

[3198]	<400> 122
[3199]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3200]	1 5 10 15
[3201]	Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val
[3202]	20 25 30
[3203]	Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr
[3204]	35 40 45
[3205]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3206]	50 55 60
[3207]	<210> 123
[3208]	<211> 61
[3209]	<212> PRT
[3210]	<213> 人工序列
[3211]	<220>
[3212]	<223> 合成多肽
[3213]	<400> 123
[3214]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3215]	1 5 10 15
[3216]	Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val
[3217]	20 25 30
[3218]	Val Val Asp Val Glu Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[3219]	35 40 45
[3220]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3221]	50 55 60
[3222]	<210> 124
[3223]	<211> 61
[3224]	<212> PRT
[3225]	<213> 人工序列
[3226]	<220>
[3227]	<223> 合成多肽
[3228]	<400> 124
[3229]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3230]	1 5 10 15
[3231]	Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys Val
[3232]	20 25 30
[3233]	Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[3234]	35 40 45
[3235]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro Ser Ser Ile
[3236]	50 55 60

[3276]	Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Thr Cys
[3277]	20 25 30
[3278]	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[3279]	35 40 45
[3280]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[3281]	50 55 60
[3282]	<210> 128
[3283]	<211> 231
[3284]	<212> PRT
[3285]	<213> 人工序列
[3286]	<220>
[3287]	<223> 合成多肽
[3288]	<400> 128
[3289]	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
[3290]	1 5 10 15
[3291]	Pro Ala Pro Glu Phe Leu Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3292]	20 25 30
[3293]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3294]	35 40 45
[3295]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Glu Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3296]	50 55 60
[3297]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3298]	65 70 75 80
[3299]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3300]	85 90 95
[3301]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3302]	100 105 110
[3303]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3304]	115 120 125
[3305]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[3306]	130 135 140
[3307]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3308]	145 150 155 160
[3309]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3310]	165 170 175
[3311]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3312]	180 185 190
[3313]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[3314]	195 200 205

[3315]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3316]	210 215 220
[3317]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[3318]	225 230

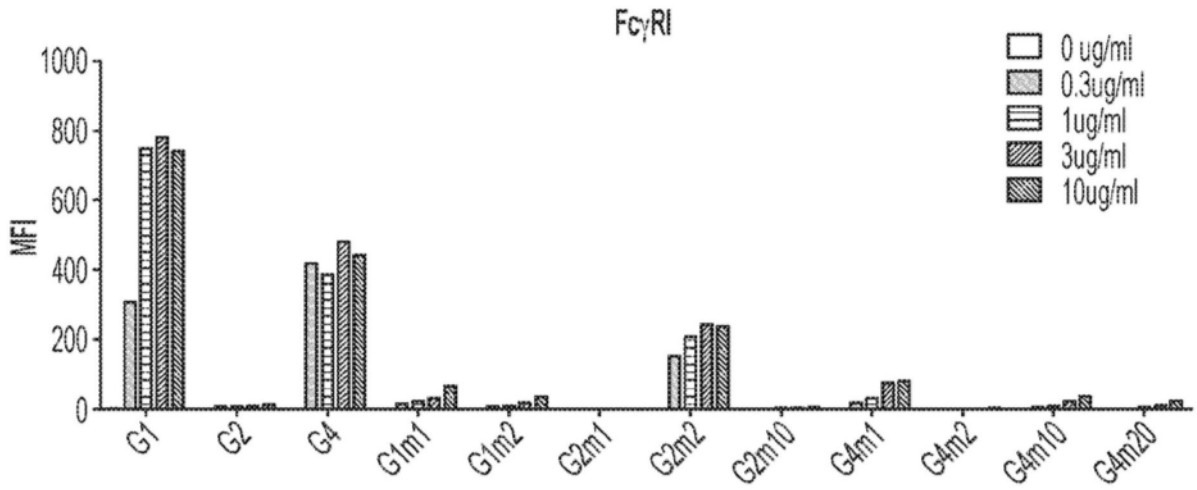


图1A

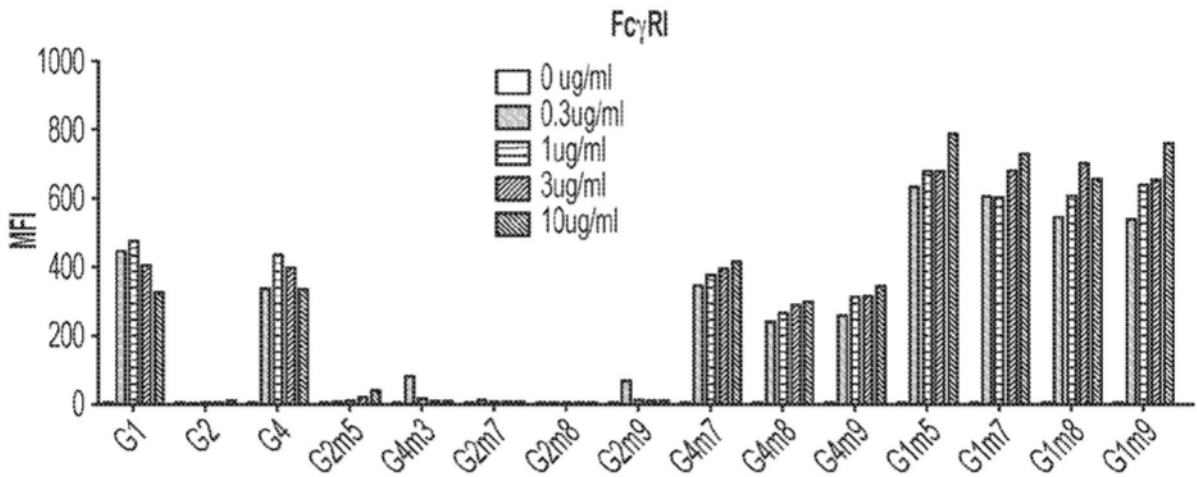


图1B

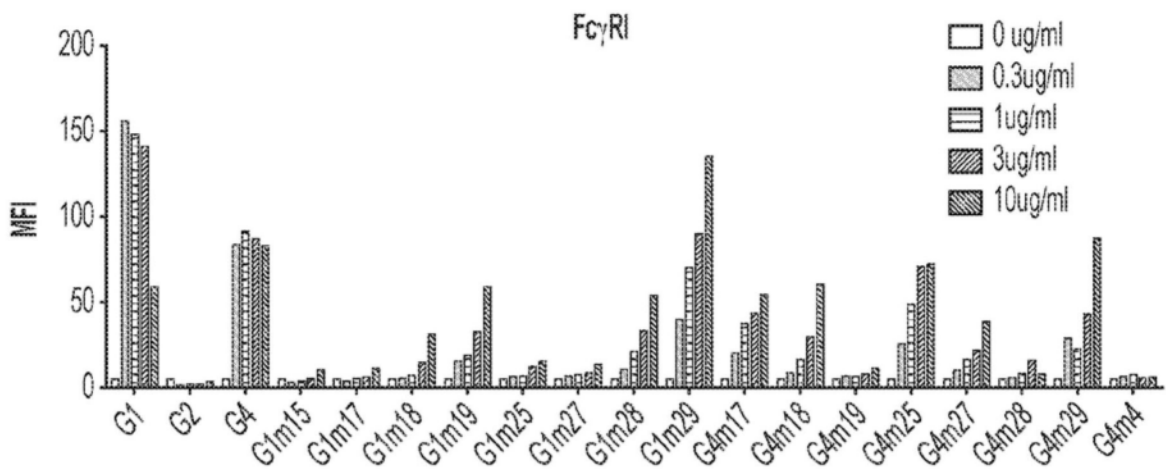


图1C

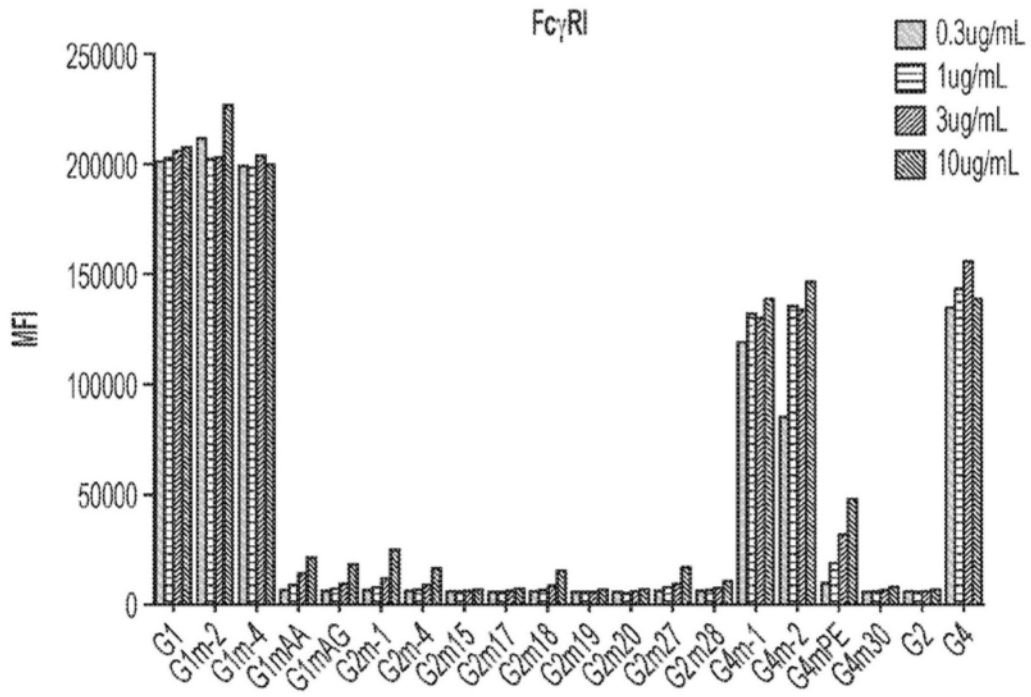


图1D

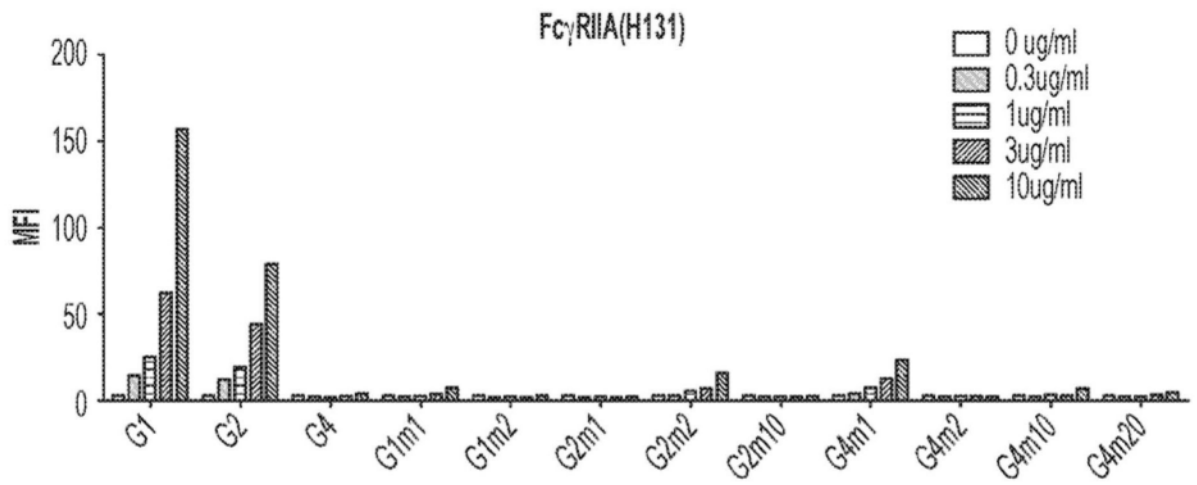


图1E

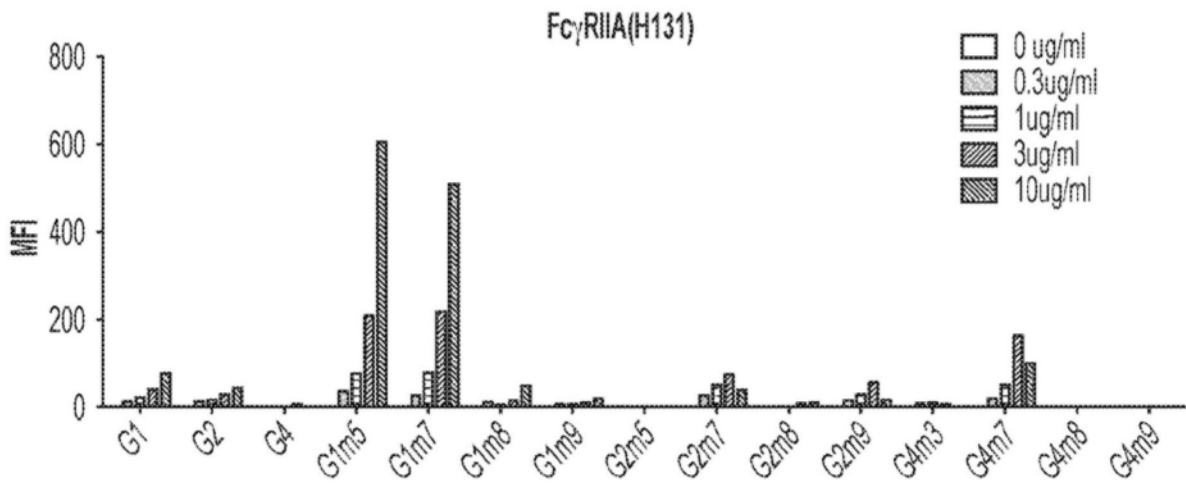


图1F

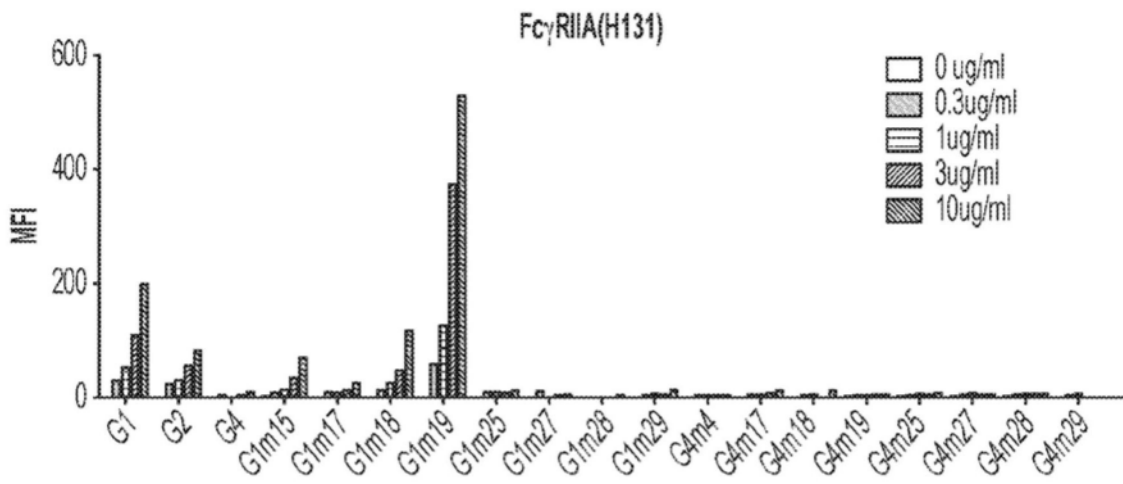


图1G

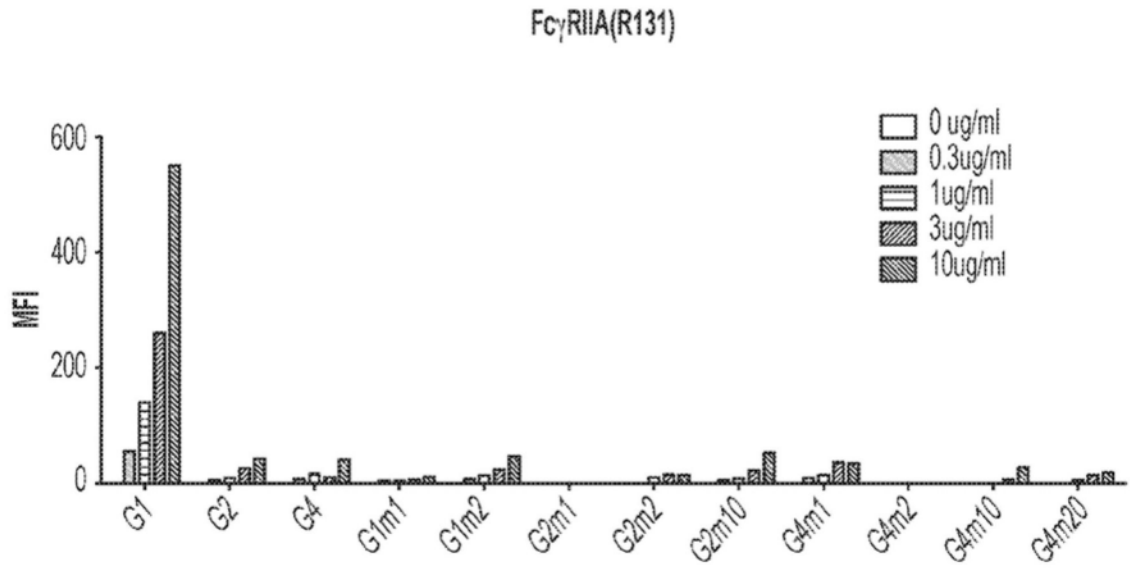


图1H

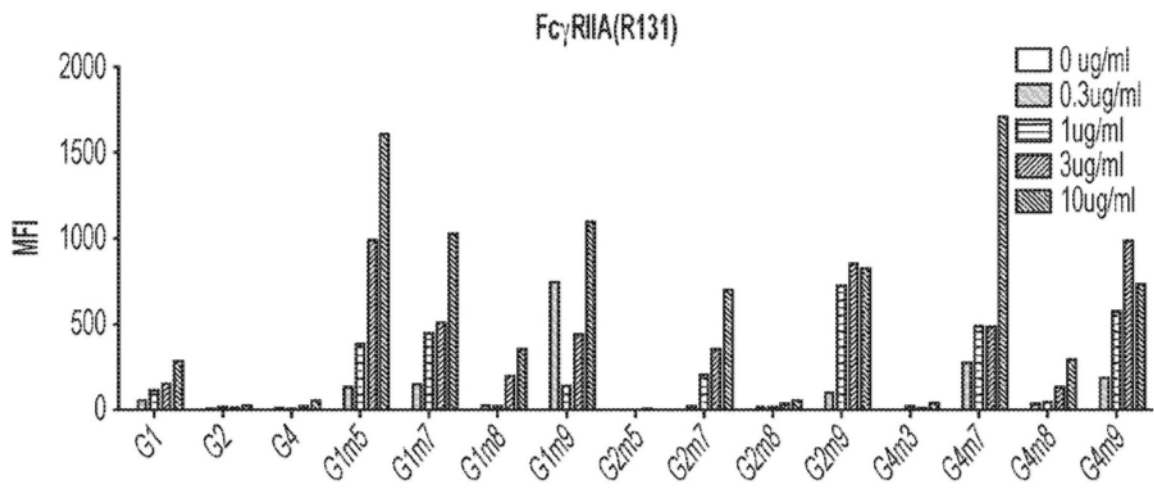


图1I

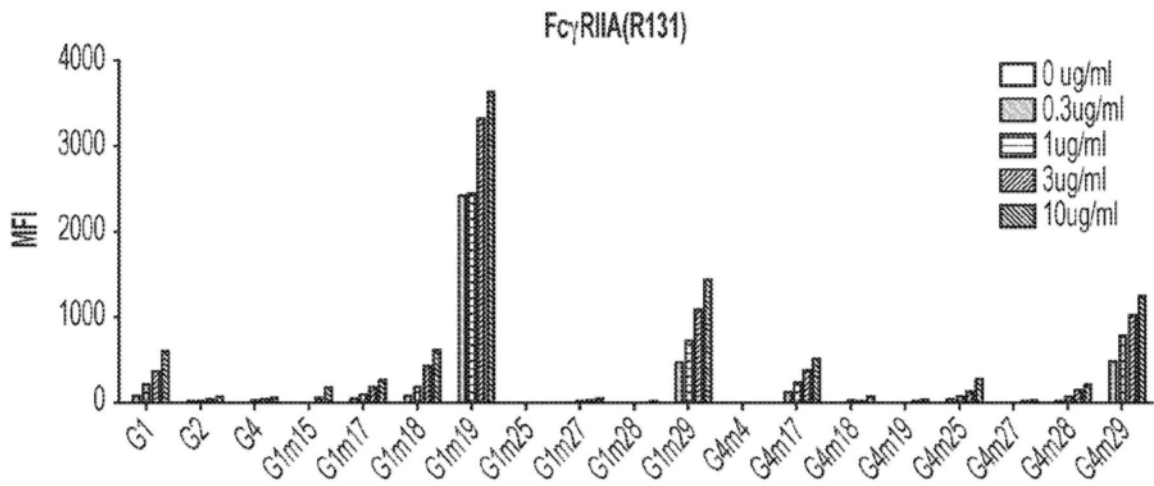


图1J

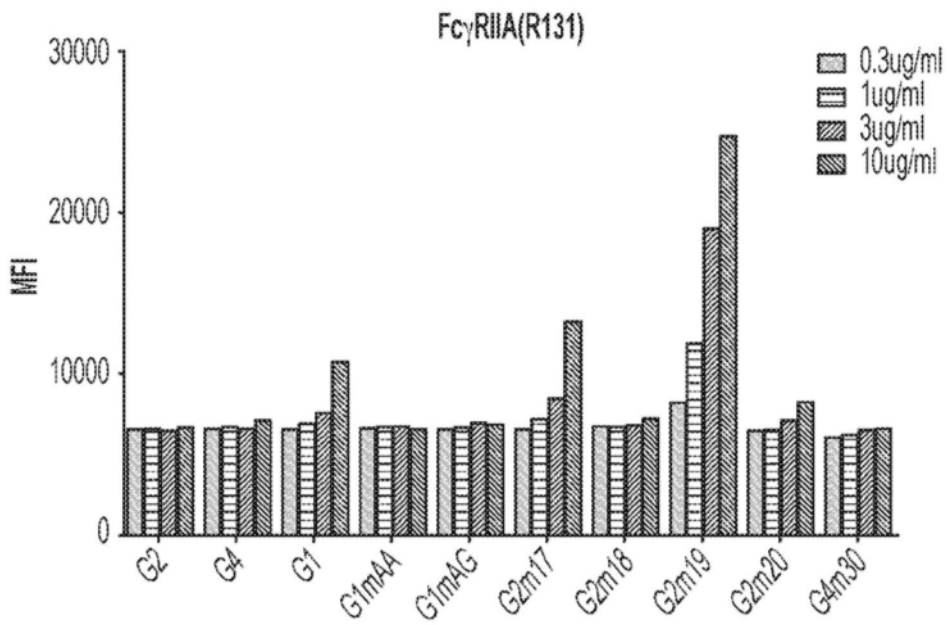


图1K

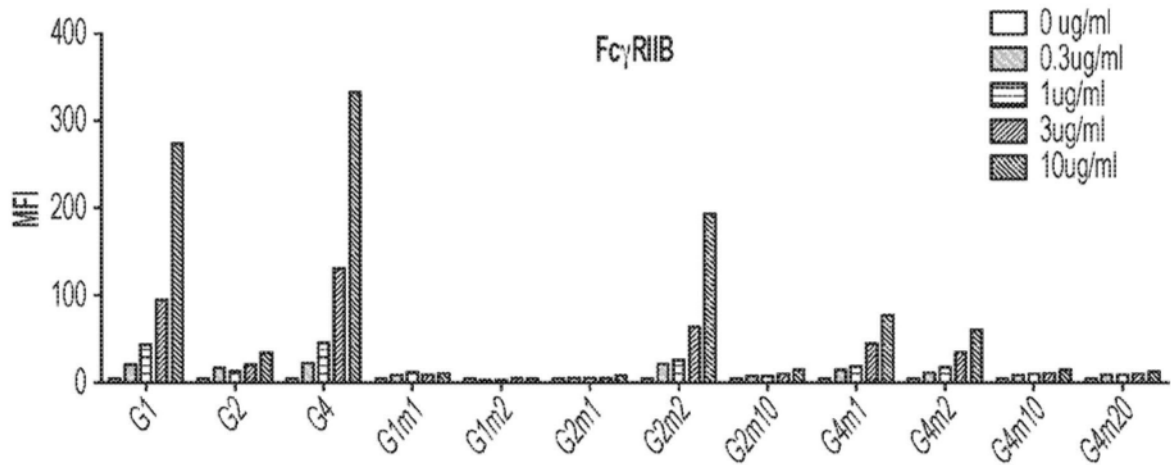


图1L

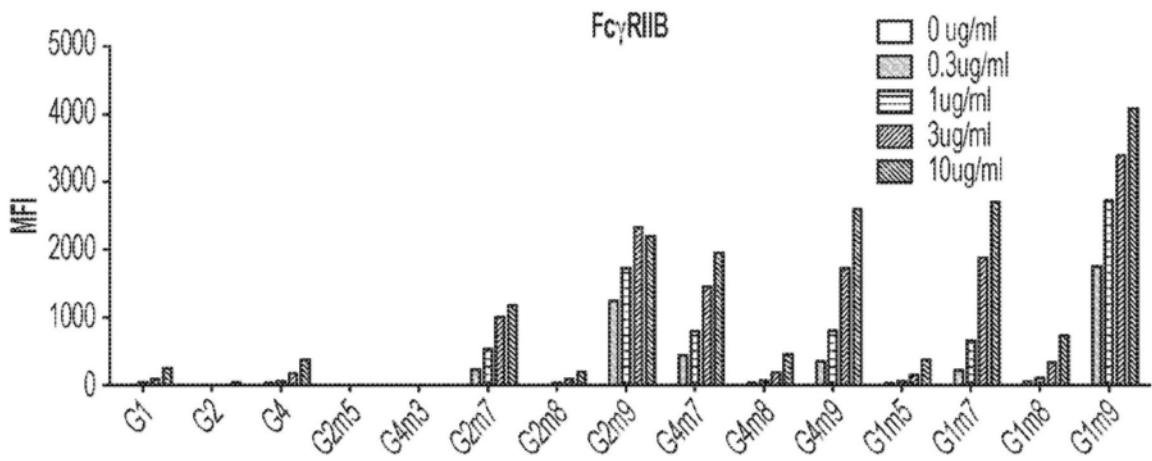


图1M

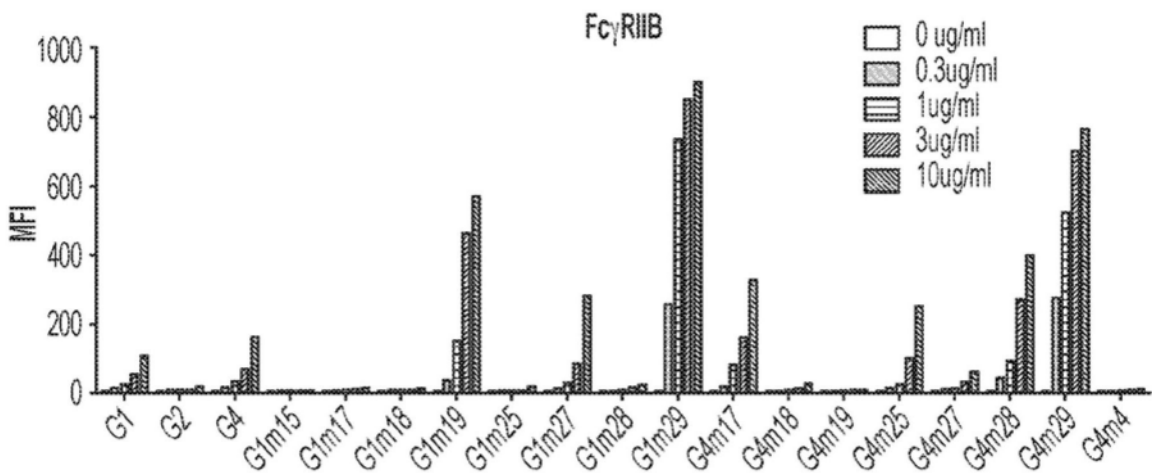


图1N

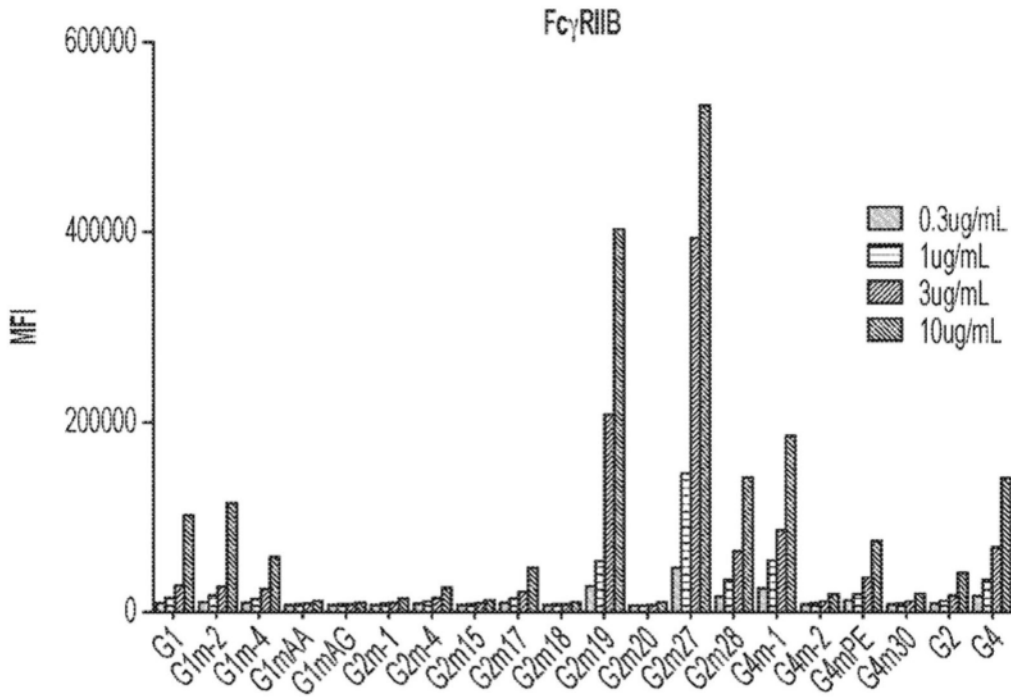


图10

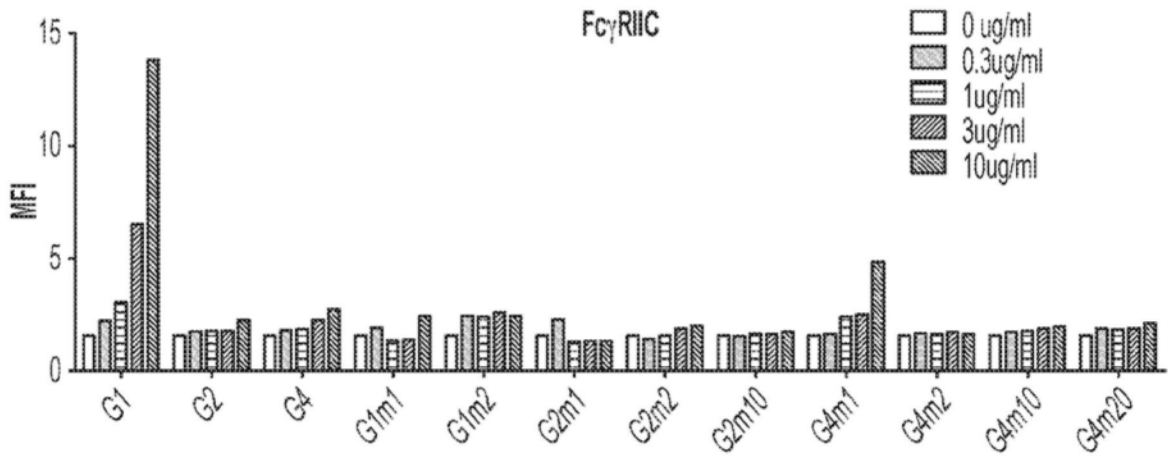


图1P

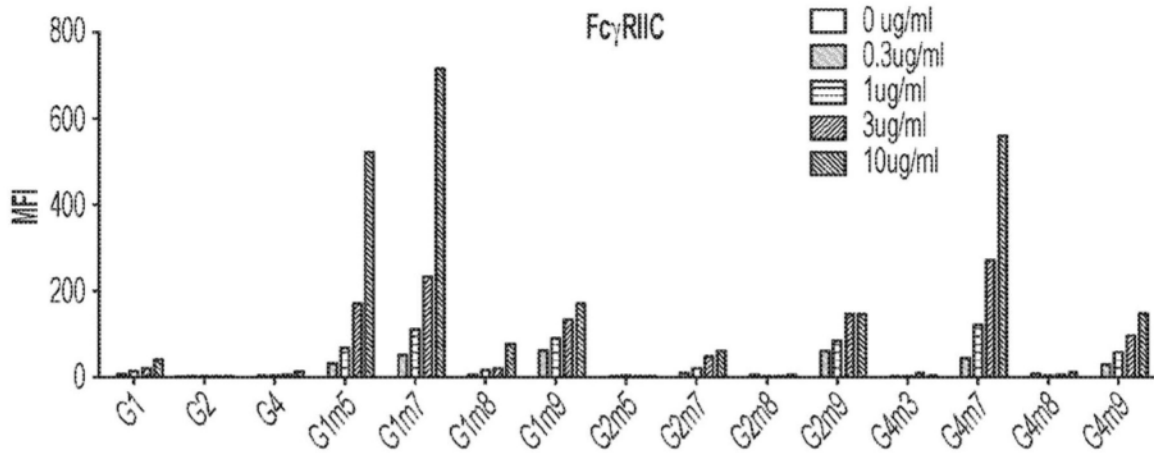


图1Q

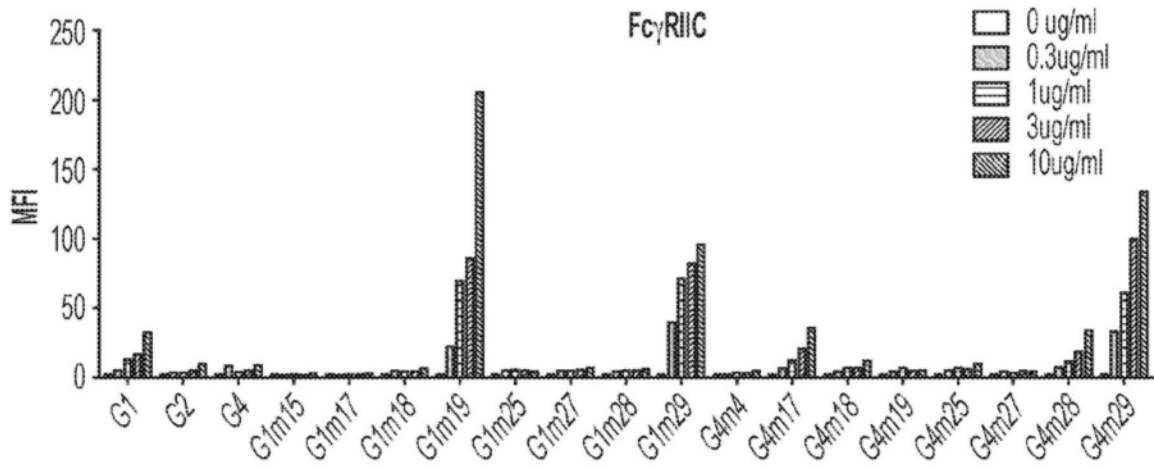


图1R

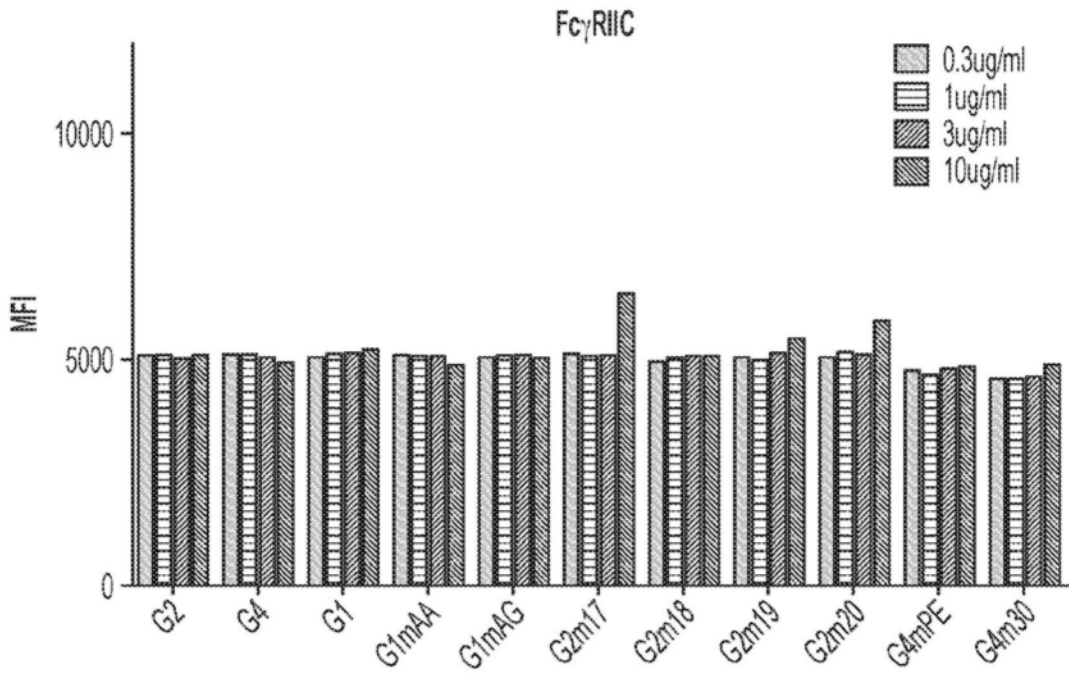


图1S

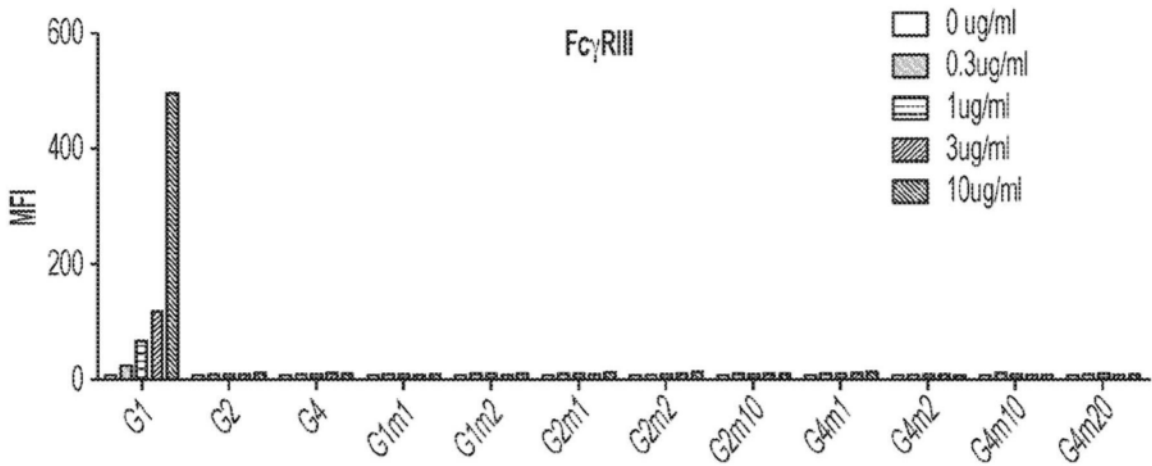


图1T

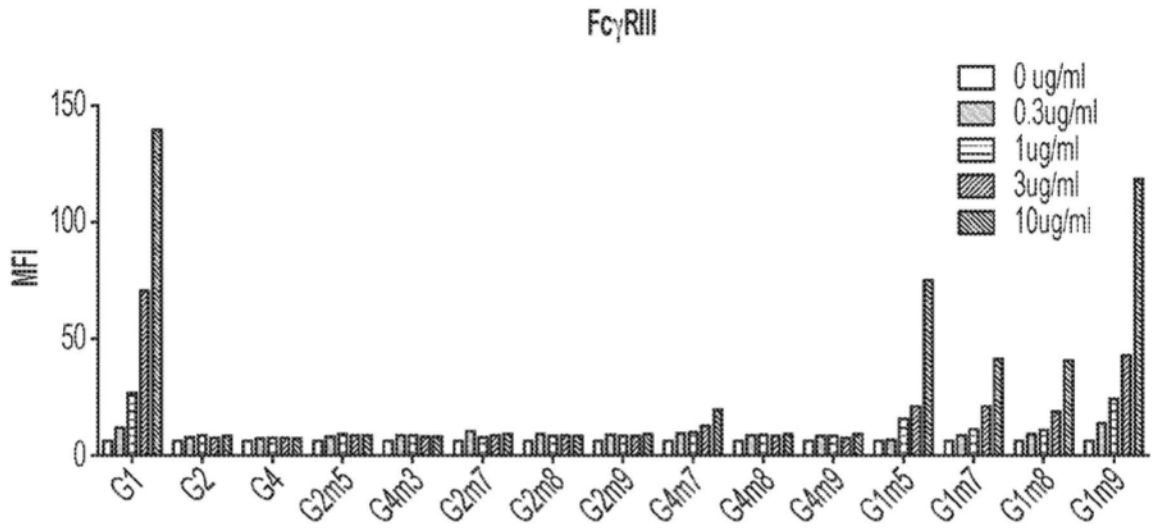


图1U

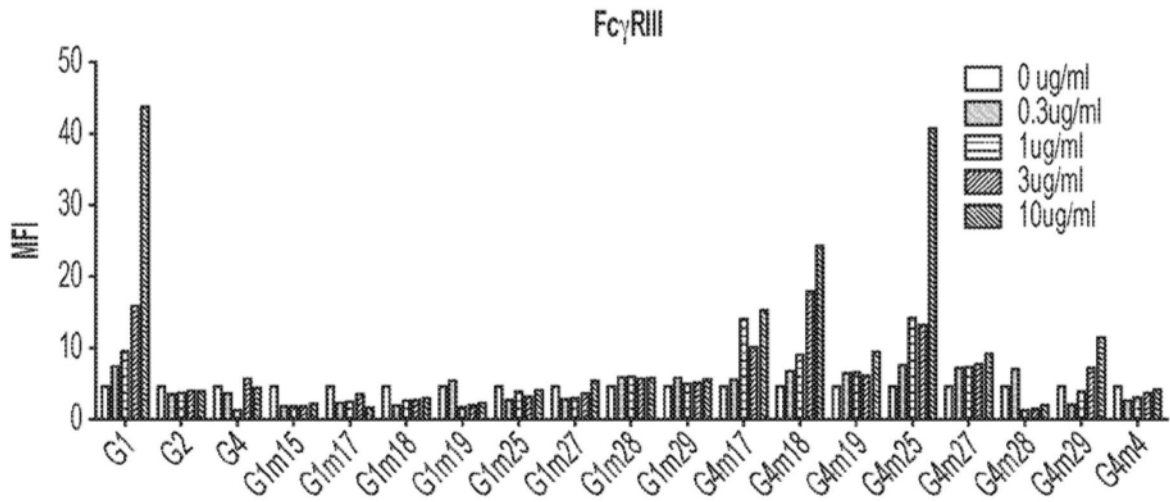


图1V

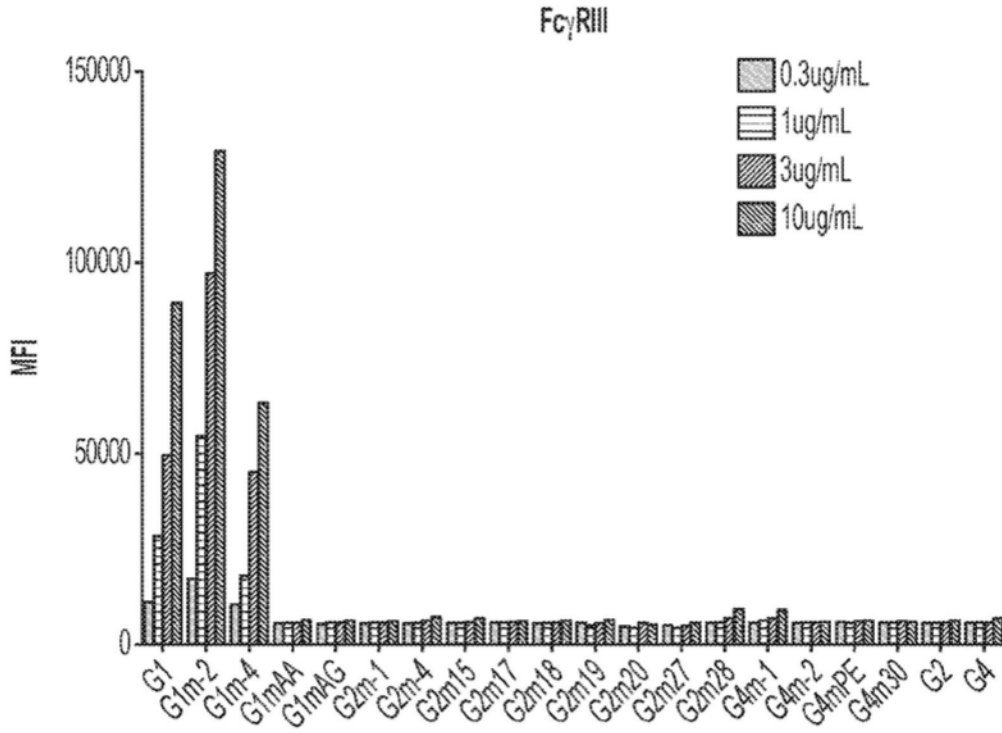


图1W

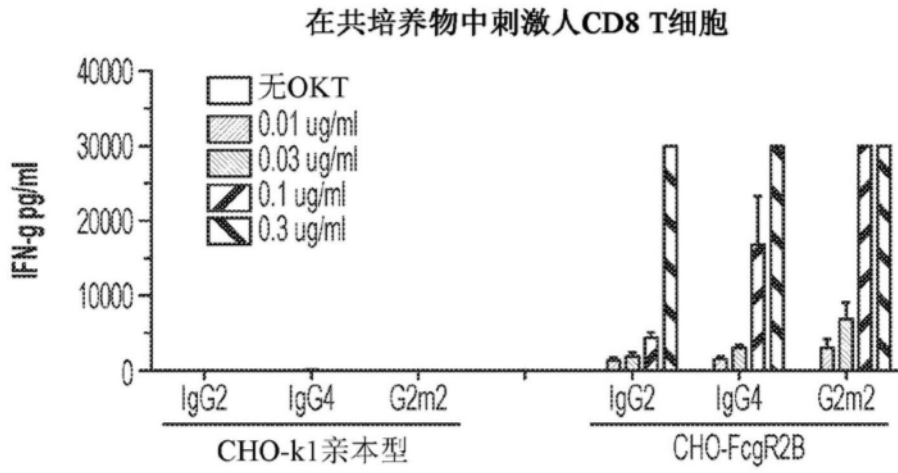


图2A

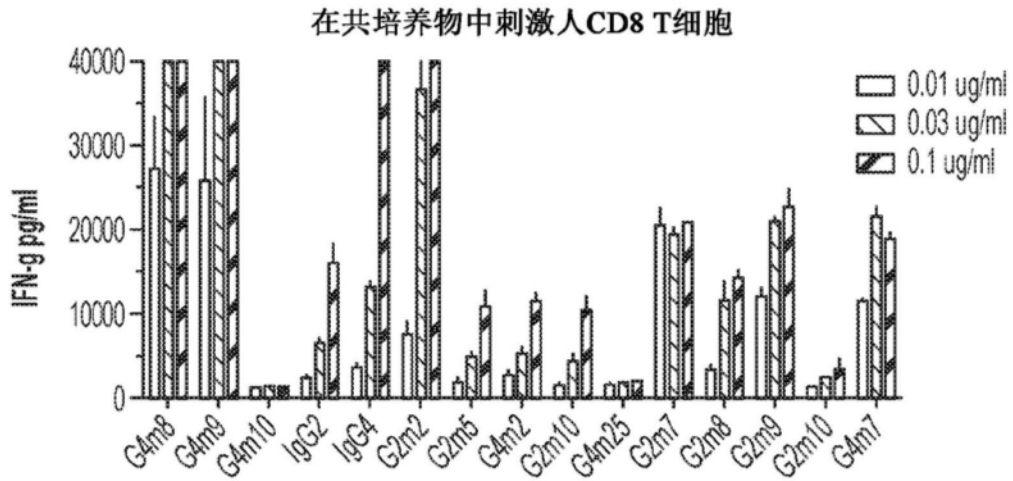


图2B

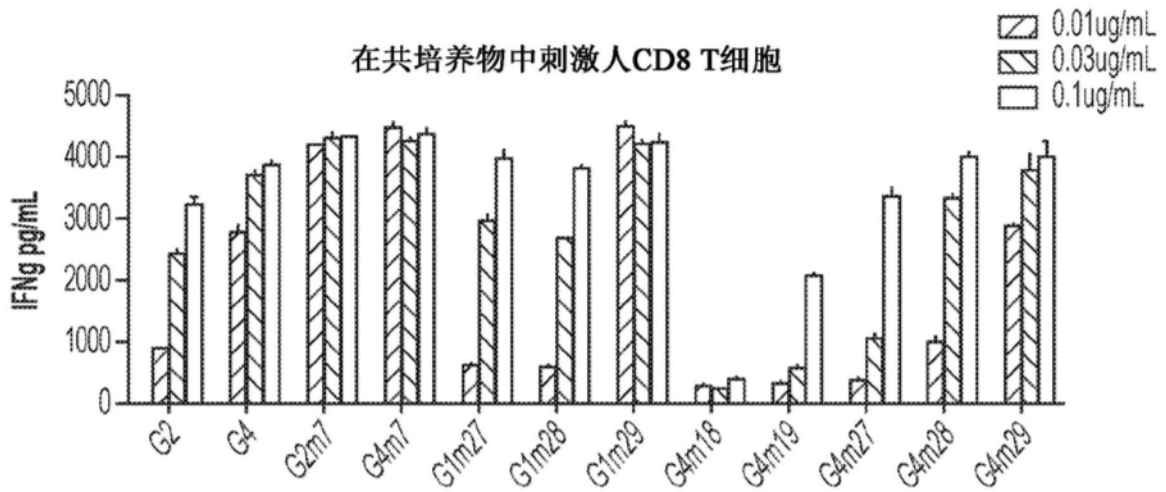


图2C

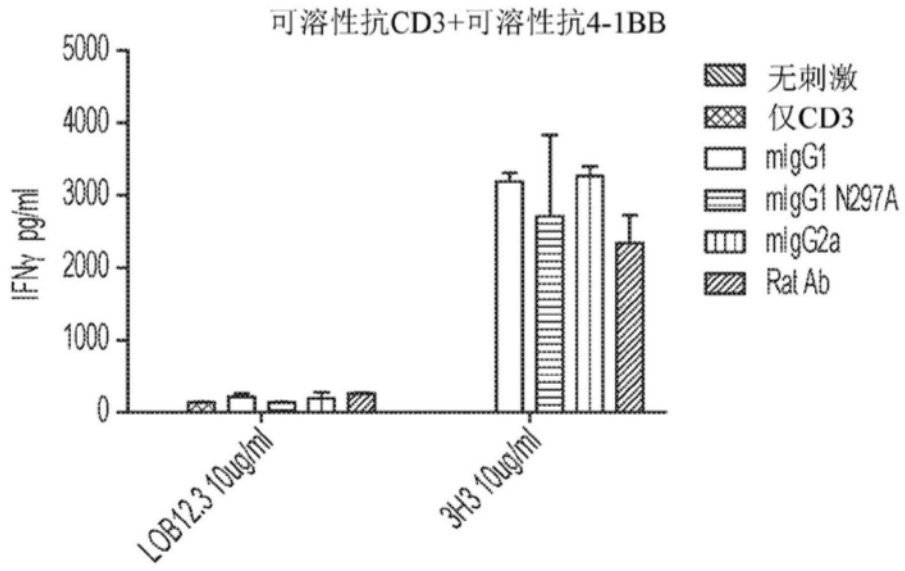


图3

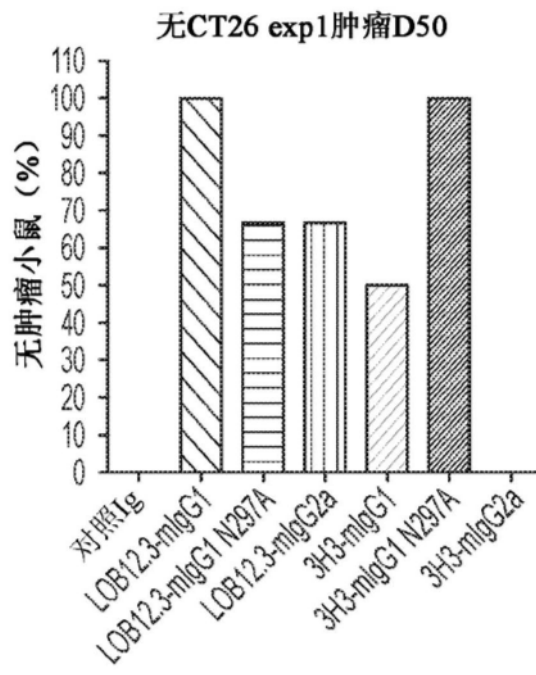


图4A

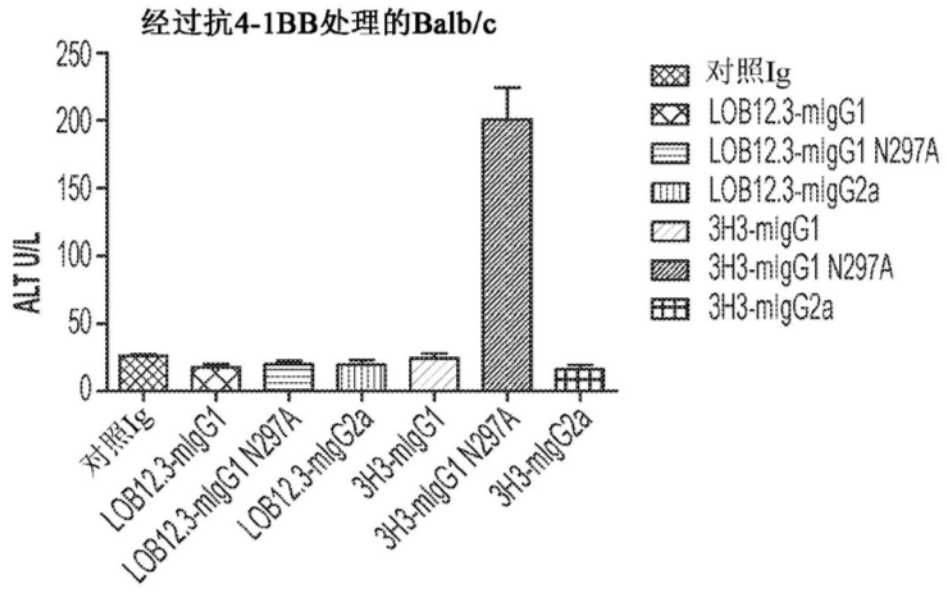


图4B

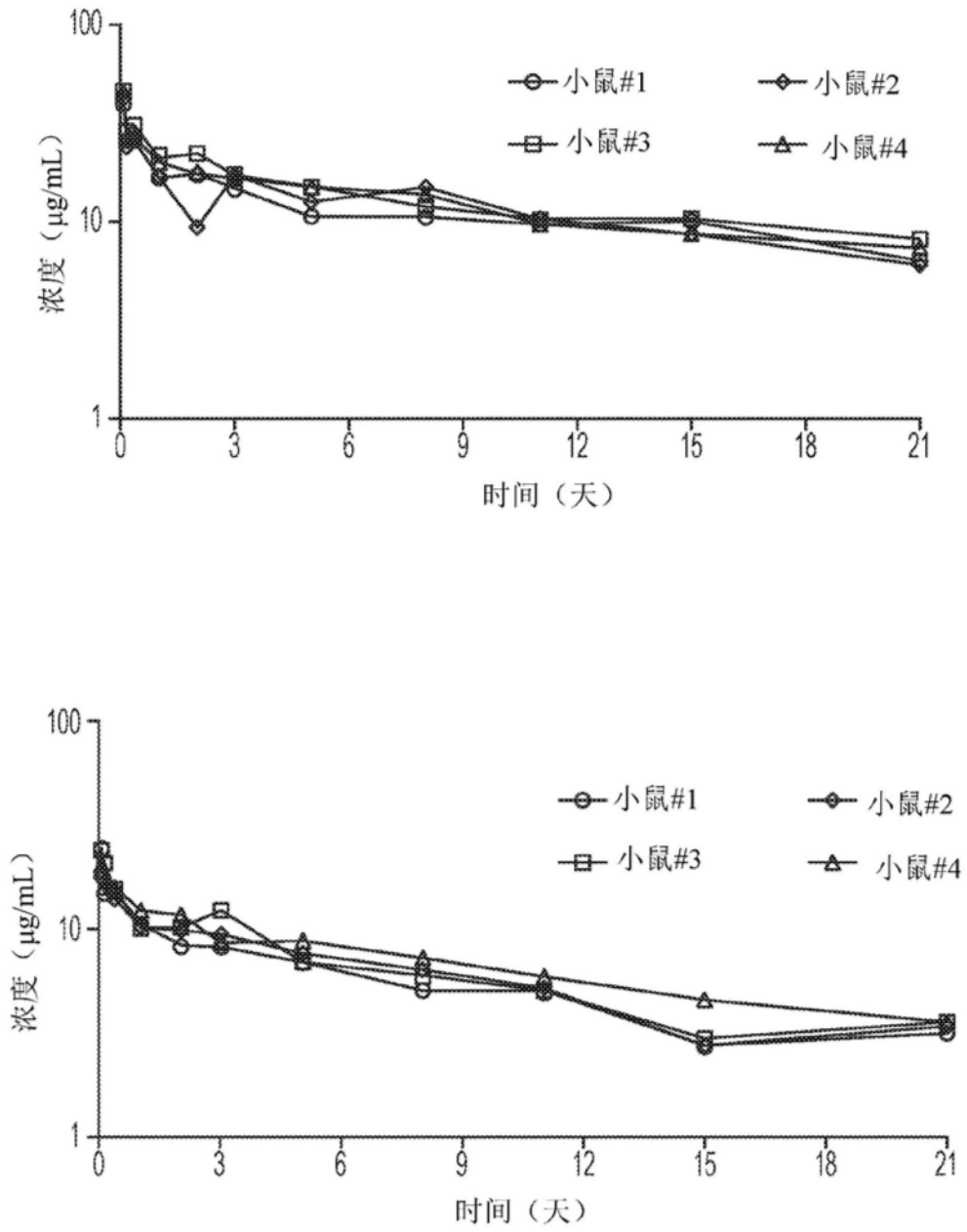


图5A

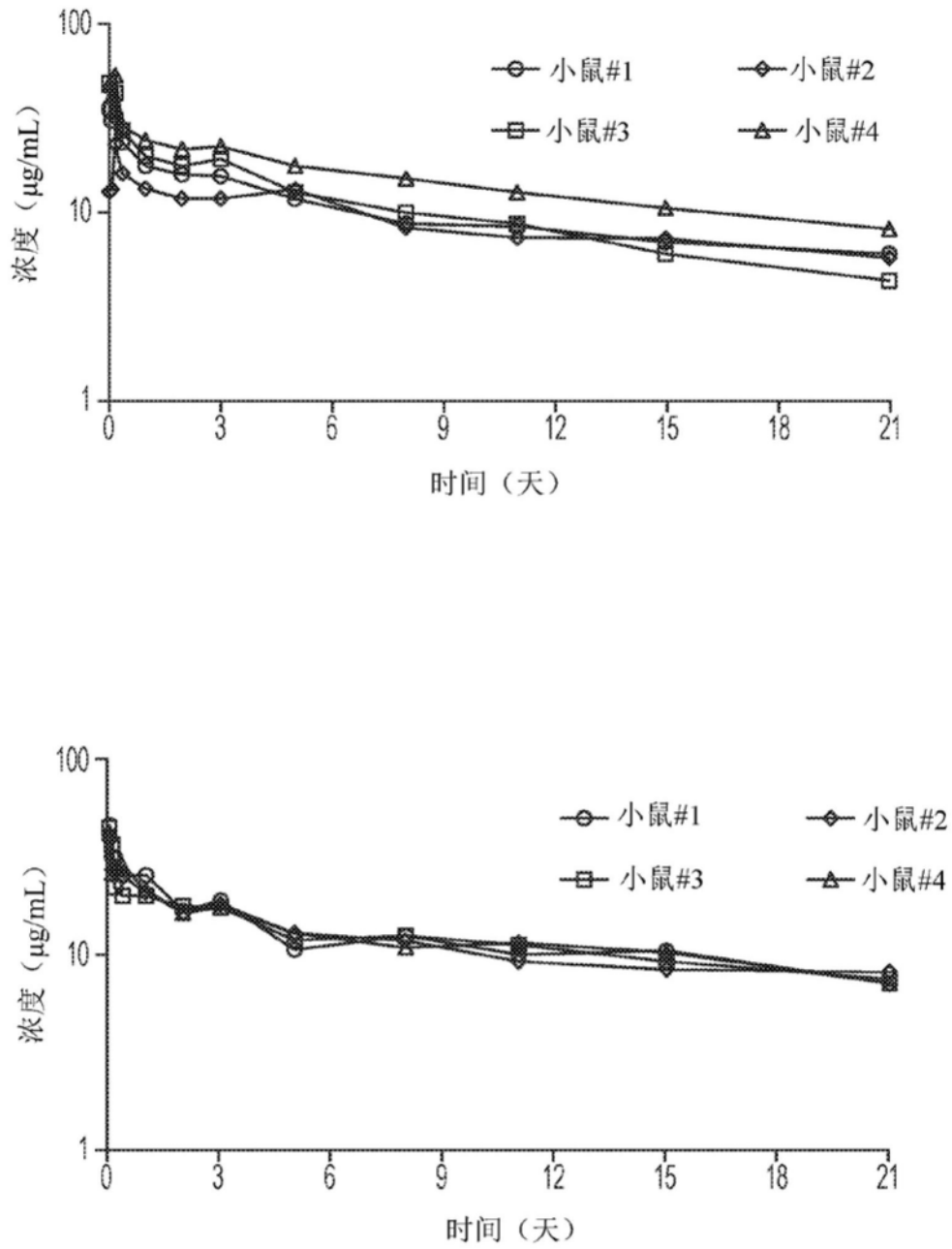


图5B

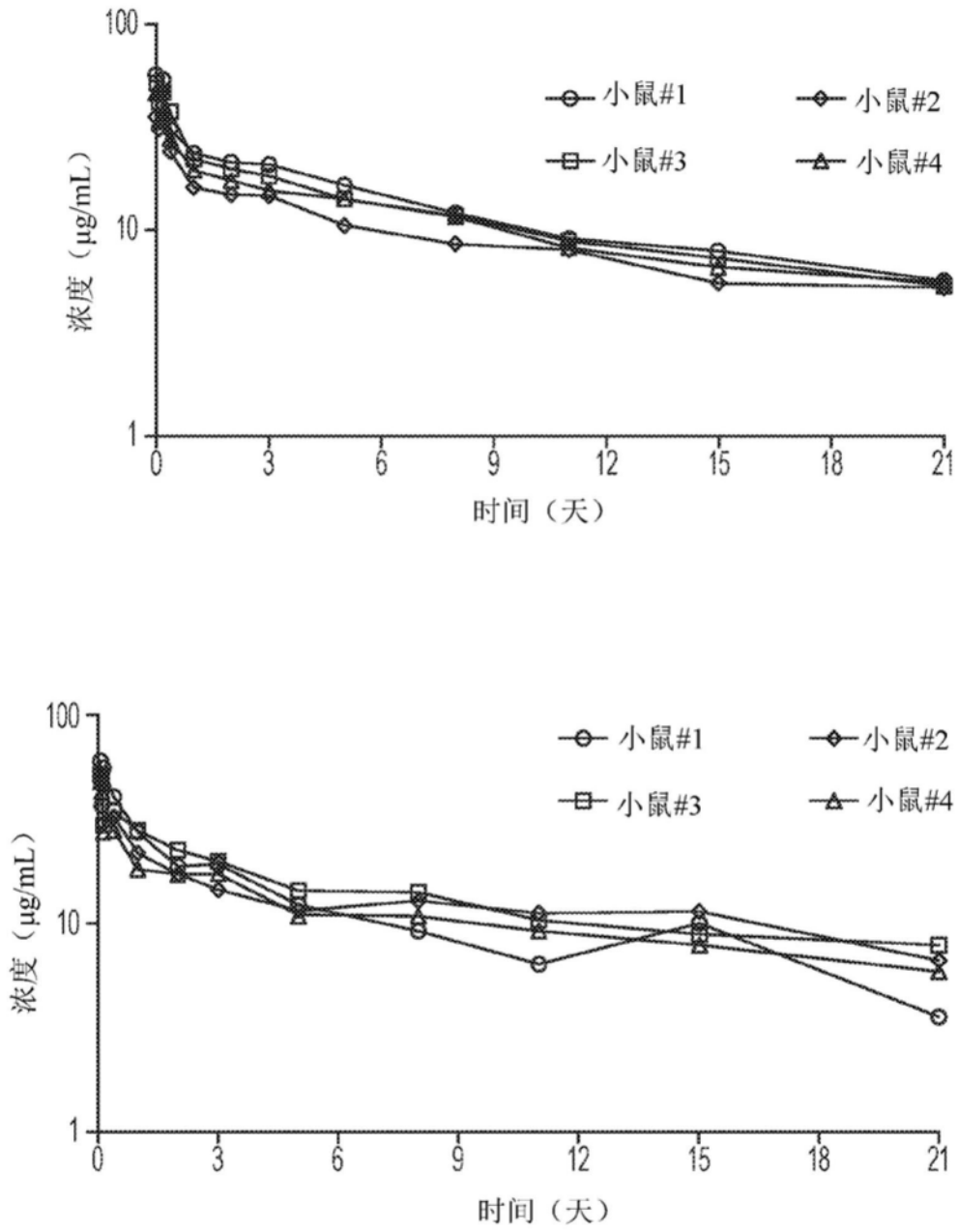


图5C

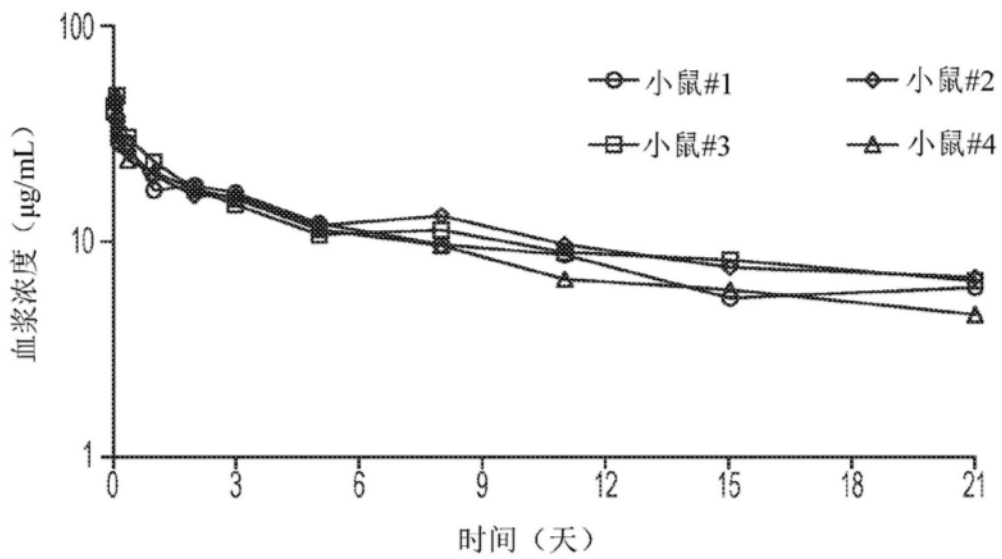
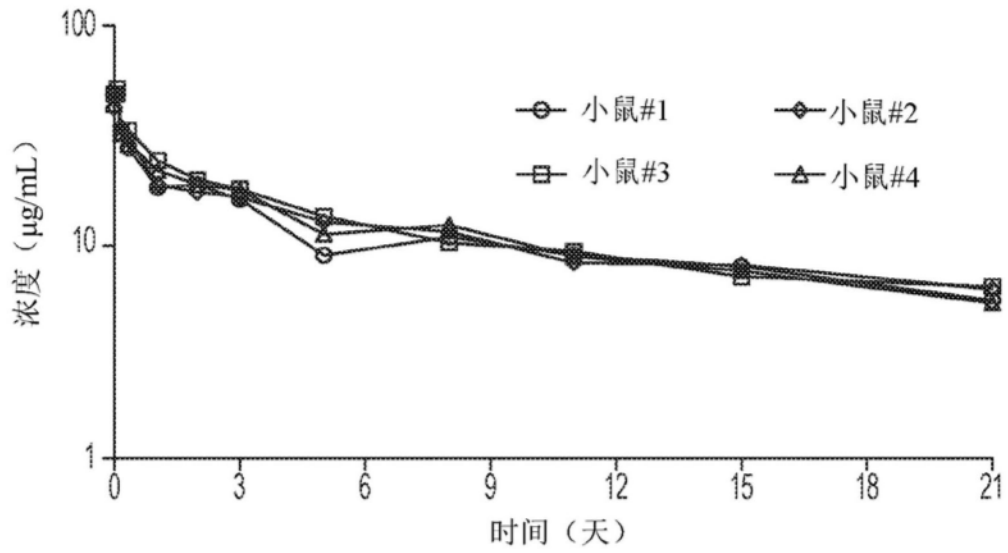


图5D

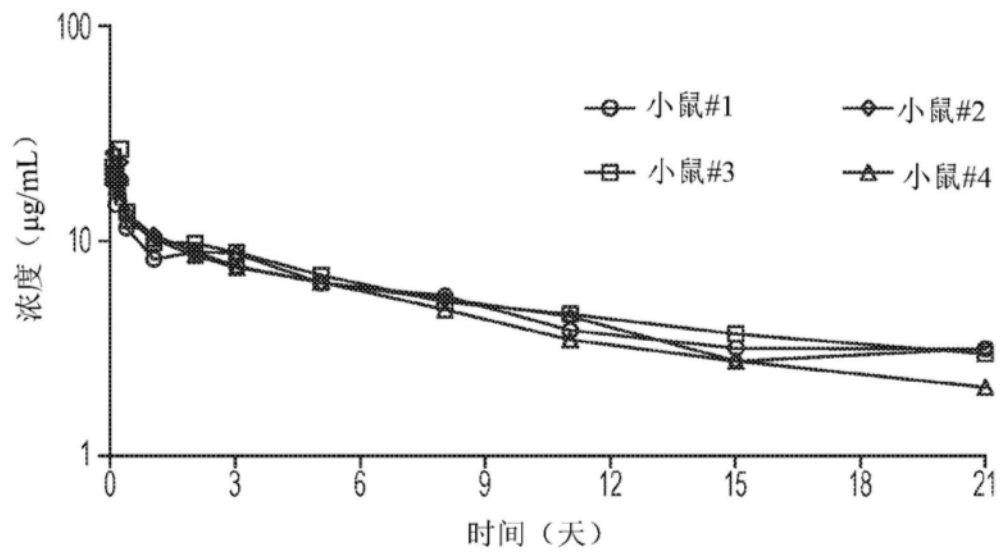
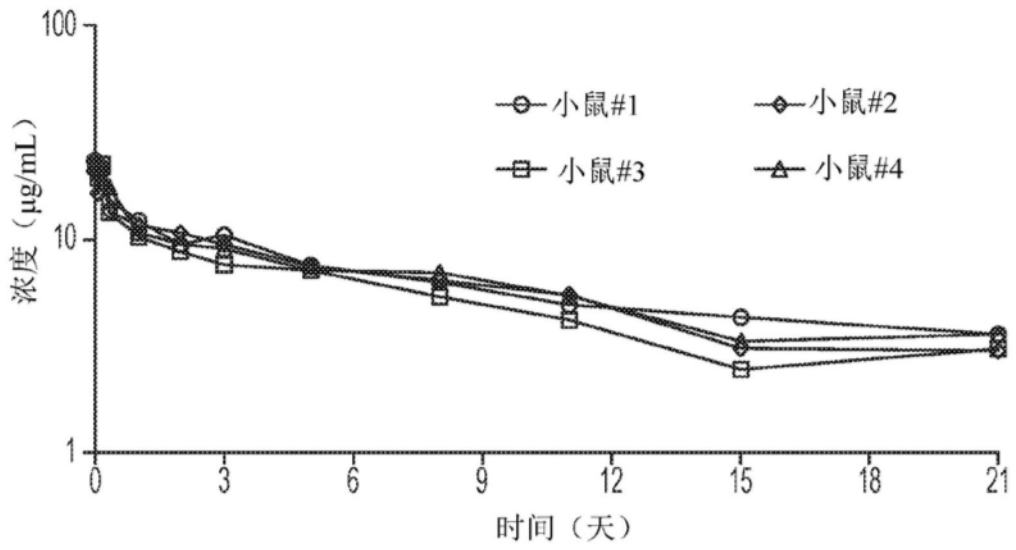


图5E

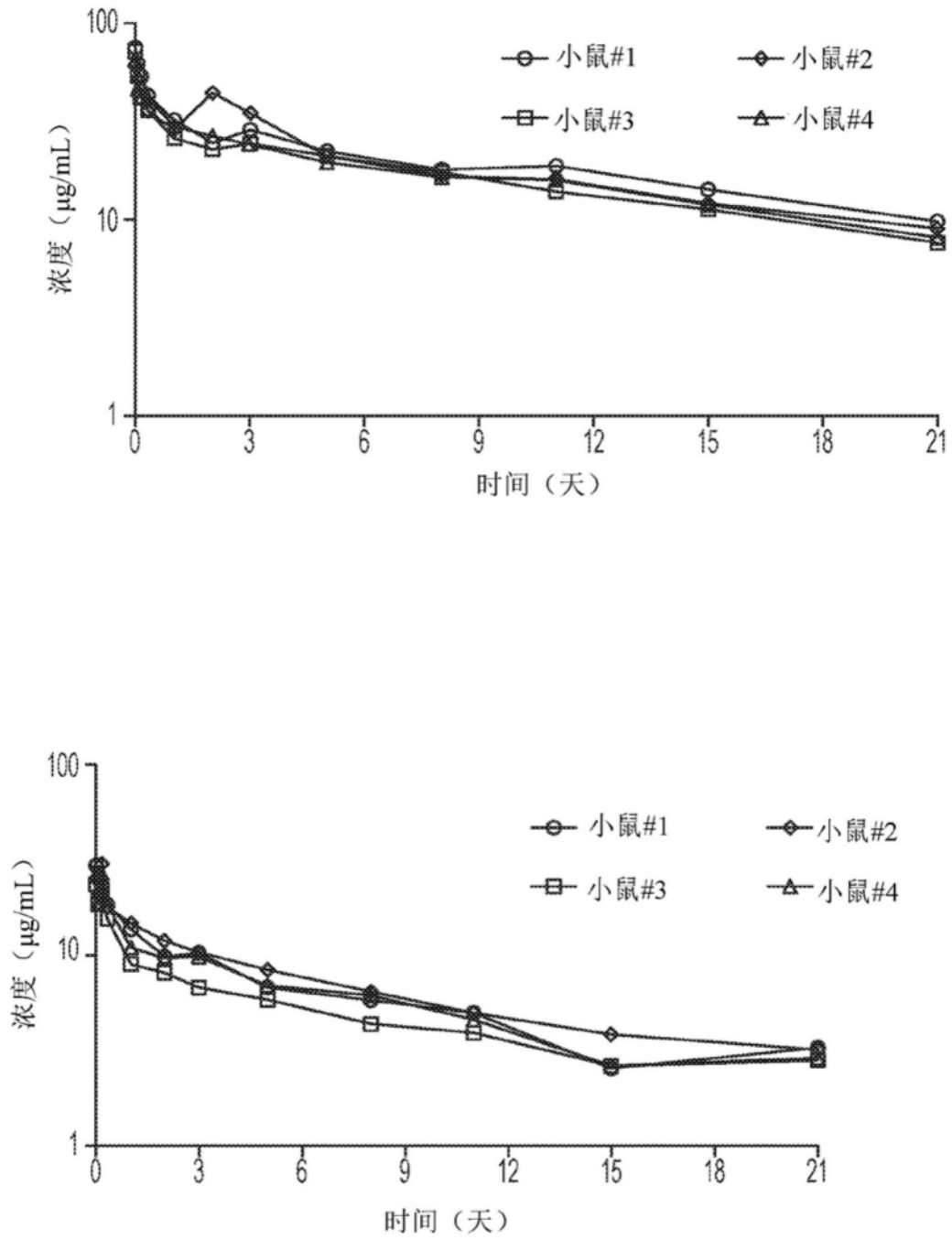


图5F

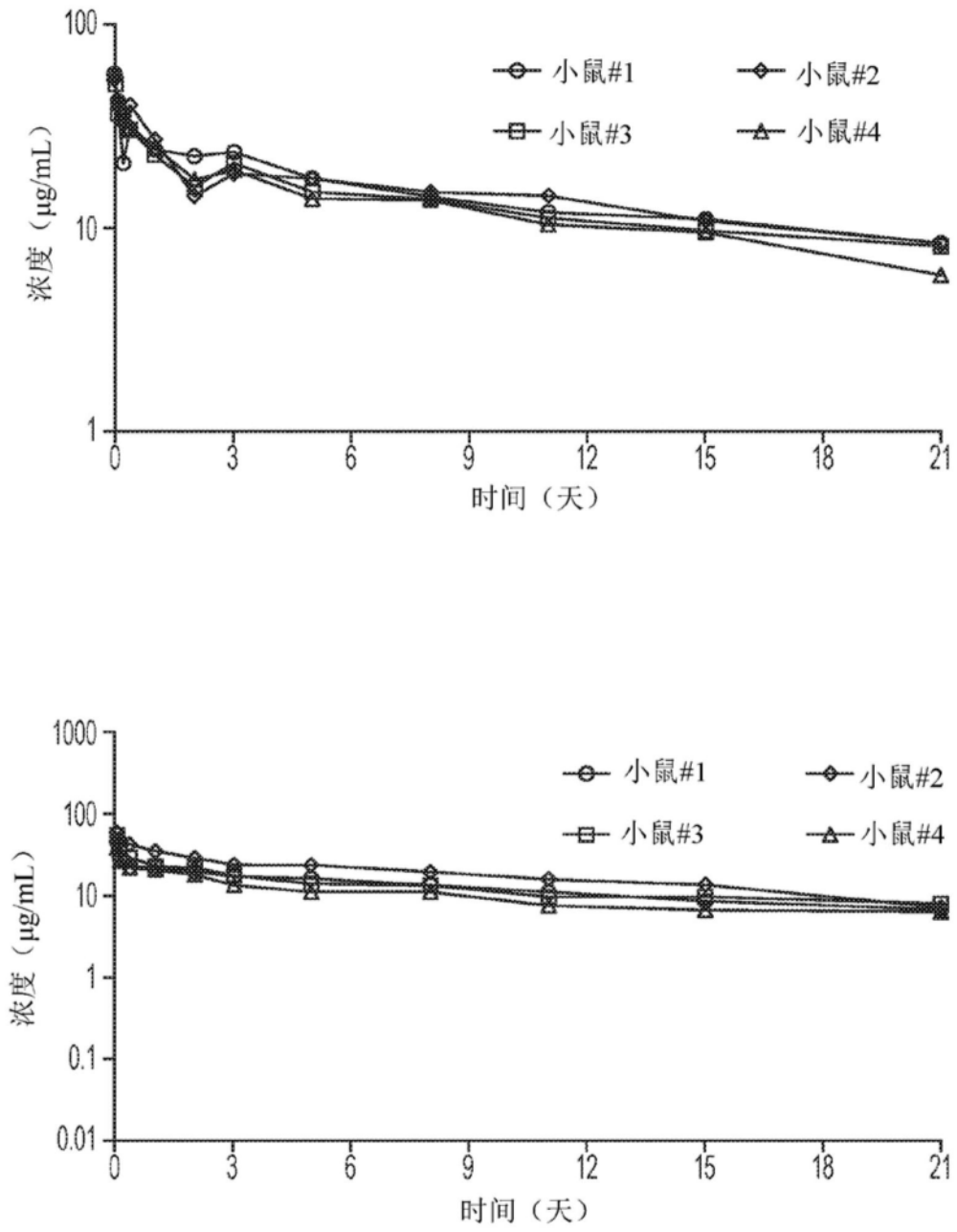


图5G

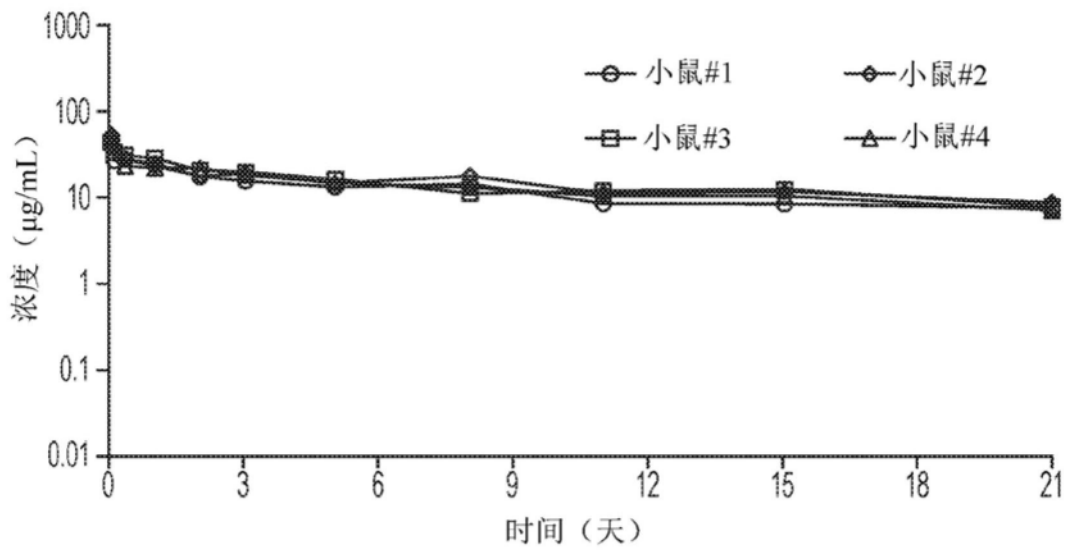
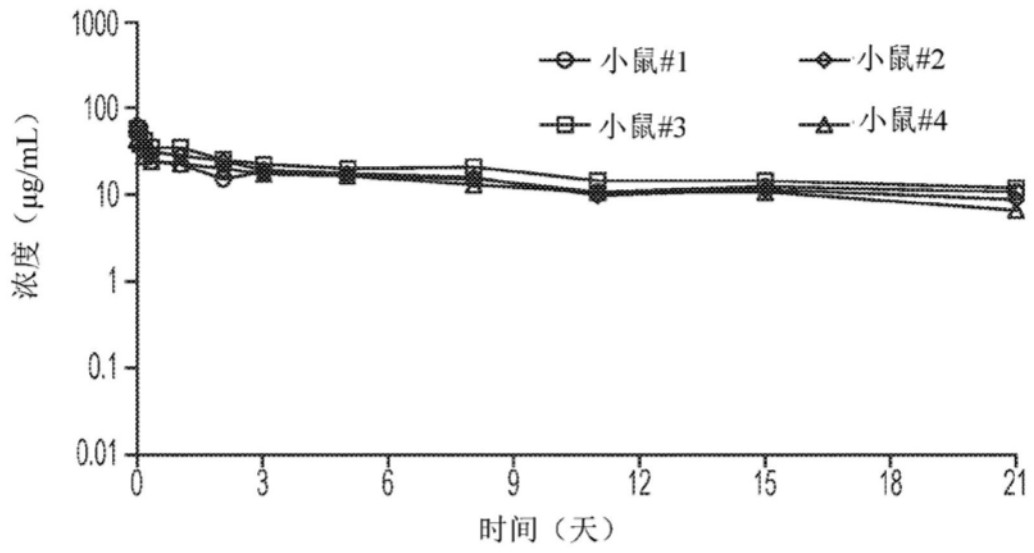


图5H