(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114401985 A
(43)申请公布日 2022.04.26

(21)申请号 202080063811.X
(22)申请日 2020.09.11
(30)优先权数据
19197287.6 2019.09.13 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/075432 2020.09.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/048330 EN 2021.03.18
(71)申请人 康诺贝林伦瑙有限公司
地址 瑞士伦瑙
(72)发明人 H·Z·曹 R·施皮里格
A·祖尔切尔 A·柏兹摩瑞丽
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 陈晓娜
(51)Int.Cl.
C07K 16/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书43页
序列表127页 附图19页

(54)发明名称

用于治疗免疫复合物介导的肾病症的重组IgG Fc多聚体

(57)摘要

本发明涉及重组IgG Fc多聚体用于治疗免疫复合物介导的肾病症的用途，和通过施用这样的多聚体来治疗免疫复合物介导的肾病症的方法。

CN 114401985 A

1.一种用于治疗免疫复合物介导的肾病症的IgG Fc多聚体,其中所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对C1q的结合亲和力的任何突变。

2.用于根据权利要求1所述的用途的Fc多聚体,其中缺少的突变是在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中的S267E、H268F、S324T、N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。

3.用于根据权利要求1或权利要求2所述的用途的IgG Fc多聚体,其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体,其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链,其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域。

4.用于根据权利要求1-3中任一项所述的用途的Fc多聚体,其中所述Fc多聚化结构域不包括IgG2铰链。

5.用于根据权利要求1-4中任一项所述的用途的Fc多聚体,其中所述Fc多聚体不是stradomer。

6.用于根据权利要求1-5中任一项所述的用途的Fc多聚体,其中所述Fc多聚体包含6个人IgG1 Fc融合单体,其中每个Fc融合单体包含两个人Fc融合多肽链且每个Fc融合多肽链包含一个人IgG1 Fc多肽和一个人IgM尾部。

7.根据权利要求6所述的Fc多聚体,其中在每个Fc融合多肽链中的IgM尾部包含18个氨基酸,所述氨基酸与在IgG1 Fc多肽的恒定区的C-端处的232个氨基酸融合。

8.用于根据权利要求6或权利要求7所述的用途的Fc多聚体,其中每个IgG1 Fc多肽包含在位置309处的亮氨酸至半胱氨酸突变。

9.用于根据权利要求8所述的用途的Fc多聚体,其中所述Fc融合多肽链包含SEQ ID NO:3的序列。

10.用于根据权利要求1或权利要求2所述的用途的Fc多聚体,其中所述Fc多聚体包含形成三个Fc单体的四种多肽,其中第一多肽包含第一Fc多肽、第一接头和第二Fc多肽,其中第二多肽包含第三Fc多肽、第二接头和第四Fc多肽,其中第三多肽包含第五Fc多肽,其中第四多肽包含第六Fc多肽,其中所述第一Fc多肽和所述第三Fc多肽形成第一Fc单体,其中所述第五Fc多肽和所述第二Fc多肽形成第二Fc单体,且其中所述第六Fc多肽和第四Fc多肽形成第三Fc单体。

11.用于根据权利要求10所述的用途的Fc多聚体,其中所述第一多肽和所述第二多肽是相同的,并且进一步地,其中所述第三多肽和所述第四多肽是相同的。

12.用于根据权利要求11所述的用途的Fc多聚体,其中所述第一多肽和所述第二多肽包含SEQ ID NO:120,且所述第三多肽和所述第四多肽包含SEQ ID NO:119;或其中所述第一多肽和所述第二多肽包含SEQ ID NO:125,且所述第三多肽和所述第四多肽包含SEQ ID NO:124;或其中所述第一多肽和所述第二多肽包含SEQ ID NO:126,且所述第三多肽和所述第四多肽包含SEQ ID NO:122;或其中所述第一多肽和所述第二多肽包含SEQ ID NO:107或SEQ ID NO:108,且所述第三多肽和所述第四多肽包含SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:114。

13.用于根据权利要求1-12中任一项所述的用途的Fc多聚体,其中所述免疫复合物介导的肾病症是肾炎、肾小球肾炎、间质性肾炎、抗肾小球基底膜(抗-GBM)疾病、古德帕斯丘综合征、自身免疫性肾脏疾病、狼疮肾炎、膜性肾病、膜性增生性肾小球肾炎(MPGN)或布赖特氏病之一。

14.用于根据权利要求1-13中任一项所述的用途的Fc多聚体,其中所述Fc多聚体抑制补体依赖性的细胞毒性和/或抗体依赖性的细胞的细胞毒性。

用于治疗免疫复合物介导的肾病症的重组IgG Fc多聚体

发明领域

[0001] 本公开内容提供了重组IgG Fc多聚体用于治疗免疫复合物介导的肾病症的用途，和通过施用这样的多聚体来治疗免疫复合物介导的肾病症的方法。

背景技术

[0002] 血浆来源的免疫球蛋白G(IgG)在临床中用于治疗原发性和继发性免疫缺陷。在这种情况下，静脉内地(IVIG)或皮下地(SCIG)施用IgG。两者都是从超过10,000个供体的大型血浆库中制备的，从而确保了多样化的抗体库。

[0003] 高剂量的IVIG或SCIG(1-2g/kg/剂量)的施用已越来越多地用于治疗患有慢性或急性自身免疫和炎性疾病诸如免疫性血小板减少症(ITP)、格林-巴利综合征、川崎病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病(CIDP)、重症肌无力(MG)和几种其它罕见疾病的患者。另外，目前正在探索IVIG或SCIG在几种其它适应症中的核准标示以外使用，例如，用于治疗类风湿性关节炎(RA)。

[0004] 对于高剂量IVIG/SCIG的抗炎作用，已经提出了许多作用机理。这些包括：FcγR受体(FcγR)的阻断，新生儿FcR(FcRn)的饱和以增强自身抗体清除，抑制性FcγRIIB(CD32B)的上调，补体蛋白片段的清除和补体片段沉积的抑制，在IVIG/SCIG中的抗-独特型抗体(Ab)，免疫介质(例如细胞因子)的结合或中和，或免疫细胞的调节(例如调节性T细胞、B细胞或致耐受性树突状细胞的诱导)。

[0005] 需要对免疫复合物介导的肾病症的有效且安全的疗法。这些病症由肾或肾结构的炎症介导。它们包括肾炎、肾小球肾炎、间质性肾炎、抗肾小球基底膜 (抗-GBM)肾小球肾炎、古德帕斯丘综合征(Goodpasture's syndrome)、自身免疫性肾脏疾病、狼疮肾炎、膜性肾病、膜性增生性肾小球肾炎(MPGN)和布赖特氏病(Bright's disease)等。

[0006] 抗-GBM抗体在古德帕斯丘综合征(一种危及生命的肾病)的发展中起着重要作用，其特征在于这些抗体沿着肾小球基底膜的沉积(Otten等人，J Immunol 2009;183:3980-3988)。这些沉积导致新月体形成、瘢痕形成和实际功能的丧失。

[0007] 各种基于重组Fc的治疗剂正在开发中，包括Fc融合蛋白和多聚体蛋白，它们已在关节炎、ITP和炎症性神经病的实验动物模型中显示出功效(Anthony 等人，2008，Science 320，373-376；Czajkowsky等人，2015，Sci.Rep.5，9526； Jain等人，2012，Arthritis Res.14，R192；Lin等人，2007，J.Neuroimmunol. 186，133-140；Niknami等人，2013，J.Peripher.Nerv.Syst.18，141-152； Thiruppathi等人，2014，J.Autoimmun.52，64-73)。

[0008] 在WO2008/151088、WO2012/016073、WO2013/112986、WO2017/214321 或WO2017/019565中描述了包含多个Fc结构域的预期性IVIG替代蛋白。尽管设想了具有多个Fc片段的构建体的多种不同构型，但所公开的这样的构建体的主要类别是所谓的stradomer，其包含具有多聚化结构域如IgG2铰链区的 Fc片段。但是，在WO2008/151088中没有提供关于设想的多聚体蛋白的功效的工作实施例。

[0009] Sun等人描述了某些stradomer在补体依赖性疾病的治疗中的应用(Sun等人，J

Autoimmun 2017;84:97-108)。具体地,Sun等人描述了两种重组Fc多聚体(从stradomer GL-2045开发)的试验,它们已经被修饰成具有有限的与低/ 中等亲和力FcγR相互作用的能力,但对C1q具有高亲和力。发现这些化合物由连续的、高度有序的Fc多聚体组成。作者得出结论,与GL-2045类似,这些药物的功能是充当C1q池。Zuercher等人讨论了GL-2045通过将人IgG2铰链区融合至人IgG1 Fc而进行设计,这允许IgG1 Fc片段依次聚合,从而产生不同长度或多聚化程度的Fc多聚体的异质池,基本上形成了阶梯(Zuercher等人,Autoimmun Rev.2016;15(8):781-5)。

[0010] 在本发明中可能有用的具有多聚化结构域的其它Fc多聚构建体包括六聚构建体,其中IgM尾部(tailpiece)用于使IgG Fc片段多聚化。例如,WO 2014/060712公开了一种Fc多聚体构建体,其包含具有截短的铰链区的IgG1 Fc 区、在Fc的C-端末端处的四氨基酸接头和IgM尾部,其多聚化成主要为六聚体的结构。引入在Fc残基309和310处的突变(L309C和H310L)以模拟IgM 的序列。

[0011] WO2015/132364和WO2015/132365公开了几种Fc多聚体构建体,其包含五个氨基酸的铰链区,衍生自IgG1、IgG4或IgG1与IgG4 CH2和CH3结构域的杂合物的Fc区,以及IgM或IgA尾部。本公开内容涉及通过在融合肽的Fc区中引入氨基酸变化来提高IgG Fc多聚体的安全性和功效。

[0012] 在WO2017/129737中公开了优化的六聚体Fc-μTP构建体,其被证实在体内、离体和在体外具有胜过先前所述的那些的多种益处。Fc-μTP-和Fc-μTP-L309C-结合的C1q不会诱导补体蛋白C2的裂解,且因此没有形成C3 转化酶(C4b2a)。Fc-μTP和Fc-μTP-L309C选择性地抑制整个经典补体途径的激活;没有观察到对旁路途径的干扰。

[0013] 在WO2015/168643、WO2017/205436和WO2017/205434中公开了其它 Fc多聚体。这些Fc多聚体包含多个Fc单体,它们在不使用多聚化结构域的情况下完成组装。相反,两个或更多个Fc多肽可以以线性排列融合(例如通过柔性的肽接头),并与其它Fc多肽一起共表达;Fc单体的组装通过使用选择性模块(诸如凸起-进入-孔洞或静电突变)来指导,所述模块保证只有特定的Fc多肽才可组合。

[0014] 发明人现在已经惊讶地发现,在本发明中使用的Fc多聚体,包括 Fc-μTP-L309C、CC、SIF1和Q1,可有效治疗免疫复合物介导的肾病症,例如抗-GBM肾小球肾炎。

[0015] 在本发明中使用的Fc多聚体缺少增强的与补体系统蛋白(例如C1q)结合的任何突变,如Sun等人的stradomer,但它们能够强烈抑制免疫复合物介导的肾病症的发病机制。例如,在抗-GBM肾小球肾炎的小鼠模型中,本发明的Fc多聚体(其不具有诱导增强的与C1q的结合的任何突变)通过抑制补体依赖性的细胞毒性和抗体依赖性的细胞的细胞毒性在预防白蛋白尿方面表现出优越功效。

发明内容

[0016] 本公开内容提供了一种治疗免疫复合物介导的肾病症的方法,其包括施用 Fc多聚体,所述Fc多聚体通过多聚化结构域或接头的存在而组装并且不包括增加对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。

[0017] 在本发明的某些实施方案中,在本发明中使用的Fc多聚体包含2至6个 IgG Fc融合单体。每个IgG Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链,且每个Fc 融合多肽链包含一个IgG

Fc多肽和一个多聚化结构域，其中所述Fc多聚体缺少增加其对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在某些优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是C1q。在某些实施方案中，在本发明所使用的Fc多聚体中不存在的突变包括在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中在位置267、268或 324中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F或S324T中的至少一个。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在位置267、268和324中的任一个处的至少一个突变，且进一步包括在位置233、234、235、236、238、265、297、299或328中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括N297A、 T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、 D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A或L328F中的至少一个。在某些实施方案中，在位置299处的氨基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中，在位置298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中，在位置236处的氨基酸没有缺失。在一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、 S324T和N297A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A 以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、L234A、L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和 D265A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、 S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 G236R、S267E、H268F、S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、 H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、 L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和 L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、 H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、 S267E、H268F、S324T和N297A。

[0018] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体不是stradomer。在某些实施方案中，所述Fc多聚体不包含IgG2铰链结构域作为多聚化结构域。

[0019] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，其中每个Fc融合多肽链包含一个 IgG Fc多肽和一个多聚化结构域，且其中所述多聚化结构域不包括IgG2铰链。在这些实施方案的某些方面，所述Fc多聚体不是stradomer。

[0020] 在本发明的某些实施方案中，所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域；且其中所述Fc多聚体不是 stradomer。

[0021] 在某些优选的实施方案中，所述Fc多聚体是包含6个IgG Fc融合单体的 Fc六聚体。在某些优选的实施方案中，所述Fc多聚体包含IgM尾部作为多聚化结构域。

[0022] 在某些优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链进一步包含IgG铰链区且所述Fc融合多肽链不包含Fab多肽。

[0023] 例如，在某些优选的实施方案中，在本发明中使用的Fc融合多肽链包含 IgG1铰链区、IgG1 Fc结构域和IgM尾部，且不包含Fab多肽。在一个优选的实施方案中，在每个Fc融合多肽链中的IgM尾部包含18个氨基酸，所述氨基酸与在IgG1 Fc多肽的恒定区的C-端处的232个氨基酸融合。在一个优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链是SEQ ID NO:1。在另一个优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链是SEQ ID NO:1且具有至多5个保守氨基酸变化。在一个单独的优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链被表达为SEQ ID NO:2(对应于WO 2017/129737的SEQ ID NO:7)，在分泌过程中从其切掉信号肽并形成成熟的Fc六聚体。在某些实施方案中，所述Fc六聚体不是stradomer。

[0024] 在某些优选的实施方案中，所述成熟的Fc六聚体是重组人Fc六聚体。在某些实施方案中，所述Fc六聚体缺少增加其对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在某些优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是C1q。在某些实施方案中，在本发明所使用的Fc多聚体中不存在的突变包括在Fc六聚体的IgG1 Fc结构域中在位置267、268或324中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F或S324T中的至少一个。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在位置267、268和324中的任一个处的至少一个突变，且进一步包括在位置233、234、235、236、238、265、 297、299或328中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、 L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A或L328F 中的至少一个。在某些实施方案中，在位置299处的氨基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中，在位置298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中，在位置236处的氨基酸没有缺失。在一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、 E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 S267E、H268F、S324T和D265A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、S324T 和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265G、 S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、 S328F以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 S267E、H268F、S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0025] 在一个优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链包含IgG1铰链区、IgG1 Fc 结构域和IgM尾部，其中所述IgG1 Fc结构域具有半胱氨酸来替代在位置309 (根据EU编号)处的亮氨酸，且其中所述Fc融合多肽不包含Fab多肽，且所述 Fc融合多肽链是SEQ ID NO:3(对应于WO2017/129737的SEQ ID NO:2)。在进一步优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链是具有至多5个保守氨基酸变化的SEQ ID NO:3。在一个单独的优选的实施方案中，所述Fc融合多肽链被表达为SEQ ID NO:4(对应于WO2017/129737的SEQ ID NO:8)，在分泌过程中从其切掉信号肽并形成成熟的Fc六聚体。

[0026] 在本发明中使用的另一个实施方案是编码Fc融合多肽链的多核苷酸，优选地所述多核苷酸也编码连接至Fc融合多肽链的信号肽。

[0027] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体不含有多聚化结构域。

[0028] 在一个实施方案中，所述Fc多聚体由形成三个Fc单体的四种多肽构成。第一多肽包括第一Fc多肽、第一接头和第二Fc多肽。第二多肽包括第三Fc 多肽、第二接头和第四Fc多肽。第三多肽包括第五Fc多肽，且第四多肽包括第六Fc多肽。在该方面，第一Fc多肽和第三Fc多肽组合以一起形成第一Fc 单体；第五Fc多肽和第二Fc多肽组合以一起形成第二Fc单体；且第六Fc 多肽和第四Fc多肽组合以一起形成第三Fc单体。

[0029] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体不含有抗原识别区域，例如，可变结构域(例如，V_H、V_L、高变区(HVR))或互补性决定区(CDR)。

[0030] 在该方面的某些实施方案中，第一和第三Fc多肽各自包括促进第一Fc 多肽和第三Fc多肽之间的二聚化的互补二聚化选择性模块；和/或第二和第五 Fc多肽各自包括促进第二Fc多肽和第五Fc多肽之间的二聚化的互补二聚化选择性模块；和/或第四和第六Fc多肽各自包括促进第四Fc多肽和第六Fc多肽之间的二聚化的互补二聚化选择性模块。

[0031] 在某些实施方案中，互补二聚化选择性模块促进Fc多肽的选择性二聚化。在使用互补二聚化选择性模块来促进Fc多肽的选择性二聚化的本文描述的任何Fc构建体中，所述Fc多肽可以在两个Fc多肽之间(即，在Fc构建体的Fc 多肽和另一个Fc多肽之间)具有不同的序列，例如，相差不超过20个氨基酸(例如，不超过15、10个氨基酸)的序列，例如，不超过20、15、10、8、7、6、5、 4、3或2个氨基酸。例如，本文描述的构建体的Fc多肽序列可以是不同的，因为任何Fc构建体的互补二聚化选择性模块可以包括在所述Fc多肽之一的 C_H3抗体恒定结构域中的经工程改造的腔体和在所述Fc多肽中的另一个的 C_H3抗体恒定结构域中的经工程改造的突出物，其中所述经工程改造的腔体和所述经工程改造的突出物定位成形成Fc多肽的突出物-进入-腔体对。在某些实施方案中，所述Fc构建体包括在C_H3结构域中的氨基酸修饰。在某些实施方案中，所述Fc构建体包括在Fc多肽(Fc多肽中的一个或多个)的C_H3结构域中的氨基酸修饰以用于选择性二聚化。示例性的经工程改造的腔体和突出物是本领域已知的。在其它实施方案中，互补二聚化选择性模块包括在所述Fc多肽之一的C_H3抗体恒定结构域中的经工程改造的(被置换的)带负电荷氨基酸和在所述Fc多肽中的另一个的C_H3抗体恒定结构域中的经工程改造的(被置换的) 带正电荷氨基酸，其中所述带负电荷氨基酸和所述带正电荷氨基酸定位成促进互补的Fc多肽之间的Fc结构域形成。示例性的互补氨基酸变化是本领域已知的。在某些实施方案中，一个或多个Fc多肽是相同序列。在某些实施方案中，一个或多个Fc多肽具有相同修饰。在某些实施方案中，仅1、2、3或4个Fc 多肽具有相同修饰。

[0032] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体包含形成三个Fc单体的四种多肽，其中第一多肽包含第一Fc多肽、第一接头和第二Fc多肽，其中第二多肽包含第三Fc多肽、第二接头和第四Fc多肽，其中第三多肽包含第五Fc多肽，其中第四多肽包含第六Fc多肽，其中所述第一Fc多肽和所述第三Fc多肽形成第一Fc单体，其中所述第五Fc多肽和所述第二Fc多肽形成第二Fc单体，且其中所述第六Fc多肽和第四Fc多肽形成第三Fc单体。

[0033] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体包括至少两个通过接头相连的Fc单体。在某些实施方案中，所述Fc多聚体包括至少一个接头。接头可以是包括3-200 个氨基酸(例如，3-150、3-100、3-60、3-50、3-40、3-30、3-20、3-10、3-8、 3-5、4-30、5-30、6-30、8-30、10-20、10-30、12-30、14-30、20-30、15-25、 15-30、18-22和20-30个氨基酸)的氨基酸间隔物。合适的肽接头是本领域已知的，并且包括，例如，含有柔性氨基酸残基诸如甘氨酸和丝氨酸的肽接头。在某些实施方案中，接头可以含有GS、GGS、GGSG、GGGGS、GGG、GGGG 的基序，例如，单个、多个或重复基序。在某些实施方案中，接头可以包括 GS、GGS、GGSG、GGGGS、GGG、GGGG或SEQ ID NO:128-155中的任一个。在某些实施方案中，接头用于连接串联系列中的两个Fc多肽。在其它实施方案中，接头用于连接C_L和C_{H1}抗体恒定结构域。在其它实施方案中，接头还可以含有除甘氨酸和丝氨酸以外的氨基酸，例如，SEQ ID NO:156-162。

[0034] 在本文所述的某些实施方案中，所述Fc多聚体可以包含多肽，所述多肽包含SEQ ID NO:97-127或具有至多10个(例如，至多9、8、7、6、5、4、3、 2或1个)单个氨基酸修饰(例如，置换，例如，保守置换)的SEQ ID NO:97-127。在某些实施方案中，构建体的Fc结构域的Fc多肽可以在两个Fc多肽之间(即，在Fc构建体的Fc多肽和另一个Fc多肽之间)具有不同的序列，例如，相差不超过20个氨基酸(例如，不超过15、10个氨基酸)的序列，例如，相差不超过 20、15、10、8、7、6、5、4、3或2个氨基酸的序列。

[0035] 在某些实施方案中，在Fc构建体中的一个或多个多肽含有末端赖氨酸残基。在某些实施方案中，在Fc构建体中的一个或多个Fc多肽不含有末端赖氨酸残基。在某些实施方案中，在Fc构建体中的所有Fc多肽含有末端赖氨酸残基。在某些实施方案中，在Fc构建体中的所有Fc多肽不含有末端赖氨酸残基。在某些实施方案中，在Fc多肽(其包含SEQ ID NO:98、100、101、103、105、 107、109、111、113、115和117中的任一个的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成)中的末端赖氨酸残基可以被除去以产生不含有末端赖氨酸残基的对应Fc多肽。在某些实施方案中，可以将末端赖氨酸残基添加至包含 SEQ ID NO:97、99、102、104、106、108、110、112、114、116和118-127 的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成的Fc多肽以产生含有末端赖氨酸残基的对应Fc多肽。

[0036] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在某些优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是 C1q。在某些实施方案中，在本发明所使用的Fc多聚体中不存在的突变包括在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中在位置267、268或324中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F或S324T 中的至少一个。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在位置267、268 和324中的任一个处的至少一个突变，且进一步包括在位置233、234、235、 236、238、265、297、299或328中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、 L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、 T299A或L328F中的至少一个。在某些实施方案中，在位置299处的氨

基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中，在位置298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中，在位置236处的氨基酸没有缺失。在一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、 L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、 S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、 D265G、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、 S324T、S328F以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0037] 在一个优选的实施方案中，静脉内地或非静脉内地施用所述Fc多聚体。在一个实施方案中，皮下地施用所述Fc多聚体。在一个实施方案中，口服地或鞘内地或通过喷雾肺内地应用所述Fc多聚体。

[0038] 在一个优选的实施方案中，以在从约3mg/kg至约200mg/kg范围内的量施用所述Fc多聚体。在一个实施方案中，以在从约1mg/kg至约500mg/kg 范围内的量施用所述Fc多聚体。所有剂量按照向其施用Fc多聚体的受试者的千克体重计。

[0039] 在一个替代实施方案中，在本发明中使用的Fc多聚体是stradomer，其中给IgG Fc片段提供了多聚化结构域，优选IgG2铰链区，如在WO2008/151088、WO2012/016073、WO2017/214321或WO2017/019565中所公开，但是其中所述Fc多聚体缺少增加其对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在某些优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是C1q。在一个优选的实施方案中，通过表达包含SEQ ID NO:5的多肽链来产生Fc多聚体，由此成熟的Fc多聚体包含SEQ ID NO:5的残基21-264。

[0040] 应当理解，前述一般描述和下述详细描述仅仅是示例性的和解释性的，并且意图提供本公开内容的进一步非限制性解释。

[0041] 附图简述

[0042] 图1显示了在CHO细胞中产生的Fc-μTP-L309C六聚体(CSL777)在抗 -GBM肾小球肾炎的体内模型中的作用，如通过ELISA试剂盒在小鼠尿中检测到的白蛋白水平所示。

[0043] 图2显示了在CHO细胞(Fc-μTP-L309C(CHO))和HEK293细胞 (Fc-μTP-L309C(HEK))中产生的Fc-μTP-L309C六聚体(CSL777)和具有减小的 C1q结合能力的突变体六聚体(K322A)在抗-GBM肾小球肾炎的体内模型中的作用，如通过ELISA试剂盒在小鼠尿中检测到

的白蛋白水平所示。

[0044] 图3显示了Fc-μTP-L309C六聚体(CSL777)和其它Fc多聚体(CC、SIF1 和Q1)在抗-GBM肾小球肾炎的体内模型中的作用,如通过ELISA试剂盒在小鼠尿中检测到的白蛋白水平所示。

[0045] 图4描绘了Fc-μTP-L309C六聚体(CSL777)在抗-GBM肾小球肾炎的体内模型中的剂量-响应作用,如通过ELISA试剂盒在小鼠尿中检测到的白蛋白水平所示。

[0046] 图5:来自WO2017/129737的序列。

[0047] 图6:在本发明的实施方案中使用的其它六聚体序列。

[0048] 图7:在本发明的实施方案中使用的Stradomer序列。

[0049] 图8:在本发明的实施方案中使用的、在WO2017/172853中公开的重组 Fc化合物。

[0050] 图9:在本发明的实施方案中使用的Fc多聚体中所用的合适铰链区的例子。

[0051] 图10:在本发明的实施方案中使用的三价Fc多聚体的序列。

[0052] 详细描述

[0053] 以下详细描述和实施例举例说明了本公开内容的某些实施方案。本领域技术人员将认识到,本公开内容的许多变化和修改被涵盖在其范围内。因此,某些实施方案的描述不应被视作限制性的。

[0054] 在某些实施方案中,Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体,其中每个 Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链,且每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc 多肽和一个多聚化结构域;且其中所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。

[0055] 在某些实施方案中,增加Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力且因此从在本发明中使用的Fc多聚体排除的突变可以是在Fc多聚体的一个或多个 IgG1 Fc结构域中的至少一个点突变。在某些实施方案中,所述被排除的突变对应于在IgG1 Fc结构域的位置267、268和/或324处的点突变。在某些实施方案中,所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T中的至少一个。在某些实施方案中,所述被排除的突变可以是与位置267、268和/或324中的至少一个对应的一个或多个点突变,且进一步包含在位置233、和/或位置234、和 /或位置235、和/或位置236、和/或位置238、和/或位置265、和/或位置297、和/或位置299、和/或位置328处的至少一个点突变。在某些实施方案中,所述被排除的突变可以是在位置233、和/或位置234、和/或位置235、和/或位置 236、和/或位置238、和/或位置265、和/或位置297、和/或位置299、和/或位置328处的至少一个点突变。在某些实施方案中,所述被排除的突变是N297A、 T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、 D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在某些实施方案中,在位置299处的氨基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中,在位置298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中,在位置236处的氨基酸没有缺失。在某些实施方案中,所述补体系统蛋白可以是C1q。

[0056] 在某些实施方案中,所述Fc多聚体不是stradomer。在某些实施方案中,所述Fc多聚体不包括IgG2铰链作为多聚化结构域。

[0057] 在某些实施方案中,所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体,其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链,且每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域,且其中所述多聚化结构域不包括IgG2铰链。在另一个实施方案中,所述Fc多聚体不是

stradomer。

[0058] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，且每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域；且其中所述Fc多聚体不是stradomer。

[0059] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体包含6个IgG融合单体。在某些实施方案中，所述Fc多聚体包含IgGM尾部作为多聚化结构域。

[0060] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体是重组人Fc六聚体。在某些实施方案中，所述重组人Fc六聚体包含6个人IgG1 Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个人Fc融合多肽链且每个Fc融合多肽链包含一个人IgG1 Fc多肽和一个人IgM尾部，并且进一步地，其中在每个Fc融合多肽链中的IgM尾部包含18个氨基酸，所述氨基酸与在IgG1 Fc多肽的恒定区的C-端处的232个氨基酸融合。

[0061] 在某些实施方案中，所述重组人Fc六聚体缺少增加其对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在某些优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是C1q。在某些实施方案中，在本发明所使用的Fc多聚体中不存在的突变包括在Fc 六聚体的IgG1 Fc结构域中在位置267、268或324中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F或S324T 中的至少一个。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在位置267、268 和324中的任一个处的至少一个突变，且进一步包括在位置233、234、235、 236、238、265、297、299或328中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、 L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、 T299A或L328F中的至少一个。在某些实施方案中，在位置299处的氨基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中，在位置298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中，在位置236处的氨基酸没有缺失。在一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、 L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、 S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、 D265G、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、 S324T、S328F以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。在某些实施方案中，所述重组人Fc六聚

体不是stradomer。

[0062] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体包含形成三个Fc单体的四种多肽，其中第一多肽包含第一Fc多肽、第一接头和第二Fc多肽，其中第二多肽包含第三Fc多肽、第二接头和第四Fc多肽，其中第三多肽包含第五Fc多肽，其中第四多肽包含第六Fc多肽，其中所述第一Fc多肽和所述第三Fc多肽形成第一Fc单体，其中所述第五Fc多肽和所述第二Fc多肽形成第二Fc单体，且其中所述第六Fc多肽和第四Fc多肽形成第三Fc单体。

[0063] 在另一个实施方案中，所述Fc多聚体缺少增加其对补体系统蛋白的结合的任何突变。在某些优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是C1q。在某些实施方案中，在本发明所用的Fc多聚体中不存在的突变包括在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中在位置267、268或324中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F或S324T中的至少一个。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在位置267、268和324中的任一个处的至少一个突变，且进一步包括在位置233、234、235、236、238、265、 297、299或328中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、 L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A或L328F 中的至少一个。在某些实施方案中，在位置299处的氨基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中，在位置 298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中，在位置236处的氨基酸没有缺失。在一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、 E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、L234V、 L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、S324T 和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265G、 S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、 S328F以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 S267E、H268F、S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0064] 本文中使用的术语“Fc单体”被定义为含有IgG的重链CH2和CH3结构域的免疫球蛋白G(IgG)重链恒定区的一部分或其变体或片段。IgG CH2和CH3 结构域分别也被称作Cγ2和Cγ3结构域。

[0065] Fc单体可以由两个相同的Fc多肽构成，所述Fc多肽通过多肽的N-端部分中的半胱氨酸残基之间的二硫键连接。针对IgG描述的二硫键的排列适合天然人抗体。来自其它脊椎

动物物种的抗体之间可能存在一些差异，尽管这样的抗体可能在本发明的情形中是合适的。Fc多肽可以通过重组表达技术产生，并且如天然抗体中那样通过二硫键缔合。备选地，可以在Fc多肽中的适当位置引入一个或多个新的半胱氨酸残基，以使得能够形成二硫键。

[0066] 在一个实施方案中，在本发明中使用的Fc单体包含两个相同的多肽链，所述多肽链包含如在WO2017/129737中所述的人IgG1 CH2和CH3结构域。

[0067] 在另一个实施方案中，在本发明中使用的Fc单体包括完整CH2和CH3 结构域，并且分别在CH2的N-端末端或CH3的C-端末端截短，如在 WO2017/129737中所公开的。通常，Fc单体缺少免疫球蛋白的Fab多肽。Fab 多肽由CH1结构域和重链可变区结构域构成。

[0068] 在本发明中使用的Fc单体可以不仅包含免疫球蛋白的CH2和CH3部分。例如，在一个实施方案中，所述单体包括免疫球蛋白的铰链区，其片段或变体，或经修饰的铰链区。天然铰链区是存在于天然免疫球蛋白的CH1和CH2结构域之间的免疫球蛋白区域。变体或经修饰的铰链区是在长度和/或组成方面与天然铰链区不同的任何铰链。这样的铰链可以包括来自其它物种的铰链区。其它修饰的铰链区包含衍生自与Fc部分的抗体不同类别或亚类的抗体的完整铰链区。备选地，修饰的铰链区包含天然铰链或重复单元的一部分，其中所述重复中的每个单元衍生自天然铰链区。在另一个替代方案中，通过增加或减少半胱氨酸残基的数目来改变天然铰链区。其它修饰的铰链区是完全非天然的并且被设计为具有期望的性能，诸如长度、半胱氨酸组成和柔性。

[0069] 可用于本发明的许多修饰的铰链区已经有描述，例如描述于US5,677,425、WO1998/25971、WO1999/15549、WO2005/003169、WO2005/003170和WO2005/003171中。

[0070] 在本发明的一个实施方案中使用的Fc多聚体中的Fc多肽在其N-端具有人IgG1铰链区。在一个实施方案中，所述铰链区具有SEQ ID NO:1的残基1-15 的序列。

[0071] 如在WO 2017/129737中公开的，表达在本发明的某些实施方案中所用的包含信号肽的Fc多肽链。所述信号肽指导Fc多肽链的分泌，并且此后从Fc 多肽链的其余部分切割下来。

[0072] 在本发明的一个实施方案中使用的Fc多肽包括与铰链区的N-端融合的信号肽。所述信号肽可以具有SEQ ID NO:2的残基1-19的序列。但是，技术人员会意识到，也可以使用指导蛋白从哺乳动物细胞分泌的其它信号序列。

[0073] 为了改善两个或更多个Fc单体的多聚体结构的形成，将Fc多肽融合至尾部，所述尾部造成单体单元组装成多聚体。Fc多肽与尾部融合的产物是本文中使用的“Fc融合多肽”。如同Fc多肽二聚化以形成Fc单体一样，Fc融合多肽同样二聚化以形成Fc融合单体。

[0074] 因此，本文中使用的“Fc融合单体”包含两个Fc融合多肽链且每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个IgM尾部或一个IgA尾部，优选一个IgM 尾部。

[0075] 合适的尾部衍生自IgM或IgA。IgM和IgA作为常见H_2L_2抗体单元的共价多聚体天然存在于人类中。IgM在掺入J-链时会以五聚体的形式存在，或在缺少J-链时会以六聚体的形式存在。IgA以单体形式存在并形成二聚体。IgM 和IgA的重链各自具有向C-端恒定结构域的各自18个氨基酸延伸，被称作尾部。该尾部包括在聚合物中的重链之间形成二硫键的半胱氨酸残基，并且据信在聚合中具有重要作用。尾部还含有一个糖基化位点。

[0076] 本公开内容的尾部包含任何合适的氨基酸序列。所述尾部是在天然存在的抗体中发现的尾部，或备选地，它是在长度和/或组成上与天然尾部不同的经修饰的尾部。其它经

修饰的尾部是完全非天然的并且被设计为具有多聚化所需的性能，诸如长度、柔性和半胱氨酸组成。

[0077] 在本发明的一个实施方案中所用的Fc多聚体中的尾部包含如SEQ ID NO:1的残基233-250和SEQ ID NO:9所示的人IgM的18个氨基酸序列的全部或部分。备选地，所述尾部可以是人IgM尾部的片段或变体。

[0078] 在本发明的一个实施方案中所用的Fc多聚体中的尾部直接融合至Fc多肽的恒定区的C-端以形成Fc融合多肽。备选地，所述尾部融合至在Fc多肽(优选人IgG1 Fc多肽)的恒定区的C-端处的232氨基酸区段。备选地，所述尾部借助于插入氨基酸序列间接地融合。例如，可以在尾部和Fc多肽之间提供短接头序列。接头序列的长度可以在1至20个氨基酸之间。

[0079] 通过将Fc融合多肽的Fc部分的亮氨酸309突变为半胱氨酸，可以进一步改善多聚体结构的形成。L309C突变允许在Fc融合单体之间形成额外的二硫键，这进一步促进Fc融合单体的多聚化。IgG Fc部分的残基根据IgG的EU 编号系统编号，所述EU编号系统描述于Edelman GM等人(1969)，Proc Natl Acad Sci 63，78-85；也参见Kabat等人，1983，Sequences of proteins of immunological interest，US Department of Health and Human Services，National Institutes of Health，Washington，DC。IgG的Leu 309通过序列同源性对应于 IgM的Cμ3结构域中的Cys 414和IgA的Cα2结构域中的Cys 309。

[0080] 将其它突变额外地或备选地引入Fc融合多肽中以实现合乎需要的效果。本文中使用的术语“突变”包括一个或多个氨基酸的置换、添加或缺失。在某些实施方案中，如在WO2017/129737中所述，Fc融合多肽包含至多20个、至多10个、至多5个或至多2个氨基酸突变。

[0081] 如在WO2017/129737中所述，在本发明的一个实施方案中使用的Fc多聚体中的突变是保守氨基酸变化。本文中使用的术语“保守氨基酸变化”表示氨基酸改变为具有相似生物化学性质(诸如电荷、疏水性、结构和/或大小)的不同氨基酸。在本发明的一个实施方案中使用的Fc融合多肽包含至多20个、至多 10个、至多5个或至多2个保守氨基酸变化。例如，所述Fc融合多肽包含至多5个保守氨基酸变化。

[0082] 保守氨基酸变化包括以下残基组内的变化：Val、Ile、Leu、Ala、Met； Asp、Glu；Asn、Gln；Ser、Thr、Gly、Ala；Lys、Arg、His；和Phe、Tyr、 Trp。

[0083] 当本文中用于描述肽、蛋白或其片段时，“变体”可以具有修饰的氨基酸。合适的修饰包括乙酰化、糖基化、羟基化、甲基化、核苷酸化、磷酸化、ADP- 核糖基化和本领域已知的其它修饰。当通过重组技术制备所述肽时，这样的修饰可以在翻译后发生。另外，可以使用本领域已知的技术对合成肽进行修饰。在将氨基酸掺入肽之前可以包括修饰。羧酸基团可以被酯化或可以转化为酰胺，氨基基团可以被烷基化，例如甲基化。还可以在翻译后修饰变体，例如以除去或添加碳水化合物侧链或单个糖部分。

[0084] 本文中使用的术语“Fc多聚体”描述了两个或更多个聚合的Fc单体。所述Fc单体可以是Fc融合单体。Fc多聚体包含2至6个Fc单体，从而产生Fc 二聚体、Fc三聚体、Fc四聚体、Fc五聚体和Fc六聚体。Fc单体缔合成具有不同数目的单体单元的聚合物。

[0085] 本文中使用的术语“连接”用于描述两个或更多个元件、组件、或蛋白结构域(例如，多肽)通过包括化学缀合、重组方式和化学键(例如，二硫键和酰胺键) 在内的方式进行

的组合或附接。例如，两个单独多肽可以通过化学缀合、化学键、肽接头或共价键的任何其它方式连接以形成一个连续的蛋白结构。在某些实施方案中，第一Fc多肽通过接头(例如，肽接头)连接至第二Fc多肽，其中所述肽接头的N-端通过化学键(例如，肽键)连接至第一Fc多肽的C-端，且所述肽接头的C-端通过化学键(例如，肽键)连接至第二Fc多肽的N-端。

[0086] 本文中使用的术语“接头”表示两个元件(例如，Fc多肽)之间的“间隔物”。术语“间隔物”表示在两个多肽或多肽结构域之间存在的部分(例如，聚乙二醇 (PEG)聚合物)或氨基酸序列(例如，3-200个氨基酸、3-150个氨基酸或3-100 个氨基酸序列)，以在两个多肽或多肽结构域之间提供空间和/或柔性。氨基酸间隔物是多肽的一级序列的部分(例如，通过多肽主链连接至隔开的多肽或多肽结构域)。”接头”可以存在于两个Fc多肽之间以提供柔性和/或空间。

[0087] 在WO2017/129737中，大部分的Fc多聚体是Fc六聚体。本文中使用的术语“大部分”表示大于50％、大于60％、大于70％、大于80％或大于90％。在一个实施方案中，大于80％的Fc多聚体是Fc六聚体。

[0088] 如果需要含有特定数目的单体的Fc多聚体，则可以根据分子大小分离Fc 多聚体，例如通过凝胶过滤(尺寸排阻色谱法)分离。

[0089] 在一个实施方案中，在本发明中使用的Fc多聚体是包含多个Fc结构域的前瞻性IVIG替代蛋白，如例如在WO2008/151088或WO2012/016073中所述。

[0090] 在另一个实施方案中，如在WO2008/151088中所述，多聚体Fc是具有多聚化结构域(诸如IgG2铰链区)的stradomer，其中所述stradomer缺少增加其对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在一个优选的实施方案中，所述补体系统蛋白是C1q。

[0091] 在一个实施方案中，在本发明中使用的Fc多聚体是包含两个或更多个多聚化单元的化合物，其中每个所述单元包含多聚化区域和包含至少一个能够结合Fcγ受体的Fc结构域的区域，其中每个所述单元包含多聚化区域单体和包含至少一个Fc多肽的区域，其中所述两个单体的二聚化形成多聚区和包含至少一个能够结合Fcγ受体的Fc结构域的区域，其中所述两个或更多个单元的多聚化区域发生多聚化以形成所述化合物，并且其中所述化合物能够通过第一 Fc结构域结合第一Fcγ受体和通过第二Fc结构域结合第二Fcγ受体，其中所述多聚化区域选自由以下成员组成的集合：IgG2铰链、IgE CH2结构域、亮氨酸拉链、异亮氨酸拉链和锌指，且其中每个包含至少一个能够结合Fcγ受体的Fc结构域的区域包含IgG1铰链、IgG1 CH2结构域和IgG1 CH3结构域，如在例如WO2008/151088、WO2012/016073和WO2017/214321(特此通过引用整体并入)中所公开的。但是，本发明的实施方案缺少增加它们对补体系统蛋白(例如C1q)的结合亲和力的任何突变。在某些实施方案中，所述多聚化区域是IgG2铰链区，例如IgG2 12氨基酸铰链区ERKCCVECPPCP(SEQ ID NO:5中的残基253-264)。更优选地，所述Fc多聚体通过SEQ ID NO:5(WO 2012/016073中的SEQ ID NO:4)的多肽的表达而获得，其通过IgG2铰链多聚化结构域自发地多聚化。

[0092] 在另一个替代实施方案中，在本发明中使用的重组Fc化合物如在 WO2017/172853(特此通过引用整体并入)中所公开。优选地，所述重组Fc 化合物包含含有两个CH2-CH3 Fc结构域和一个寡聚化肽结构域的单链Fc肽。优选地，所述重组Fc化合物包含SEQ ID NO:6(WO2017172853中的SEQ ID NO:6)或SEQ ID NO:7(WO2017172853中的SEQ ID NO:4)的蛋白。

[0093] 在某些实施方案中，所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。补体系统蛋白的一个例子是C1q。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中在位置267、268 或324中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F或S324T中的至少一个。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括在位置267、268和324中的任一个处的至少一个突变，且进一步包括在位置233、234、235、236、238、265、297、299或328中的任一个处的至少一个点突变。在某些实施方案中，所述被排除的突变包括N297A、 T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、 D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A或L328F中的至少一个。在某些实施方案中，在位置299处的氨基酸没有从苏氨酸突变成除丝氨酸或半胱氨酸以外的任何其它氨基酸。在某些实施方案中，在位置298处的氨基酸没有突变成除脯氨酸以外的任何氨基酸。在某些实施方案中，在位置236处的氨基酸没有缺失。在一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F和 S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A 以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、L234A、L235A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和 D265A。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、 S267E、H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是 G236R、S267E、H268F、S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、S324T和L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。

[0094] 在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、 H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是E233P、 L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和 L328F。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、 H268F和S324T。在另一个优选的实施方案中，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0095] 在另一个替代实施方案中，在本发明中使用的重组Fc化合物如在 WO2015/168643、WO2017/205436、WO2017/205434和WO2018/129255(特此通过引用整体并入)中所公开。优选地，所述重组Fc化合物包含2-10个 Fc结构域，例如，具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个Fc结构域的Fc构建体。在某些实施方案中，所述重组Fc化合物包含3个Fc结构域。

[0096] 在一个方面，本公开内容表征了一种Fc构建体，其包括形成三个Fc结构域的四种多肽。第一多肽具有式A-L-B，其中A包括第一Fc多肽；L是接头；且B包括第二Fc多肽。第二多肽具有式A’-L’-B’，其中A’包括第三Fc多肽； L’是接头；且B’包括第四Fc多肽。第三多肽包括第五Fc多肽，且第四多肽包括第六Fc多肽。在该方面，A和A’组合以形成第一Fc结构域，B和第五 Fc多肽组合以形成第二Fc结构域，且B’和第六Fc多肽组合以形成第三Fc 结构域。

[0097] 在该方面的某些实施方案中，A和A’各自包括二聚化选择性模块，其促进这些Fc多肽之间的二聚化。在其它实施方案中，B和第五Fc多肽各自包括二聚化选择性模块，其促进

这些Fc多肽之间的二聚化。在其它实施方案中，B’和第六Fc多肽各自包括二聚化选择性模块，其促进这些Fc多肽之间的二聚化。

[0098] 在该方面的某些实施方案中，A、B、A’、B’、第三多肽和第四多肽中的一个或多个由Fc多肽组成。在某些实施方案中，A、B、A’、B’、第三多肽和第四多肽中的每一个由Fc多肽组成。

[0099] 在该方面的某些实施方案中，B和B’各自包括突变D399K和K409D，A 和A’各自包括突变S354C、T366W和E357K，且第五和第六Fc多肽各自包括突变Y349C、T366S、L368A、Y407V和K370D。

[0100] 在该方面的某些实施方案中，A和A’各自包括突变D399K和K409D，B 和B’各自包括突变S354C、T366W和E357K，且第五和第六Fc多肽各自包括突变Y349C、T366S、L368A、Y407V和K370D。

[0101] 在该方面的某些实施方案中，L和L’各自包括至少4、8、12、14、16、 18或20个甘氨酸。在某些实施方案中，L和L’各自包括4-30、8-30或12-30 个甘氨酸。在该方面的某些实施方案中，L和L’各自包含GGGGGGGGGGGGGGGGGGGG(SEQ ID NO:155)、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。

[0102] 在某些实施方案中，所述Fc构建体可以进一步包括IgG C_L抗体恒定结构域和IgG C_H1抗体恒定结构域，其中所述IgG C_L抗体恒定结构域经由接头附接至IgG C_H1抗体恒定结构域的N-端，且所述IgG C_H1抗体恒定结构域附接至A的N-端，例如经由接头附接。在一个实施方案中，所述Fc构建体进一步包括第二IgG C_L抗体恒定结构域和第二IgG C_H1抗体恒定结构域，其中所述第二IgG C_L抗体恒定结构域附接至第二IgG C_H1抗体恒定结构域的N-端，例如，经由接头附接，且所述第二IgG C_H1抗体恒定结构域附接至A’的N-端，例如，经由接头附接。

[0103] 在某些实施方案中，所述Fc构建体进一步包括异源部分，例如，肽，例如，连接至B或B’的N-端或C-端的白蛋白结合肽，例如，经由接头连接。

[0104] 在其它实施方案中，Fc构建体的第一和第二多肽具有相同的氨基酸序列，且Fc构建体的第三和第四多肽具有相同的氨基酸序列。

[0105] 在某些实施方案中，所述第一和第二多肽包含SEQ ID NO:120的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成，且所述第三和第四多肽包含SEQ ID NO:119的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在本公开内容的某些实施方案中，第一和第二多肽各自包含具有至多10个(例如，至多9、8、 7、6、5、4、3、2或1个)单个氨基酸修饰(例如，置换，例如，保守置换)的 SEQ ID NO:120的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成，且所述第三和第四多肽包含具有至多10个(例如，至多9、8、7、6、5、4、3、2或1 个)单个氨基酸修饰(例如，置换，例如，保守置换)的SEQ ID NO:119的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在某些情况下，所述第一和第二多肽包含SEQ ID NO:125的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成，且所述第三和第四多肽包含SEQ ID NO:124的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在本公开内容的某些实施方案中，第一和第二多肽各自包含具有至多10个(例如，至多9、8、7、6、5、4、3、2或1个)单个氨基酸修饰(例如，置换，例如，保守置换)的SEQ ID NO:125的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成，且所述第三和第四多肽包含具有至多10个(例如，至多9、8、7、6、5、4、3、2或1个)单个氨基酸修饰(例

如,置换,例如,保守置换)的SEQ ID NO:124的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在某些实施方案中,所述第一和第二多肽包含SEQ ID NO:113或114的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成,且所述第三和第四多肽包含 SEQ ID NO:107或108的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在本公开内容的某些实施方案中,第一和第二多肽各自包含具有至多10个(例如,至多9、8、7、6、5、4、3、2或1个)单个氨基酸修饰(例如,置换,例如,保守置换)的SEQ ID NO:113或114的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成,且所述第三和第四多肽包含具有至多10个(例如,至多9、8、7、6、 5、4、3、2或1个)单个氨基酸修饰(例如,置换,例如,保守置换)的SEQ ID NO:107或108的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在某些实施方案中,所述第一和第二多肽包含SEQ ID NO:126的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成,且所述第三和第四多肽包含SEQ ID NO:122的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。在本公开内容的某些实施方案中,第一和第二多肽各自包含具有至多10个(例如,至多9、8、7、6、5、4、 3、2或1个)单个氨基酸修饰(例如,置换,例如,保守置换)的SEQ ID NO:126 的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成,且所述第三和第四多肽包含具有至多10个(例如,至多9、8、7、6、5、4、3、2或1个)单个氨基酸修饰(例如,置换,例如,保守置换)的SEQ ID NO:122的序列、由所述序列组成或基本上由所述序列组成。

[0106] 在本公开内容的该方面的某些实施方案中,第一和第三Fc多肽各自包括促进第一Fc多肽和第三Fc多肽之间的二聚化的互补二聚化选择性模块,且第二和第四Fc多肽各自包括促进第二Fc多肽和第四Fc多肽之间的二聚化的互补二聚化选择性模块。在某些实施方案中,第一和第二Fc多肽各自的互补二聚化选择性模块包括经工程改造的突出物,且第三和第四Fc多肽各自的互补二聚化选择性模块包括经工程改造的腔体。

[0107] 在某些实施方案中,一个或多个Fc多肽包括IgG铰链结构域或其部分、IgG C_H2抗体恒定结构域和IgG C_H3抗体恒定结构域。在某些实施方案中,每个Fc多肽包括IgG铰链结构域或其部分、IgG C_H2抗体恒定结构域和IgG C_H3 抗体恒定结构域。在某些实施方案中,每个Fc多肽是IgG1 Fc多肽。

[0108] 在本公开内容的前两个方面的某些实施方案中,在第一、第二、第三和第四多肽中的一个或多个中的N-端Asp被突变成Gln。在某些实施方案中,在第一、第二、第三和第四多肽中的每个中的N-端Asp被突变成Gln。

[0109] 在某些实施方案中,第一、第二、第三和第四多肽中的一个或多个缺少 C-端赖氨酸。在某些实施方案中,第一、第二、第三和第四多肽中的每个缺少 C-端赖氨酸。

[0110] 在某些实施方案中,所述第一多肽和所述第二多肽具有相同的氨基酸序列,且所述第三多肽和所述第四多肽具有相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述第一多肽和所述第二多肽不具有相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述第三多肽和所述第四多肽不具有相同的氨基酸序列。

[0111] 在某些实施方案中,至少一个Fc结构域包括氨基酸修饰,其改变以下一种或多种:(i)对一种或多种Fc受体的结合亲和力,(ii)效应子功能,(iii)Fc结构域硫酸化水平,(iv)半衰期,(v)蛋白酶抗性,(vi)Fc结构域稳定性,和/或(vii) 对降解的敏感性。在某些实施方案中,所述Fc结构域包括改变对一种或多种 Fc受体的结合亲和力的氨基酸修饰,例如,S267E/L328F。在某些实施方案中,所述Fc受体是FcγRIIb。在某些情况下,本文描述的修饰

增加对FcγRIIb受体的亲和力。在某些情况下，所述S267E/L328F修饰增加对FcγRIIb的结合亲和力。在某些实施方案中，所述Fc结构域包括改变Fc结构域硫酸化水平的氨基酸修饰，例如，241F、243F、246K、260T或301R。在某些实施方案中，所述Fc结构域包括改变蛋白酶抗性的氨基酸修饰，例如，选自以下集合：233P、 234V、235A和236del；237A、239D和332E；237D、239D和332E；237P、239D和332E；237Q、239D和332E；237S、239D和332E；239D、268F、324T 和332E；239D、326A和333A；239D和332E；243L、292P和300L；267E、 268F、324T和332E；267E和332E；268F、324T和332E；326A、332E和333A；或326A和333A。在某些实施方案中，所述Fc结构域包括改变Fc结构域对降解的敏感性的氨基酸修饰，例如，C233X、D234X、K235X、S236X、T236X、 H237X、C239X、S241X和G249X，其中X是任何氨基酸。

[0112] 在某些实施方案中，本公开内容表征了一种Fc构建体，其包括：a)第一多肽，其包括：i)第一Fc多肽；ii)第二Fc多肽；和iii)将所述第一Fc多肽连接至所述第二Fc多肽的接头；b)第二多肽，其包括：i)第三Fc多肽；ii)第四Fc多肽；和iii)将所述第三Fc多肽连接至所述第四Fc多肽的接头；c)第三多肽，其包括第五Fc多肽；和d)第四多肽，其包括第六Fc多肽；其中所述第一Fc多肽和第五Fc多肽组合以形成第一Fc结构域，所述第二Fc多肽和第四Fc多肽组合以形成第二Fc结构域，且所述第三Fc多肽和第六Fc多肽组合以形成第三Fc结构域，且其中至少一个Fc结构域包括在位置I253处的氨基酸修饰(例如，在位置I253处的单个氨基酸修饰)。

[0113] 在某些实施方案中，所述第一和第二多肽是彼此相同的且所述第三和第四多肽是彼此相同的。在某些实施方案中，所述第一Fc结构域包括在位置I253 处的氨基酸修饰。在某些情况下，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含在位置I253处的氨基酸置换。在某些实施方案中，所述第二Fc结构域包括在位置I253处的氨基酸修饰。在某些实施方案中，所述第二和第四Fc结构域单体中的一个或两个包含在位置I253处的氨基酸置换。在某些实施方案中，所述第三Fc结构域包括在位置I253处的氨基酸修饰。在某些实施方案中，所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含在位置I253处的氨基酸置换。在某些实施方案中，在位置I253处的每个氨基酸修饰(例如，置换)独立地选自由以下成员组成的集合：I253A、I253C、I253D、I253E、I253F、I253G、I253H、 I253I、I253K、I253L、I253M、I253N、I253P、I253Q、I253R、I253S、I253T、 I253V、I253W和I253Y。在某些实施方案中，在位置I253处的每个氨基酸修饰(例如，置换)是I253A。

[0114] 在另一个方面，本公开内容表征了一种Fc构建体，其包括：a)第一多肽，其包括：i).第一Fc多肽；ii).第二Fc多肽；和iii).将所述第一Fc多肽连接至所述第二Fc多肽的接头；b).第二多肽，其包括i).第三Fc多肽；ii).第四 Fc多肽；和iii).将所述第三Fc多肽连接至所述第四Fc多肽的接头；c).第三多肽，其包括第五Fc多肽；和d).第四多肽，其包括第六Fc多肽；其中所述第一Fc多肽和第五Fc多肽组合以形成第一Fc结构域，所述第二Fc多肽和第四Fc多肽组合以形成第二Fc结构域，且所述第三Fc多肽和第六Fc多肽组合以形成第三Fc结构域，且其中至少一个Fc结构域包含在位置R292处的氨基酸修饰(例如，单个氨基酸修饰)。

[0115] 在某些实施方案中，所述第一Fc结构域包括在位置R292处的氨基酸修饰。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含在位置 R292处的氨基酸置换。在某些实施方案中，所述第二Fc结构域包括在位置 R292处的氨基酸修饰。在某些实施方案

中，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含在位置R292处的氨基酸置换。在某些实施方案中，所述第三Fc 结构域包括在位置R292处的氨基酸修饰。在某些实施方案中，所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含在位置R292处的氨基酸置换。在某些实施方案中，所述第一、第二和第三Fc结构域中的每个包括在位置R292处的氨基酸修饰(例如，置换)。在某些实施方案中，所述第一、第二和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸修饰(例如，置换)R292P(即，每个Fc单体具有R292P修饰)。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P，且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P。

[0116] 在某些实施方案中，在位置R292处的每个氨基酸修饰(例如，置换)独立地选自R292D、R292E、R292L、R292P、R292Q、R292R、R292T或R292Y。在某些实施方案中，在位置R292处的每个氨基酸修饰(例如，置换)是R292P。在某些实施方案中，所述第一和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸修饰(例如，置换)I253A，且所述第一、第二和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸修饰(例如，置换)R292P。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换I253A，所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换I253A，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换 R292P，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P，且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P。在某些实施方案中，所述第一、第二和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸修饰(例如，置换)I253A和R292P。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换I253A，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换I253A，且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换I253A，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P，且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包括氨基酸置换R292P。

[0117] 在某些实施方案中，所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换I253A和R292P，且所述第二Fc结构域包括氨基酸置换R292P。在某些情况下，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A；所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P；所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A；所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P；且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0118] 在某些实施方案中，所述第二Fc结构域包括氨基酸置换I253A。在某些实施方案中，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A。在某些实施方案中，所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换I253A。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A。在某些实施方案中，所述第一Fc结构域、第二Fc结构域和第三 Fc结构域中的每个包括氨基酸置换I253A。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A，且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A。

[0119] 在某些实施方案中，所述第二Fc结构域包括氨基酸置换R292P。在某些实施方案中，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。在某些实施方案中，所述第二Fc结构域包括氨基酸置换I253A和R292P。在某些实施方案中，所述第二和第四Fc多

肽中的一个或两个包含氨基酸置换 I253A,且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换I253A,且所述第二Fc结构域包括氨基酸置换R292P。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0120] 在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换I253A,且所述第二Fc结构域包括氨基酸置换I253A和R292P。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换 I253A;所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换R292P。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P,且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0121] 在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域包括氨基酸置换 R292P,且所述第二Fc结构域包括氨基酸置换I253A。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A。在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括I253A和R292P(例如,包括氨基酸置换 I253A和R292P)。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换 I253A;且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0122] 在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换I253A和R292P,且所述第二Fc结构域包括氨基酸置换I253A。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换 I253A;所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;所述第三和第六 Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A。在某些实施方案中,所述第一Fc结构域、第二Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换R292P。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0123] 在某些实施方案中,所述第一Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换R292P,且所述第二Fc结构域包括氨基酸置换I253A和R292P。在某些实施方案中,所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换 R292P;所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P;所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A;且所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。在某些实施方案中,所述第一Fc结构域、第二Fc结构域和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换 I253A和

R292P。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A；所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P；所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换 I253A；所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P；所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换I253A；且所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0124] 在某些实施方案中，所述第一、第二和第三Fc结构域中的每个包括氨基酸置换R292P。在某些实施方案中，所述第一和第五Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。在某些实施方案中，所述第三和第六Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。在某些实施方案中，所述第二和第四Fc多肽中的一个或两个包含氨基酸置换R292P。

[0125] 在某些实施方案中，本文描述的Fc构建体不包括抗原识别区域，例如，可变结构域或互补性决定区(CDR)。在某些实施方案中，所述Fc构建体(或在 Fc构建体内的Fc结构域)完全地或部分地通过存在于不同多肽中的Fc多肽的缔合而形成。在某些实施方案中，所述Fc构建体不包括促进两个多肽的缔合的额外结构域(例如，IgM尾部或IgA尾部)。在其它实施方案中，共价键(例如，二硫键)仅存在于连接以形成Fc结构域的两个Fc多肽之间。在其它实施方案中，所述Fc构建体不包括在Fc结构域之间的共价键(例如，二硫键)。在其它实施方案中，所述Fc构建体提供了足够结构柔性，使得Fc构建体中的所有的或基本上所有的Fc结构域能够同时与细胞表面上的Fc受体相互作用。在一个实施方案中，所述Fc多肽在一级序列方面不同于野生型或彼此不同，因为它们具有二聚化选择性模块。

[0126] 在另一个方面，本公开内容表征了用于促进Fc多肽的选择性二聚化的组合物和方法。本公开内容包括Fc结构域，其中所述Fc结构域的两个Fc多肽包括在C_H3抗体恒定结构域之间的界面处在带电荷残基环内的至少两个位置处的相同突变。本公开内容也包括制备这样的Fc结构域的方法，其包括引入互补二聚化选择性模块，所述模块具有在C_H3抗体恒定结构域之间的界面处在带电荷残基环内的至少两个位置处在两个Fc多肽序列中的相同突变。在C_H3 抗体恒定结构域之间的界面由被带电荷残基环包围的疏水碎片组成。当一个C_H3抗体恒定结构域与另一个凑到一起时，这些带电荷残基与相反电荷的残基配对。通过反转两个或更多个互补残基对的两个成员的电荷，突变的Fc多肽保持与相同突变序列的Fc多肽的互补性，但是具有更低的与没有那些突变的 Fc多肽的互补性。在该实施方案中，所述相同的二聚化选择性模块促进同源二聚化。这样的Fc结构域包括含有双重突变体K409D/D399K、K392D/D399K、E357K/K370E、D356K/K439D、K409E/D399K、K392E/D399K、E357K/K370D 或D356K/K439E的Fc多肽。在另一个实施方案中，Fc结构域包括包含四重突变体的Fc多肽，所述四重突变体组合了双重突变体的任意对，例如，K409D/D399K/E357K/K370E。

[0127] 在另一个实施方案中，除相同的二聚化选择性模块以外，Fc结构域的Fc 多肽包括互补二聚化选择性模块，其具有促进特异性缔合的不同突变(例如，经工程改造的腔体和突出物)。所以，两个Fc多肽包括两个二聚化选择性模块且保持彼此互补，但是具有降低的与其它Fc多肽的互补性。该实施方案促进含有腔体的Fc多肽和含有突出物的Fc多肽之间的异源二聚化。在一个实施例中，在两个Fc多肽的带电荷残基对中具有不同突变的互补二聚化选择性模块与一个Fc多肽上的突出物和其它Fc多肽上的腔体组合。在另一个实施方案中，所述Fc结构域的Fc多肽包括具有促进特异性缔合的不同突变(例如，经工程改造的腔体和突出物)的互补二聚化选择性模块，且不包括相同的二聚化选择性模块。

[0128] 在本文描述的任何Fc构建体中，应当理解，Fc多肽的顺序是可互换的。例如，在具有式A-L-B的多肽中，A的羧基端可以连接至L的氨基端，后者又在其羧基端连接至B的氨基端。备选地，B的羧基端可以连接至L的氨基端，后者又在其羧基端连接至C的氨基端。这两种构型都被式A-L-B涵盖。

[0129] 这些构建体的性质允许基本上同质的组合物的有效产生。组合物的同质性程度会影响组合物的药代动力学和体内表现。为了确保组合物的安全性、效力、均匀度和可靠性，组合物中这样的同质性是合乎需要的。本公开内容的Fc构建体可以是在基本上同质的(例如，至少85％、90％、95％、98％或99％同质的) 群体或组合物中。

[0130] 如本文中更详细地描述的，本公开内容表征了基本上同质的组合物，其含有都具有相同数目的Fc结构域的Fc构建体，以及制备这样的基本上同质的组合物的方法。

[0131] 本公开内容的Fc构建体可以是在药物组合物中，所述药物组合物包括具有2-10个Fc结构域(例如，2-8个Fc结构域、2-6个Fc结构域、2-4个Fc结构域、2-3个Fc结构域、3-5个Fc结构域或5-10个Fc结构域)的基本上同质的(例如，至少85％、90％、95％、98％或99％同质的)Fc构建体的群体，例如，具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个Fc结构域的构建体，诸如本文描述的那些。结果，可以产生不具有Fc构建体的实质性聚集或不希望的多聚化的药物组合物。

[0132] 多核苷酸

[0133] 本公开内容进一步涉及编码Fc融合多肽或用于Fc多聚体的多肽的多核苷酸。术语“多核苷酸”通常表示可以为未修饰的RNA或DNA或经修饰的RNA 或DNA的任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸。多核苷酸可以是单链或双链DNA、单链或双链RNA。本文中使用的术语“多核苷酸”还包括包含一个或多个经修饰的碱基和/或罕见碱基(诸如肌苷)的DNA或RNA。应当理解，可以对DNA和RNA进行多种修饰，以实现本领域技术人员已知的许多有用目的。本文中使用的术语“多核苷酸”包括多核苷酸的这样的化学地、酶促地或代谢地修饰的形式，以及病毒和细胞(包括、例如简单细胞和复杂细胞)特有的DNA和RNA的化学形式。

[0134] 技术人员将理解，由于遗传密码的简并性，给定的多肽可以由不同的多核苷酸编码。这些“变体”被本文公开的Fc多聚体涵盖。

[0135] Fc多聚体的多核苷酸可以是分离的多核苷酸。术语“分离的”多核苷酸表示基本上不含有其它核酸序列(例如但不限于其它染色体和染色体外DNA和 RNA)的多核苷酸。在一个实施方案中，从宿主细胞中纯化所述分离的多核苷酸。熟练的技术人员已知的常规核酸纯化方法可以用于获得分离的多核苷酸。该术语还包括重组多核苷酸和化学合成的多核苷酸。

[0136] 本公开内容的另一个方面是包含根据本公开内容的多核苷酸的质粒或载体。在一个实施方案中，如在WO 2017/129737中公开的，所述质粒或载体包含表达载体。在一个实施方案中，所述载体是用于人基因疗法中的转移载体。本公开内容的另一个方面是包含本公开内容的多核苷酸、质粒或载体的宿主细胞。

[0137] 本公开内容的宿主细胞被用在生产Fc多聚体的方法中。所述方法包括：

[0138] (a)在使得期望的插入蛋白被表达的条件下培养本公开内容的宿主细胞；和

[0139] (b)任选地从宿主细胞或从培养基回收期望的插入蛋白。

[0140] 在一个单独的实施方案中，将所述Fc多聚体纯化至相对于污染性大分子(例如其它蛋白和核酸)而言≥80％纯度、≥90％纯度、≥95％纯度、≥99％纯度或≥99.9％纯度并

且不含传染性和热原性物质。本公开内容的分离的Fc多聚体可以基本上不含有其它非相关多肽。

[0141] 在本发明的某些实施方案中,所述Fc多聚体是在WO2014/060712中描述的那些。例子包括包含5个、6个或7个多肽单体单元的聚合蛋白,其中每个多肽单体单元包含含有两个免疫球蛋白G重链恒定区的Fc受体结合部分,其中每个免疫球蛋白G重链恒定区包含半胱氨酸残基,该半胱氨酸残基通过二硫键连接至相邻多肽单体单元的免疫球蛋白G重链恒定区的半胱氨酸残基,其中所述聚合蛋白不包含其它免疫调节部分或当施用于哺乳动物受试者时引起抗原特异性的免疫抑制的抗原部分。在某些方面,所述两个免疫球蛋白G 重链恒定区通过多肽接头连接成单链Fc。在其它方面,所述多肽单体单元由 Fc受体结合部分和融合至两个免疫球蛋白G重链恒定区的尾部区域组成,所述尾部区域有助于将单体单元组装成聚合物。

[0142] 在另一个实施方案中,每个免疫球蛋白G重链恒定区包含哺乳动物重链恒定区(优选人重链恒定区)的氨基酸序列;或其变体。合适的人IgG亚型是 IgG1。

[0143] Fc受体结合部分可以不仅包含免疫球蛋白的Fc部分。例如,如在WO 2014/060712中所述,它可以包括发生在天然免疫球蛋白的CH1和CH2结构域之间的免疫球蛋白铰链区。对于某些免疫球蛋白,所述铰链区对于结合Fc 受体而言是必需的。优选地,Fc受体结合部分缺少CH1结构域和重链可变区结构域(VH)。与相应免疫球蛋白的Fc部分相比,所述Fc受体结合部分可以在 C-端和/或N-端处被截短。所述聚合蛋白通过包含半胱氨酸残基的每个免疫球蛋白G重链恒定区而形成,所述半胱氨酸残基通过二硫键连接至相邻多肽单体单元的免疫球蛋白G重链恒定区的半胱氨酸残基。通过将IgG重链恒定区的部分修饰为更类似于IgM或IgA的相应部分,可以提高基于IgG重链恒定区的单体单元形成聚合物的能力。每个免疫球蛋白重链恒定区或其变体是包含含有在位置309的半胱氨酸残基和优选在位置310的亮氨酸残基的氨基酸序列的IgG重链恒定区。

[0144] 对于其中存在尾部区域的本发明的方面,每个多肽单体单元包含与两个免疫球蛋白G重链恒定区中的每一个融合的尾部区域,其中每个多肽单体单元的尾部区域有助于单体单元的组装成聚合物,诸如在WO2014/060712中所述的。例如,所述尾部区域在C-端融合至两个免疫球蛋白重链恒定区中的每一个。所述尾部区域可以是IgM或IgA尾部,或者其片段或变体。

[0145] 在一个实施方案中,可以在重链恒定区和尾部之间提供插入氨基酸序列,或可以将尾部直接融合至重链恒定区的C-端,诸如在WO 2014/060712中所公开的。例如,可以在尾部区域和免疫球蛋白重链恒定区之间提供短接头序列。典型的接头序列具有1-20个氨基酸的长度,通常2、3、4、5、6或至多8、10、 12或16个氨基酸的长度。要包括在重链区域和尾部区域之间的合适接头编码 Leu-Val-Leu-Gly(SEQ ID NO:8)。一种优选的尾部区域是人IgM的尾部区域,其为PTLYNVSLVMSDTAGTCY(SEQ ID NO:9)(Rabbitts TH等人,1981. Nucleic Acids Res.9(18),4509-4524;Smith等人(1995)J Immunol 154: 2226-2236)。通过用Pro置换初始Thr,可以在N-端修饰此尾部。这不会影响尾部促进单体聚合的能力。人IgM尾部的其它合适的变体描述于Sorensen等人(1996)J Immunol 156:2858-2865。另一个IgM尾部序列是来自啮齿动物的 GKPTLYNVSLIMSDTGGTCY(SEQ ID NO:10)。一种替代性的优选的尾部区域是人IgA的尾部区域,其为PTHVNVSVVMAEVDGTCY(SEQ ID NO:11)。可以使用来自其它物

种的IgM或IgA的其它合适尾部，或者甚至促进将单体单元组装成聚合物的合成序列。尽管优选使用从其衍生出免疫球蛋白重链恒定区的相同物种的免疫球蛋白尾部，但并非必须这样做。

[0146] 在某些方面，尽管聚合蛋白可能能够结合C1q，但是它不激活经典补体途径。聚合蛋白通常具有约20nm的直径，诸如15-25nm或至多30nm。由于分子大小和直径的原因，聚合蛋白通常具有良好的组织穿透度。

[0147] 在WO2014/060712中描述的优选Fc多聚体是SEQ ID NO:12 (WO2014/060712中的SEQ ID NO:8)的六聚体，在分泌过程中从其切掉信号肽，使得成熟产物包含SEQ ID NO:12的残基21-269。

[0148] 在本发明的某些实施方案中，所使用的Fc多聚体是在WO2015/132364中描述的那些，其涉及与人Fc受体结合的多聚体融合蛋白。在没有在位置309 的半胱氨酸残基存在下，融合蛋白包含尾部。

[0149] 在一个实施方案中，所述多聚体融合蛋白包含两个或更多个多肽单体单元，其中每个多肽单体单元包含含有两个重链Fc-区域的抗体Fc-结构域。每个重链Fc-区域在位置309处包含除半胱氨酸以外的任何氨基酸残基，并且在其C-端融合至尾部，所述尾部造成单体单元组装成多聚体。每个多肽单体单元不包含抗体可变区。

[0150] 在某些方面，所述多聚体融合蛋白进一步包含融合配偶体，其可以是抗原、病原体相关的分子模式(PAMP)、药物、配体、受体、细胞因子或趋化因子。融合配偶体直接地或借助于插入氨基酸序列(诸如铰链)间接地融合至每个重链Fc-区域的N-端。备选地，可以在融合配偶体和重链Fc-区域之间提供短接头序列。

[0151] 在其它方面，所述多聚体融合蛋白不包含一个或多个抗体可变区。通常，所述分子不包含VH或VL抗体可变区。在某些其它方面，WO2015/132364的多聚体融合蛋白不包含Fab片段。

[0152] 在另一个实施方案中，所述多聚体融合蛋白的每个多肽单体单元包含抗体 Fc-结构域，其可以衍生自任何合适的物种，例如包括人类。另外，所述抗体 Fc-结构域可衍生自任何合适抗体类别，包括IgA(包括亚类IgA1和IgA2)、IgD、 IgE、IgG(包括亚类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)和IgM。

[0153] 所述抗体Fc-结构域包含两个Fc多肽链，每个被称作重链Fc-区域。两个重链Fc区二聚化以产生抗体Fc-结构域。在抗体Fc结构域内的两个重链Fc 区可以彼此不同，但是通常是相同的。

[0154] 通常，每个重链Fc-区域包含两个或三个重链恒定结构域或由其组成。例如，IgA、IgD和IgG由两个重链恒定结构域(CH2和CH3)组成，而IgE和IgM 由三个重链恒定结构域(CH2、CH3和CH4)组成。重链Fc-区域可以包含来自一个或多个不同抗体类别(例如一个、两个或三个不同类别)的重链恒定结构域。

[0155] 因此，在本发明的一个实施方案中使用的Fc多聚体中的重链Fc区包含衍生自IgG1的CH3结构域，诸如在WO2015/132364中公开的。在一个单独的实施方案中，所述重链Fc区包含衍生自IgG4的CH2结构域和衍生自IgG1 的CH3结构域。在某些实施方案中，所述重链Fc区包含在位置355处的精氨酸残基。在其它实施方案中，所述重链Fc区包含在位置355处的半胱氨酸残基。

[0156] 在本发明的一个实施方案中使用的Fc多聚体中的重链Fc-区域包含来自 IgM的CH4结构域。IgM CH4结构域通常位于CH3结构域和尾部之间。

[0157] 在其它方面，所述重链Fc-区域包含衍生自IgG的CH2和CH3结构域和衍生自IgM的CH4结构域。

[0158] 所述多聚体融合蛋白的尾部可以包含任何合适的氨基酸序列。它可以是在天然存在的抗体中发现的尾部，或备选地，它可以是在长度和/或组成上与天然尾部不同的经修饰的尾部。其它经修饰的尾部可以是完全合成的，并且可以被设计成具有多聚化所需的性质，诸如长度、柔性和半胱氨酸组成。所述尾部可以衍生自任何合适的物种，包括人类。

[0159] 所述尾部可以包含如SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:11所示的来自人IgM或 IgA的18个氨基酸的尾部序列的全部或部分。

[0160] 所述尾部可以直接融合至重链Fc-区域的C-端，或者备选地，借助于插入氨基酸序列间接地融合。例如，可以在尾部和重链Fc-区域之间提供短接头序列。

[0161] 所述尾部可以包括上述天然序列的变体或片段。IgM或IgA尾部的变体通常具有在所述18个氨基酸位置中的8、9、10、11、12、13、14、15、16或 17个位置与天然序列相同的氨基酸序列。片段通常包含8、9、10、11、12、 13、14、15、16或17个氨基酸。所述尾部可以是杂合的IgM/IgA尾部。

[0162] 在本发明的一个实施方案中使用的Fc多聚体中的每个重链Fc-区域可以任选地具有在其N-端处的天然的或经修饰的铰链区。可以掺入在本发明中使用的Fc多聚体中的经修饰的铰链区的类型公开在WO2015/132364中。例如，重链Fc-区域具有在其N-端处的完整铰链区。在某些方面，如在 WO2015/132364中公开的，所述重链Fc-区域和铰链区衍生自IgG4且所述铰链区包含突变序列CPPC(SEQ ID NO:13)。

[0163] 合适的铰链序列的例子显示在SEQ ID NO:13至35中。

[0164] 例如，所述多聚体融合蛋白可以包含2个、3个、4个、5个、6个、7个、 8个、9个、10个、11个或12个或更多个多肽单体单元。另外，所述多聚体融合蛋白可以包含不同大小(其具有一定范围的多肽单体单元数目)的多聚体融合蛋白的混合物。

[0165] 因此，在一个具体实施方案中，在本发明中使用的多聚体融合蛋白由6 个多肽单体单元组成，其中每个多肽单体单元由抗体Fc-结构域和尾部区域组成，其中每个抗体Fc结构域由两个重链Fc-区域组成，其中在位置309处的氨基酸残基是除半胱氨酸以外的任何氨基酸残基，且任选地，每个重链Fc区具有在N-端处的铰链区，且其中所述尾部区域融合至每个重链Fc区的C-端并造成单体单元组装成多聚体。

[0166] 类似地，在特定多聚体融合蛋白内的多肽单体单元可以彼此相同或彼此不同。

[0167] 在某些实施方案中，多肽单体单元的多肽链包含如在SEQ ID NO:36至57 中提供的氨基酸序列，任选地具有替代性的铰链或尾部序列。

[0168] 在另一个实施例中，在本发明中使用的多聚体融合蛋白包含两个或更多个、优选六个多肽单体单元或由其组成，其中每个多肽单体单元包含两个相同的多肽链，每个多肽链包含在上面SEQ ID NO:36至57(WO2015/132364的 SEQ ID NO:26至47)中的任一个中给出的序列或由其组成，且其中每个多肽单体单元不包含抗体可变区。

[0169] 在某些实施方案中，与未修饰的多聚体融合蛋白相比，所述多聚体融合蛋白包含一个或多个突变，所述突变减少细胞因子释放和/或减少血小板活化和/ 或减少C1q结合

和/或增加抗体包被的靶细胞的巨噬细胞吞噬作用的抑制效能和/或改变与一种或多种Fc-受体的结合。

[0170] 在本发明的某些实施方案中,所使用的Fc多聚体是在WO2015/132365中描述的那些,该文献涉及结合人Fc受体的多聚体融合蛋白。

[0171] 在本发明的一个实施方案中使用的多聚体融合蛋白包含两个或更多个多肽单体单元,其中每个多肽单体单元包含含有两个重链Fc-区域的抗体Fc-结构域,诸如在WO2015/132365中公开的那些。每个重链Fc-区域包含在位置 309处的半胱氨酸残基,和至少一个改变FcR结合的其它突变,并且在其C- 端融合至尾部,所述尾部造成单体单元组装成多聚体。每个多肽单体单元不包含抗体可变区。

[0172] 在某些方面,所述多聚体融合蛋白进一步包含融合配偶体,如上所述。在其它方面,所述多聚体融合蛋白不包含一个或多个抗体可变区或Fab片段,如上所述。在一个实施方案中,所述多聚体融合蛋白的每个多肽单体单元包含具有重链Fc区的抗体Fc-结构域,如上所述。本发明的多聚体融合蛋白的尾部、修饰的铰链区和多肽单体单元包含上述特征。

[0173] 在本发明的一个具体实施方案中使用的多聚体融合蛋白由6个多肽单体单元组成,其中每个多肽单体单元由一个抗体Fc-结构域和一个尾部区域组成,其中每个抗体Fc结构域由两个重链Fc-区域组成,其中在每个重链Fc区中在位置309处的氨基酸残基是半胱氨酸残基且每个重链Fc区包含至少一个改变 FcR结合的其它突变,且任选地,每个重链Fc区具有在N-端处的铰链区,且其中所述尾部区域融合至每个重链Fc区的C-端并造成单体单元组装成多聚体。

[0174] 在某些实施方案中,多肽单体单元的多肽链包含如上所述的氨基酸序列。

[0175] 在另一个实施例中,多聚体融合蛋白包含两个或更多个、优选6个多肽单体单元或由其组成,其中每个多肽单体单元包含两个相同的多肽链,每个多肽链包含在SEQ ID NO:58至94(对应于WO2015/132365的SEQ ID NO:26至32 和50-64)中的任一个中给出的序列或由其组成,且其中每个多肽单体单元不包含抗体可变区。

[0176] 在某些实施方案中,如在WO2015/132365中教导的,在本发明中使用的多聚体融合蛋白包含一个或多个能够实现如上所述的这样的功能的突变。

[0177] 本公开内容的各种产品可用作药物。因此,本公开内容涉及一种药物组合物,其包含本公开内容的Fc多聚体、多核苷酸或者本公开内容的质粒或载体。

[0178] 本发明的一个方面是在有需要的受试者中治疗免疫复合物介导的肾病症的方法。所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的Fc多聚体。在另一个实施方案中,所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的本公开内容的多核苷酸或本公开内容的质粒或载体。

[0179] 提出的Fc多聚体的表达

[0180] 重组蛋白在合适的宿主细胞中的高水平生产需要将上述经修饰的cDNA 与合适的调节元件一起组装成在重组表达载体中的有效转录单元,所述载体可以根据本领域技术人员已知的方法在各种各样的表达系统中增殖。有效的转录调节元件可以衍生自以动物细胞作为其天然宿主的病毒或者衍生自动物细胞的染色体DNA。例如,可以使用衍生自猿猴病毒40、腺病毒、BK多瘤病毒、人巨细胞病毒的启动子-增强子组合,或劳斯肉瘤病毒的长末端重复序列,或包括在动物细胞中的强烈组成型转录基因(如β-肌动蛋白或GRP78)的启动子-增强子组合。为了实现从cDNA转录的mRNA的稳定高水平,转录单元应在其3'-近侧部分含有编

码转录终止-多腺苷酸化序列的DNA区域。例如，此序列可以衍生自猿猴病毒40早期转录区、兔β珠蛋白基因或人组织型纤溶酶原激活物基因。

[0181] 然后可以将cDNA整合进适于表达Fc多聚体的宿主细胞系的基因组中。在某些实施方案中，此细胞系应是脊椎动物来源的动物细胞系以确保正确折叠、二硫键形成、天冬酰胺-连接的糖基化和其它翻译后修饰以及向培养基中的分泌。其它翻译后修饰的例子是新生多肽链的酪氨酸O-硫酸化和蛋白水解加工。可使用的细胞系的例子是猴COS-细胞、小鼠L-细胞、小鼠C127-细胞、仓鼠BHK-21细胞、人胚胎肾293细胞和仓鼠CHO-细胞。

[0182] 可以将编码相应cDNA的重组表达载体以数种不同方式引入动物细胞系中。例如，可以从基于不同动物病毒的载体创建重组表达载体。其例子是基于杆状病毒、痘苗病毒、腺病毒和牛乳头瘤病毒的载体。

[0183] 编码相应DNA的转录单元也可以与在动物细胞中起显性选择标记作用的另一种重组基因一起引入这些细胞中，以便利已将重组DNA整合进它们的基因组中的特定细胞克隆的分离。此类型显性选择标记基因的例子是赋予遗传霉素(G418)抗性的TN4氨基糖苷磷酸转移酶、赋予潮霉素抗性的潮霉素磷酸转移酶、和赋予嘌呤霉素抗性的嘌呤霉素乙酰基转移酶。编码这样的选择标记的重组表达载体可以与编码期望蛋白的cDNA的重组表达载体位于同一载体上，或者它可以在同时引入并整合进宿主细胞基因组的单独载体上编码，常常导致不同转录单元之间的紧密物理连锁。

[0184] 可与期望蛋白的cDNA一起使用的选择标记基因的其它类型是基于编码二氢叶酸还原酶(dhfr)的各种转录单元。在将此类基因引入缺乏内源性dhfr活性的细胞例如CHO-细胞(DUKX-B11，DG-44)中以后，它使这些细胞能在缺乏核苷的培养基中生长。此类培养基的一个例子是不含次黄嘌呤、胸苷和甘氨酸的Ham’s F12。这些dhfr-基因可以与编码IgG Fc融合单体的cDNA一起引入以上类型的CHO-细胞中，无论是连接在同一载体上还是位于不同载体上，由此建立生产重组蛋白的dhfr-阳性细胞系。

[0185] 如果在有细胞毒性的dhfr-抑制剂甲氨蝶呤存在下培养以上细胞系，则会出现对甲氨蝶呤具有抗性的新细胞系。由于所连接的dhfr和期望蛋白的转录单元的数目扩大，这些细胞系可以以提高的速率产生重组蛋白。当在递增浓度的甲氨蝶呤(1-10,000nM)中增殖这些细胞系时，可获得以非常高的速率产生期望蛋白的新细胞系。

[0186] 可以大规模培养生产期望蛋白的上述细胞系，无论是在悬浮培养物中还是在各种固体支持物上培养。这些支持物的例子是基于葡聚糖或胶原基质的微载体，或者呈中空纤维或各种陶瓷材料形式的固体支持物。当在细胞悬浮培养物中或在微载体上生长时，可以作为浸浴培养物或作为灌注培养物(在延长的时间段内连续生产条件培养基)进行上述细胞系的培养。因而，根据本公开内容，上述细胞系非常适合于开发用于生产期望的重组蛋白的工业方法。

[0187] 纯化和制剂

[0188] 通过多种生化和色谱方法，包括利用期望蛋白与宿主细胞或细胞培养基中其它物质之间的大小、电荷、疏水性、溶解度、特异性亲和力等的差异的方法，可以浓缩和纯化所述重组蛋白。

[0189] 这样的纯化的一个例子是重组蛋白吸附至固定于固体支持物上的针对例如Fc多聚体的Fc部分的单克隆抗体或另一种Fc-结合配体(例如蛋白A或蛋白G)。在Fc多聚体吸附

至支持物上、洗涤和解吸附后，可以通过基于上述性能的多种色谱技术进一步纯化蛋白。例如，根据步骤的容量和选择性、支持物的稳定性或其它方面，选择纯化步骤的次序。例如，纯化步骤可以是、但不限于离子交换色谱法步骤、免疫亲和色谱法步骤、亲和色谱法步骤、染料色谱法步骤和尺寸排阻色谱法步骤。

[0190] 为了使病毒污染的理论风险最小化，可以在工艺中包括允许有效灭活或消除病毒的额外步骤。例如，这样的步骤可以包括液态或固态热处理、用溶剂和 /或去污剂处理、在可见或紫外光谱中照射、γ-辐射、在纯化期间分配或病毒过滤(纳米过滤)。

[0191] 本文所述的Fc多聚体可以配制成治疗用药物制品。药物制品的组分可以重悬或溶解于常规生理上相容的水性缓冲溶液中，可以任选地向其中添加药物赋形剂以提供药物制品。药物制品的组分可能已经含有所有必需的药物、生理上相容的赋形剂，并且可以溶解在注射用水中以提供药物制品。

[0192] 这样的药物载剂和赋形剂以及合适药物制剂的制备是本领域众所周知的 (参见例如，“Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins,” Frokjaer等人，Taylor&Francis(2000)或“Handbook of Pharmaceutical Excipients,”第3版，Kibbe等人，Pharmaceutical Press(2000))。在某些实施方案中，药物组合物可以包含至少一种添加剂，诸如填充剂、缓冲剂或稳定剂。标准药物制剂技术是本领域技术人员众所周知的(参见，例如，2005Physicians’ Desk Reference®，Thomson Healthcare:Monvale，NJ，2004;Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第20版，Gennaro等人编.Lippincott Williams &Wilkins:Philadelphia，PA，2000)。合适的药物添加剂包括，例如，糖如甘露醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、海藻糖或其它，氨基酸如组氨酸、精氨酸、赖氨酸、甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、苯丙氨酸、脯氨酸或其它，实现等渗条件的添加剂如氯化钠或其它盐，稳定剂如聚山梨酯80、聚山梨酯20、聚乙二醇、丙二醇、氯化钙或其它，生理pH缓冲剂如三(羟甲基氨基甲烷)等。在某些实施方案中，所述药物组合物可以含有pH缓冲试剂和润湿剂或乳化剂。在其它实施方案中，所述组合物可以含有防腐剂或稳定剂。具体地，可以以冻干的或稳定的可溶形式配制包含本文所述Fc多聚体的药物制品。可以通过本领域已知的多种程序冻干 Fc多聚体。在使用前通过添加一种或多种药学上可接受的稀释剂诸如无菌注射用水或无菌生理盐水溶液或合适的缓冲溶液来重构冻干制剂。

[0193] 通过任何药学上合适的方式将Fc多聚体的药物制品的组合物递送至个体。各种递送系统是已知的，并且可以用于通过任何方便的途径来施用所述组合物。根据常规方法可以配制用于静脉内或非静脉内注射或用于肠内(例如，口服、阴道或直肠)递送的Fc多聚体的药物制品的组合物。对于非静脉内施用，可以配制用于皮下、肌肉内、关节内、腹膜内、大脑内、鞘内、肺内(例如雾化)、鼻内、真皮内、口服或透皮施用的Fc多聚体的组合物。在一个实施方案中，将Fc多聚体的组合物配制用于静脉内注射。在其它实施方案中，将Fc 多聚体的组合物配制用于皮下、肌肉内或透皮施用，优选用于皮下施用。通过输注或通过推注可以连续地施用所述制剂。一些制剂可以涵盖缓释系统。

[0194] 将Fc多聚体的药物制品的组合物以治疗有效剂量施用于患者。本文中使用的术语“治疗上有效的”描述了这样的剂量：其足以产生期望的作用，从而防止或减轻免疫复合物介导的肾病症的严重程度或扩散，或足以表现出可检测的治疗或预防效果，而不教导产生

无法忍受的不利副作用的剂量。确切的剂量取决于许多因素，例如，制剂和施用模式。最初可以在细胞培养测定中或在动物模型(例如啮齿动物、兔、狗、猪或灵长类动物模型)中估计治疗有效量。然后可以使用这样的信息来确定在人类中施用的有用剂量和途径。

[0195] 在一个实施方案中，用于一次静脉内注射或一次非静脉内注射的Fc多聚体的剂量小于1,000mg/kg体重、小于800mg/kg体重、小于600mg/kg体重、小于400mg/kg体重、小于200mg/kg体重或小于100mg/kg体重。例如，在一个实施方案中，Fc多聚体的剂量是从约0.1mg/kg体重至约1,000mg/kg体重、从约1mg/kg体重至约800mg/kg体重、从约1mg/kg体重至约700mg/kg 体重、从约1mg/kg体重至约600mg/kg体重、从约1mg/kg体重至约500mg/kg体重、从约1mg/kg体重至约400mg/kg体重、从约1mg/kg体重至约300mg/kg 体重、或从约3mg/kg体重至约200mg/kg体重。在一个实施方案中，Fc多聚体的剂量是从约3mg/kg体重至约1,000mg/kg体重、从约3mg/kg体重至约 800mg/kg体重、从约3mg/kg体重至约600mg/kg体重、从约3mg/kg体重至约500mg/kg体重、从约3mg/kg体重至约400mg/kg体重、从约3mg/kg体重至约300mg/kg体重、从约3mg/kg体重至约200mg/kg体重、或从约3mg/kg 体重至约100mg/kg体重。在一个实施方案中，Fc多聚体的剂量是从约10 mg/kg体重至约500mg/kg体重、从约10mg/kg体重至约400mg/kg体重、从约10mg/kg体重至约300mg/kg体重、或从约10mg/kg体重至约200mg/kg 体重。

[0196] 在一个单独的实施方案中，单独地或连同其它治疗剂一起施用Fc多聚体的药物组合物。在一个实施方案中，这些药剂作为同一药物的一部分掺入。在一个实施方案中，与免疫抑制剂疗法(诸如类固醇)结合地施用Fc多聚体。在另一个实施方案中，与任何B细胞或T细胞调节剂或免疫调节剂一起施用Fc 多聚体。

[0197] Fc多聚体的施用频率取决于许多因素，诸如制剂、剂量和施用模式。在一个实施方案中，每天多次、每天一次、每隔一天一次、每三天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每个月一次施用一定剂量的Fc多聚体。

[0198] 治疗效果

[0199] 本文中使用的术语“治疗效果”描述了如下治疗疾病或病症：通过改善表征它的参数，或者，备选地，完全预防那些疾病/病症参数。例如，通过施用一定剂量的Fc多聚体，可以如下确定治疗效果：(1)在体外在细胞培养模型中；或(2)在体内在小鼠疾病模型中。Fc多聚体的剂量可为10-1000mg/kg，例如， 200mg/kg。可以通过静脉内或非静脉内注射或静脉内输注施用Fc多聚体。可以在Fc多聚体施用后的预定时间直至最终时间点进行动物的临床评估。临床评估可以包括基于特定疾病或病症的临床表现的评分。也可以在Fc多聚体施用后的预定时间直至最终时间点从动物采集生物样品。本文中使用的术语“生物样品”表示，例如，组织、血液和尿液。然后可以对生物学样品评估免疫复合物介导的肾病症的标志物或指标的改善。

[0200] 本文中使用的术语“诱导”被定义为造成、产生、实现、创造、引起、导致或促进。

[0201] 在一个优选的实施方案中，Fc多聚体的治疗效果可以由Fc多聚体治疗后抗-GBM肾小球肾炎的小鼠模型中尿白蛋白水平的下降指示。Otten等人描述了抗-GBM肾小球肾炎的小鼠模型(Otten等人，J Immunol 2009；183:3980-3988)。在该研究中，作者得出结论：在一种新的减弱的抗-GBM疾病的被动模型中，FcγR和补体过程对于充分发展的炎症而言是必需的。在该模型中，给动物注射亚致肾炎剂量的兔抗-GBM抗体，然后施用固定剂量的针对

兔IgG的小鼠mAb,从而为肾小球肾炎的诱导提供时间和剂量。这导致野生型小鼠中通过经典补体途径产生可再现的补体激活和白蛋白尿。在FcR-γ- 链$^{-/-}$的小鼠或C3$^{-/-}$减少的小鼠中未检测到白蛋白尿,表明FcR-γ和补体在该模型的发病机制中均起作用。此外,因为发现被认为缺乏功能性经典和凝集素途径的C1q$^{-/-}$和C4$^{-/-}$小鼠出现白蛋白尿,Otten等人提议旁路补体途径的参与。

[0202] 经典补体途径的激活

[0203] 经典补体途径介导特异性抗体应答,并且由补体组分的级联介导。所述级联主要由抗原-抗体复合物激活。该途径的初始组分是蛋白复合物C1,它由一个C1q和两个C1r2s2亚基构成。免疫球蛋白与C1q的结合通过将C1r2s2激活为催化活性亚基而实现经典补体途径激活的第一步。激活的C1s将C4裂解为C4a和C4b,并将C2裂解为C2a和C2b。然后C2a结合C4b以形成C4b2a,其也被称作C3转化酶。C3转化酶催化C3裂解为C3a和C3b。然后C3b可以与激活的C4b2a结合以形成C4b2a3b,其也被称作C5转化酶。C5转化酶将 C5转化为片段C5a和C5b。C5b与C6、C7、C8和C9组分一起形成一种被称作C5b-9复合物的复合物。该复合物也被称作膜攻击复合物(MAC)或末端补体复合物(TCC),并在靶细胞中形成跨膜通道,从而导致细胞裂解。

[0204] 本文中使用的“完全经典补体途径的激活”被定义为如上所述的整个经典补体途径的每个步骤的激活。通过研究Fc多聚体与C1q的结合(经典补体途径激活的第一步)以及C4a、C5a或者可溶性的或膜结合的C5b-9复合物(经典补体途径的最终效应物)的形成,可以确定完全经典补体途径的激活。例如,如果蛋白结合C1q但基本上不形成可溶性C5b-9,即仅形成相应阳性对照的小于 50%,优选地小于40%,优选地小于30%,优选地小于20%,优选地小于10%,更优选地小于5%,则Fc多聚体不诱导经典补体途径的完全激活。通过评估C4a的产生、C2的裂解或C3转化酶的形成,也可以确定经典补体途径的激活。例如,如果Fc多聚体诱导C4a的产生,但不诱导C2的裂解或不诱导C3转化酶的形成,则Fc多聚体不诱导完全经典补体途径的激活。“不诱导”意指形成相应阳性对照的小于50%,优选地小于40%,优选地小于30%,优选地小于 20%,优选地小于10%,更优选地小于5%。

[0205] 通过体外结合测定,诸如酶联免疫吸附测定(ELISA),可以确定Fc多聚体的结合C1q的能力。例如,可以将96孔板的孔用人C1q预包被,随后加入 Fc多聚体。可以添加纯化的过氧化物酶标记的抗-人IgG缀合物,并通过使用产色过氧化物酶底物诸如3,3’,5,5’四甲基联苯胺(TMB)使结合的缀合物显现。

[0206] Fc多聚体对经典补体途径的激活可以通过体外测定来确定,并通过C4a 和可溶性C5b-9的产生来指示。例如,可以将不同浓度的Fc多聚体在全血或血清中温育预先确定的时间段,并可以通过免疫检测(诸如ELISA)来确定由此产生的任何C4a或可溶性C5b-9(sC5b-9)。使用的Fc多聚体的浓度可以为0.01 mg/ml至2mg/ml,例如,0.04mg/ml、0.2mg/ml或1.0mg/ml。

[0207] 由Fc多聚体诱导的C4a和sC5b-9的产生可相对于由热聚集的丙种球蛋白 (HAGG)诱导的这些组分的产生进行对比,所述HAGG是经典补体途径的一种有效激活剂。例如,可以在全血中进行此测定。根据一些实施方案,如在 WO2017/129737中所述,与HAGG诱导的sC5b-9产生相比,Fc多聚体诱导小于50%的sC5b-9产生、小于40%的sC5b-9产生、小于30%的sC5b-9产生、小于20%的sC5b-9产生或小于10%的sC5b-9产生。在一个实施方案中,与

HAGG在全血中诱导的sC5b-9产生相比，Fc多聚体在全血中诱导小于20％的 sC5b-9产生。在另一个实施方案中，与HAGG在全血中诱导的sC5b-9产生相比，Fc多聚体在全血中诱导小于10％的sC5b-9产生。在另一个实施方案中，Fc多聚体不诱导sC5b-9产生。

[0208] 本文中使用的术语“用热聚集的IgG激活的正常人血清”表示其中已经用热聚集的IgG诱导几乎所有C4的裂解的正常人血清样品。

[0209] 通过检测C2蛋白也可以确定Fc多聚体对经典补体途径的激活。如果C2 蛋白被切割成C2a和C2b，则C2蛋白水平降低，从而指示经典补体途径的激活。可以将不同浓度的Fc多聚体在全血或血清中温育预先确定的时间段，例如2小时，随后可以通过免疫检测(诸如免疫印迹法)确定C2蛋白水平。经典补体途径的激活由C2蛋白的裂解来指示。可以将正常人血清中的C2蛋白水平与用Fc多聚体预温育后的C2蛋白水平进行对比以确定C2裂解的量，并因此确定经典补体途径的激活。经典补体途径的一种已知激活剂，诸如HAGG，可以用作诱导正常人血清中大部分C2蛋白的裂解的阳性对照。本文中使用的术语“大部分”被定义为包括大于50％、大于60％、大于70％、大于80％或大于90％。在某些实施方案中，如在WO2017/129737中所述，Fc多聚体不诱导大部分C2蛋白的裂解。

[0210] 也可以通过评估C3转化酶的形成来确定Fc多聚体对经典补体途径的激活。如上所述，C3转化酶由C2a和C4b亚基(C4b2a)组成。如果C2蛋白不裂解为C2a和C2b，就不能形成C3转化酶。因此，可以如上所述评估C3转化酶形成以确定C2蛋白裂解。在某些实施方案中，如在WO2017/129737中所述，Fc多聚体不诱导C3转化酶的形成。

[0211] 经典补体途径的抑制

[0212] 通过确定C5a和sC5b-9产生的抑制或通过确定C2蛋白裂解的抑制，可以确定Fc多聚体对经典补体途径的抑制。可以将不同浓度的Fc多聚体与经典补体途径的已知激活剂一起在全血或血清中温育。然后可以将在有Fc多聚体和经典补体途径的已知激活剂存在下产生的sC5b-9水平与单独用经典补体途径的已知激活剂产生的sC5b-9水平进行对比。可以如上所述确定产生的 sC5b-9的水平。所用的Fc多聚体的浓度可为0.01mg/ml至2mg/ml，例如，0.04mg/ml、0.2mg/ml或1.0mg/ml。经典补体途径的已知激活剂可以是HAGG。与在有单独经典补体途径的激活剂存在下产生的sC5b-9水平相比，在有Fc多聚体和经典补体途径的激活剂存在下产生的sC5b-9水平越低，则Fc多聚体对 sC5b-9产生的抑制作用越大。在某些实施方案中，与由HAGG诱导的sC5b-9 产生相比，Fc多聚体抑制大于50％的sC5b-9产生、大于60％的sC5b-9产生、大于70％的sC5b-9产生、大于80％的sC5b-9产生或大于90％的sC5b-9产生。在一个实施方案中，如在WO2017/129737中所述，Fc多聚体抑制大于80％的由HAGG诱导的sC5b-9产生。

[0213] 本文中使用的术语“抑制”被定义为遏制、限制、防止、干扰、停止或阻断。

[0214] 可以类似地确定C2蛋白裂解的抑制。可以将不同浓度的Fc多聚体与经典补体途径的已知激活剂一起在全血或血清中温育。与在有单独经典补体途径的已知激活剂存在下的C2蛋白水平相比，在有Fc多聚体和经典补体途径的已知激活剂存在下的C2蛋白水平越大，则Fc多聚体对C2裂解的抑制作用越大。可以如上所述确定C2蛋白的水平。所用Fc多聚体的浓度可以是0.01mg/ml 至2mg/ml，例如，0.04mg/ml、0.2mg/ml或1.0mg/ml。经典补体途径的已知激活剂可以是HAGG。在某些实施方案中，如在WO2017/129737中所述，Fc 多聚体抑制HAGG对大部分C2蛋白的裂解。

[0215] 使用抗体敏化的或调理的红细胞，使用经典补体途径的溶血测定，也可以确定经典补体途径的抑制。例如，可以用兔抗-绵羊抗体调理绵羊红细胞 (erythrocyte)或红血细胞(red blood cell)。正常人血清(NHS)会诱导经调理的红细胞的裂解。可以将Fc蛋白与NHS一起预温育，并且然后添加给红细胞，并在 37℃温育1h。Fc构建体的浓度可以是1-1000μg/ml，例如2.5、25、50、125、 250或500μg/ml。备选地，也可以将Fc单体与NHS一起预温育，其浓度与对Fc构建体所示的浓度相同。温育后，可以将混合物离心，并可以通过在412 nm测量上清液中释放的血红蛋白的吸光度来确定裂解程度。

[0216] 与具有NHS但不具有Fc多聚体的混合物相比，在含有Fc多聚体的混合物中减少的红细胞裂解，可以指示Fc多聚体对经典补体途径的抑制。也可以将Fc多聚体对经调理的红血细胞的裂解的抑制与在Fc单体存在下经调理的红血细胞的裂解进行对比。在某些实施方案中，与Fc单体相比，Fc多聚体抑制经调理的绵羊红血细胞的裂解。在一个实施方案中，如在WO2017/129737中所述，与Fc单体相比，Fc多聚体抑制经调理的绵羊红血细胞的裂解超过70％。

[0217] 在本发明的一个实施方案中，Fc多聚体通过抑制经典补体途径或旁路补体途径的激活来阻止免疫复合物介导的肾病症的发病机制。

[0218] 抗体依赖性的细胞毒性的激活

[0219] 抗体依赖性的细胞的细胞毒性，也被称作抗体依赖性的细胞介导的细胞毒性(ADCC)，是抗体包被靶细胞并募集效应细胞以通过非吞噬机制诱导靶细胞死亡的过程(Zahavi等人.Antibody Therapeutics 2018;1(1):7-12)。抗体通过其抗原结合片段(Fab)部分结合靶细胞表面上的其特异性抗原，并通过其片段可结晶区域(Fc)部分与效应细胞相互作用，从而充当将效应物连接至靶细胞的桥梁。效应细胞能够通过将结合抗体的Fc受体(FcR)的表达进行ADCC。已经报道了嗜中性粒细胞、单核细胞和携带Fc受体(FcR^+)的T淋巴细胞和非T淋巴细胞的ADCC活性(Katz等人，J Clin Invest.1980;65(1):55-63)。已知的FcR类型包括：结合IgG的FcγR；结合IgA的FcαR；和结合IgE的FcεR。FcγR对于髓样细胞的肿瘤细胞清除而言是最重要的，并且由激活性的FcγRI(CD64)、FcγRIIA(CD32A)、FcγRIIIA(CD16A)和抑制性的FcγRIIB(CD32B)受体构成 (Zahavi等人)。在FcγR结合抗体的Fc部分后，受体交联和下游信号传播发生。一旦这些效应细胞已经被激活，它们就会通过细胞毒性颗粒释放、Fas信号传导或活性氧物质的形成来介导抗体包被的靶细胞的死亡。在ADCC中利用的最具特征的机制是穿孔蛋白和粒酶从效应细胞颗粒的释放。

[0220] 抗体依赖性的细胞毒性的抑制

[0221] 在目的在于诱导ADCC的基于抗体的癌症治疗中，已经发现高生理水平的免疫球蛋白G强烈抑制ADCC(Preithner等人.Mol Immunol. 2006;43(8):1183-93)。该观察结果的解释可以在血清IgG和治疗性抗体竞争对 Fc受体的结合中找到。这种竞争机制可用于治疗自身免疫性疾病和炎症性疾病。如前所述，为高剂量IVIG的抗炎作用提出的作用机制之一是FcγR受体(FcγR) 的阻断。在某些实施方案中，本发明的Fc多聚体能够结合Fc受体，与疾病抗体竞争，并抑制抗体依赖性的细胞毒性。

[0222] 示例性实施方案

[0223] 在某些方面，本发明涉及用于治疗免疫复合物介导的肾病症的Fc多聚体，其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，其

中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域;且其中所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在本发明的某些方面,所述被排除的突变是在Fc 多聚体的IgG1 Fc结构域中的S267E、H268F、S324T、N297A、T299A、P238D、 E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、 N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在本发明的一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、 N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、 L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、S324T。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、 S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是P238D、 D265G、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、 S324T、S328F以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面,所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0224] 在本发明的某些方面,所述Fc多聚体不是stradomer。在本发明的某些方面,所述多聚化结构域不包括IgG2铰链。

[0225] 在某些方面,本发明涉及用于治疗免疫复合物介导的肾病症的Fc多聚体,其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体,其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链,其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域,且其中所述多聚化结构域不包括IgG2铰链。在本发明的某些方面,所述Fc多聚体不是stradomer。

[0226] 在某些方面,本发明涉及用于治疗免疫复合物介导的肾病症的Fc多聚体,其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc融合单体,其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链,其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域;且其中所述Fc多聚体不是stradomer。

[0227] 在本发明的某些方面,所述Fc多聚体是包含6个IgG Fc融合单体的六聚体。

[0228] 在本发明的某些方面,所述Fc多聚体进一步包含在所述IgG Fc多肽和所述多聚化结构域之间的接头序列。

[0229] 在本发明的某些方面,所述多聚化结构域包含IgM尾部。在本发明的某些方面,所述IgM尾部包含来自IgM尾部结构域的18个或更少氨基酸。在本发明的某些方面,所述IgM尾部包含SEQ ID NO:1的残基233-250。在本发明的某些方面,所述IgM尾部融合至IgG Fc多肽的C-端的232个氨基酸序列区段。

[0230] 在本发明的某些方面,所述IgG Fc多肽包含IgG1 Fc多肽。在本发明的某些方面,

所述IgG1 Fc多肽包含在N-端末端处截短的CH2结构域和/或在C- 端末端处截短的CH3结构域。

[0231] 在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链进一步包含免疫球蛋白铰链区、其片段、其变体或其经修饰形式。在本发明的某些方面，至少一个Fc 融合多肽链进一步包含IgG1铰链区。在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链进一步包含免疫球蛋白铰链区，所述铰链区包含SEQ ID NO:1的残基 1-15。在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链包含SEQ ID NO:1。

[0232] 在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链包含SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2的残基20-269。在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链包含 SEQ ID NO:3，其中在至少一个Fc融合多肽链的IgG Fc多肽的位置309处亮氨酸被突变成半胱氨酸。在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链包含 SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:4的残基20-269，且在至少一个Fc融合多肽链的 IgG Fc多肽的位置309处亮氨酸被突变成半胱氨酸。

[0233] 在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链具有至多5个保守氨基酸变化。

[0234] 在本发明的某些方面，至少一个Fc融合多肽链不包含Fab多肽。

[0235] 在某些方面，本发明涉及一种用于治疗免疫复合物介导的肾病症的重组人Fc六聚体，其中所述重组人Fc六聚体包含6个人IgG1 Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个人Fc融合多肽链且每个Fc融合多肽链包含一个人 IgG1 Fc多肽和一个人IgM尾部，且进一步其中在每个Fc融合多肽链中的IgM 尾部包含18个氨基酸，所述氨基酸与在IgG1 Fc多肽的恒定区的C-端处的232 个氨基酸融合。

[0236] 在本发明的某些方面，所述Fc六聚体缺少增加所述Fc六聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在本发明的某些方面，所述被排除的突变是在 Fc六聚体的IgG1 Fc结构域中的S267E、H268F、S324T、N297A、T299A、 P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、 D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在本发明的一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、 L234A和L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、 L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、 S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、 S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、 S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、 H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T 和N297A。

[0237] 在本发明的某些方面，所述Fc六聚体不是stradomer。

[0238] 在本发明的某些方面，所述Fc六聚体的每个Fc融合多肽链进一步包含 IgG1铰链区且不包含Fab多肽。

[0239] 在本发明的某些方面，所述Fc六聚体的每个IgG1 Fc多肽包含在位置309 处的亮氨酸至半胱氨酸突变。

[0240] 在某些方面，本发明涉及用于治疗免疫复合物介导的肾病症的Fc多聚体，其中所述Fc多聚体包含形成三个Fc单体的四种多肽，其中第一多肽包含第一 Fc多肽、第一接头和第二Fc多肽，其中第二多肽包含第三Fc多肽、第二接头和第四Fc多肽，其中第三多肽包含第五Fc多肽，其中第四多肽包含第六 Fc多肽，其中所述第一Fc多肽和所述第三Fc多肽形成第一Fc单体，其中所述第五Fc多肽和所述第二Fc多肽形成第二Fc单体，且其中所述第六Fc多肽和第四Fc多肽形成第三Fc单体。

[0241] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在本发明的某些方面，所述被排除的突变是在 Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中的S267E、H268F、S324T、N297A、T299A、 P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、 D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在本发明的一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、 L234A和L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、 L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、 S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、 S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、 S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T 和N297A。

[0242] 在某些方面，本发明涉及一种治疗免疫复合物介导的肾病症的方法，所述方法包括给受试者施用Fc多聚体，其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc 融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域，且其中所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统的结合亲和力的任何突变。在本发明的某些方面，所述被排除的突变是在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中的S267E、H268F、 S324T、N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、 L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在本发明的一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F和 S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是

S267E、H268F、S324T和N297A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A 以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和 D265A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是 G236R、S267E、H268F、S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和 L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0243] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体不是stradomer。在本发明的某些方面，所述多聚化结构域不包括IgG2铰链。

[0244] 在某些方面，本发明涉及一种治疗免疫复合物介导的肾病症的方法，所述方法包括给受试者施用Fc多聚体，其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc 融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域，且其中所述多聚化结构域不包括IgG2铰链。在本发明的某些方面，所述Fc多聚体不是stradomer。

[0245] 在某些方面，本发明涉及一种治疗免疫复合物介导的肾病症的方法，所述方法包括给受试者施用Fc多聚体，其中所述Fc多聚体包含2至6个IgG Fc 融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个Fc融合多肽链，其中每个Fc融合多肽链包含一个IgG Fc多肽和一个多聚化结构域；且其中所述Fc多聚体不是 stradomer。

[0246] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体的多聚化结构域包含IgM尾部。在本发明的某些方面，所述IgM尾部包含SEQ ID NO:1的残基233-250。

[0247] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体的至少一个Fc融合多肽链进一步包含IgG铰链区且不包含Fab多肽。在本发明的某些方面，所述Fc多聚体的至少一个Fc融合多肽链包含IgG1铰链区和IgG1 Fc多肽。

[0248] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体的至少一个Fc融合多肽链包含SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:3。在本发明的某些方面，所述Fc多聚体的至少一个 Fc融合多肽链包含SEQ ID NO:3，且在至少一个Fc融合多肽链的IgG Fc多肽的位置309处亮氨酸被突变成半胱氨酸。在本发明的某些方面，至少一个Fc 融合多肽链包含SEQ ID NO:4，且在至少一个Fc融合多肽链的IgG Fc多肽的位置309处亮氨酸被突变成半胱氨酸。

[0249] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体的至少一个Fc融合多肽链具有至多 5个保守氨基酸变化。

[0250] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体是包含6个IgG Fc融合单体的六聚体。

[0251] 在某些方面，本发明涉及一种治疗免疫复合物介导的肾病症的方法，所述方法包括给受试者施用重组人Fc六聚体，其中所述重组人Fc六聚体包含6 个人IgG1 Fc融合单体，其中每个Fc融合单体包含两个人Fc融合多肽链且每个Fc融合多肽链包含一个人IgG1 Fc多肽和一个人IgM尾部，且进一步其中在每个Fc融合多肽链中的IgM尾部包含18个氨基酸，所述氨基酸与在IgG1 Fc 多肽的恒定区的C-端处的232个氨基酸融合。

[0252] 在本发明的某些方面，所述重组人Fc六聚体缺少增加所述重组人Fc六聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在本发明的某些方面，所述被排除的突变是在Fc六聚体的IgG1 Fc结构域中的S267E、H268F、S324T、N297A、 T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、 D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在本发明的一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、 N297A、L234A和L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是 S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、 L234A、L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、 H268F、S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F 和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是G236R、S267E、 H268F、S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、 G236R、S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、 S324T和N297A。

[0253] 在本发明的某些方面，所述Fc六聚体不是stradomer。

[0254] 在本发明的某些方面，所述Fc六聚体的每个Fc融合多肽链进一步包含 IgG1铰链区且不包含Fab多肽。

[0255] 在本发明的某些方面，Fc六聚体的每个IgG1 Fc多肽包含在位置309处的亮氨酸至半胱氨酸突变。

[0256] 在某些方面，本发明涉及一种治疗免疫复合物介导的肾病症的方法，所述方法包括给受试者施用Fc多聚体，其中所述Fc多聚体包含形成三个Fc单体的四种多肽，其中第一多肽包含第一Fc多肽、第一接头和第二Fc多肽，其中第二多肽包含第三Fc多肽、第二接头和第四Fc多肽，其中第三多肽包含第五 Fc多肽，其中第四多肽包含第六Fc多肽，其中所述第一Fc多肽和所述第三 Fc多肽一起形成第一Fc单体，其中所述第五Fc多肽和所述第二Fc多肽形成第二Fc单体，且其中所述第六Fc多肽和第四Fc多肽形成第三Fc单体。

[0257] 在某些方面，所述Fc多聚体缺少增加所述Fc多聚体对补体系统蛋白的结合亲和力的任何突变。在本发明的某些方面，所述被排除的突变是在Fc多聚体的IgG1 Fc结构域中的

S267E、H268F、S324T、N297A、T299A、P238D、E233P、G236R、L234V、E233P、L234A、L235A、P238D、D265A、D265W、N297A、N297Q、T299A和L328F中的至少一个。在本发明的一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和N297A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、L234A和L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、N297A、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、L234A、L235A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T、E233P、L234V、L235A以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和D265A。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是G236R、S267E、H268F、S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、G236R、S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265G、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、D265W、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是E233P、L234V、L235A、S267E、H268F、N297A、S324T、S328F以及G236的缺失。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是S267E、H268F、S324T和L328F。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F和S324T。在本发明的另一个优选方面，所述被排除的突变是P238D、S267E、H268F、S324T和N297A。

[0258] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体或所述重组人Fc六聚体在体外抑制补体依赖性的细胞毒性和抗体依赖性的细胞的细胞毒性。

[0259] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体或所述重组人Fc六聚体抑制经典补体途径或旁路补体途径的激活。

[0260] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体或所述重组人Fc六聚体在免疫复合物介导的肾病症的小鼠模型中在体内抑制病理学。

[0261] 在本发明的某些方面，Fc多聚体或重组人Fc六聚体的至少一个Fc单体或Fc融合单体能够结合Fcγ受体。在本发明的某些方面，第一Fc单体或Fc 融合单体能够结合第一Fcγ受体，且第二Fc单体或Fc融合单体能够结合第二 Fcγ受体。

[0262] 在本发明的某些方面，所述Fc多聚体或所述重组人Fc六聚体用于治疗免疫复合物介导的肾病症，其中所述免疫复合物介导的肾病症是肾炎、肾小球肾炎、间质性肾炎、抗肾小球基底膜(抗-GBM)疾病、古德帕斯丘综合征、自身免疫性肾脏疾病、狼疮肾炎、膜性肾病、膜性增生性肾小球肾炎(MPGN)或布赖特氏病之一。在本发明的某些方面，所述免疫复合物介导的肾病症是狼疮肾炎。

[0263] 在本发明的某些方面，静脉内地、皮下地、口服地、鞘内地或通过喷雾肺内地施用所述Fc多聚体或重组人Fc六聚体。

[0264] 在本发明的某些方面，以在从约3mg/kg至约200mg/kg范围内的量将所述Fc多聚体或重组人Fc六聚体施用给受试者。在本发明的某些方面，以在从约25mg/kg至约500mg/kg范围内的量施用所述Fc多聚体或重组人Fc六聚体。

实施例

[0265] 实施例1:IgG1 Fc多聚体的制备

[0266] 通过将人IgM尾部的18个氨基酸残基(PTLYNVSLVMSDTAGTCY SEQ ID NO:9)融合至人IgG1 Fc片段的恒定区的C-端(氨基酸残基216-447,EU编号;UniProtKB-P01857),产生Fc-μTP。通过将Fc-μTP的309位(EU编号)的 Leu残基突变为Cys而产生Fc-μTP-L309C。由ThermoFisher Scientific(MA, USA)合成了编码Fc-μTP和Fc-μTP-L309C的DNA片段,并针对人细胞表达进行了密码子优化。使用InTag阳性选择方法(Chen,CG等人,(2014).Nucleic Acids Res 42(4):e26;Jostock T,等人(2004).J.Immunol.Methods.289:65-80),将DNA片段克隆进pRhG4哺乳动物细胞表达载体的ApaLI和XbaI位点。简而言之,通过ApaLI和AscI消化来分离Fc-μTP和Fc-μTP-L309C片段。还通过AscI和SpeI消化(Chen,CG等人,(2014).Nucleic Acids Res 42(4):e26)分离了包含BGH多腺苷酸添加位点(BGHpA)和氯霉素抗性基因(CmR)的CmR InTag衔接子。使用T4 DNA连接酶将Fc分子和CmR InTag衔接子共克隆进pRhG4载体的ApaLI和XbaI位点。在含有34μg/ml氯霉素的琼脂平板上选择阳性克隆。使用QIAprep Spin Miniprep试剂盒(QIAGEN,Hilden,德国)纯化小量制备质粒DNA,并通过DNA测序分析确认序列。限制性酶和T4 DNA 连接酶购自New England BioLabs(MA,USA)。

[0267] 根据生产商的说明书使用Expi293™表达系统(Life Technologies,NY,USA) 进行瞬时转染。简而言之,将质粒DNA(0.8μg)在0.4ml Opti-MEM中稀释并轻轻混合。将Expifectamine 293试剂(21.6μL)在0.4ml Opti-MEM中稀释,轻轻混合并在室温温育5分钟。然后将经稀释的Expifectamine添加至稀释的 DNA中,轻轻混合并在室温温育20-30分钟以允许DNA-Expifectamine复合物形成。然后将DNA-Expifectamine复合物添加至含有6.8ml Expi293细胞(2x 10^7个细胞)的50ml Bioreactor管中。将细胞在具有8%CO_2的37℃培养箱中在250 rpm振荡下温育大约16-18h。制备由40μl Enhancer 1(Life Technologies,NY, USA)、400μl Enhancer 2(Life Technologies,NY,USA)和200μl LucraTone™ Lupin组成的主混合物并加入每个Bioreactor管中。将细胞在具有8%CO_2的37℃培养箱中在250rpm振荡下温育另外4天。以4000rpm离心20分钟从上清液收获蛋白,并使用0.22μm过滤器过滤到干净的管中,然后进行HPLC定量和纯化。

[0268] 为了生产IgG1 Fc多聚体,将重组人IgG1 Fc的C-端融合至IgM的18个氨基酸尾部。IgM尾部(μTP)促进了五聚体和六聚体的形成。用野生型(WT)人 IgG1 Fc肽(Fc-μTP)或其具有在残基309处亮氨酸至半胱氨酸的点突变的变体 (Fc-μTP-L309C)生产Fc融合蛋白。由于Fc分子之间的共价键形成,亮氨酸309 至半胱氨酸的点突变(Fc-μTP-L309C)有望提供比WT(Fc-μTP)更稳定的结构。该稳定在没有J-链的情况下实现。

[0269] Fc-μTP和Fc-μTP-L309C融合单体亚基由包含以下区域的两种肽产生(残基编号分别指SEQ ID NO:2和4中的残基编号):

[0270]

信号肽	残基 1-19
人 IgG1 的铰链区	残基 20-34
人 IgG1 的 Fc 区	残基 35-251
人 IgM 的尾部	残基 252-269

[0271]

[0272] Fc-μTP和Fc-μTP-L309C肽的成熟形式的氨基酸序列分别以SEQ ID NO:1 和SEQ

ID NO:3提供。核酸编码序列分别以SEQ ID NO:95(对应于 WO2017/129737的SEQ ID NO:9)和SEQ ID NO:96(对应于WO2017/129737的 SEQ ID NO:10)提供。

[0273] 在表达期间,切去信号肽以形成成熟的Fc-μTP和Fc-μTP-L309C融合肽。未成熟融合肽的序列分别在SEQ ID NO:2和4中提供。

[0274] 多聚体Fc蛋白的SDS-PAGE显示了每种制备物的梯状图样,对应于Fc 构建体的单体、二聚体、三聚体、四聚体、五聚体和六聚体。Fc-μTP-L309C 在预期的六聚体位置处具有一个显著的条带,而Fc-μTP没有,这与在破坏性电泳缓冲条件下更稳定的结构一致。对于Fc-μTP-L309C而言,更高阶结构,最可能是六聚体的二聚体,也是明显的。对于下述实施例,纯化了该物质的六聚体级分。

[0275] 还生产了重组人IgG1 Fc单体(SEQ ID NO:1的残基1-232)并用作对照。

[0276] 为了构建在实施例4中使用的三价Fc构建体,从人IgG1 Fc衍生出Fc DNA 序列。在亲本Fc序列中置换了突出物、腔体和电荷突变。将编码衍生自人免疫球蛋白κ轻链的前导肽的DNA连接至5'区域。应该理解,多种前导肽中的任一种可以与本发明关联使用。经常在内质网腔中切掉前导肽。将含有5'末端 EcoR1位点的11核苷酸序列添加在ATG起始密码子的上游。将含有3'末端Xho1位点的30核苷酸序列添加在3'末端TGA翻译终止密码子的下游。将DNA序列针对在哺乳动物细胞中的表达进行优化,并克隆到pcDNA3.4哺乳动物表达载体中。

[0277] 下面提供了在实施例4中使用的分泌型多肽的氨基酸序列。

[0278] SIF1

[0279] SEQ ID NO:107或108

[0280] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(K)

[0281] SEQ ID NO:113或114

[0282] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG(K)

[0283] CC

[0284] SEQ ID NO:124

[0285] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVDGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0286] SEQ ID NO:125

[0287] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNA

KTKPPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTKNQ VSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG

[0288] Q1

[0289] SEQ ID NO:122

[0290] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNA KTKPPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVDGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0291] SEQ ID NO:126

[0292] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNA KTKPPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTKNQ VSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG

[0293] 关于Fc构建体的蛋白表达，将表达上面所示多肽对的DNA质粒构建体中的两个转染进EXPI293细胞(Life Technologies)中。使用脂质体转染将质粒 DNA引入EXPI293细胞中。转染的质粒构建体的总量是固定的，而改变不同质粒构建体的比率以使期望构建体的产率最大化。

[0294] 在蛋白表达以后，通过基于蛋白质A的亲和柱色谱法从细胞培养物上清液中纯化表达的构建体。使用AKTA Avant制备型色谱法系统(GE Healthcare Life Sciences)将培养基上清液加载到Poros MabCapture A(LifeTechnologies)柱上。然后将捕获的Fc构建体用磷酸盐缓冲盐水(低盐洗液)洗涤，随后用补充了500mM NaCl的磷酸盐缓冲盐水(高盐洗液)洗涤。用100mM甘氨酸、150mM NaCl、pH 3缓冲液洗脱Fc构建体。通过加入1M TRIS pH 7.4至100mM的终浓度，将从柱出现的蛋白溶液中和。将Fc构建体使用Poros® XS树脂(Applied Biosciences目录号4404336)通过离子交换色谱法进一步分级分离。将柱用10 mM MES、pH 6(缓冲液A)预平衡，并将样品在10mM MES、500mM氯化钠、pH 6(缓冲液B)中梯度洗脱。

[0295] 在还原和非还原条件下通过SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳)分析纯化的Fc构建体，随后进行考马斯蓝染色以证实预期大小的蛋白条带的存在。

[0296] 实施例2:Fc-μTP-L309C(CHO)抑制抗-GBM肾小球肾炎

[0297] 在抗肾小球基底膜(GBM)肾小球肾炎的体内模型中确定了从CHO细胞产生的Fc-μTP-L309C[Fc-μTP-L309C(CHO)]的作用。

[0298] 简而言之，如下述在C57BL/6小鼠中诱导抗-GBM肾小球肾炎：在第0 天静脉内

(i.v.,尾静脉)注射1mg多克隆兔抗-GBM抗体,随后在第6天腹膜内(i.p.)注射2mg小鼠单克隆抗-兔IgG(从杂交瘤CRL-1753(ATCC)产生的 MsαRb IgG)。在第6天给小鼠腹膜内注射PBS或50、100或200mg/kg的 Fc-μTP-L309C,这是在注射MsαRb IgG mAb之前大约1小时的时候进行的。在注射MsαRb以后,将小鼠单个地置于代谢笼(Tecniplast)中以在24小时的阶段中收集尿。用ELISA试剂盒(Bethyl Laboratories)测量尿白蛋白水平,并将每只小鼠的白蛋白尿以μg/24小时绘图。

[0299] 如在图1中所示,在所有测试剂量,在用Fc-μTP-L309C治疗的小鼠中,尿白蛋白水平显著下降(PBS相对于200mg/kg的Fc-μTP-L309C:p＝0.0016; PBS相对于100mg/kg的Fc-μTP-L309C:p＝0.0036;PBS相对于50mg/kg的 Fc-μTP-L309C:p＝0.0101)。表1显示了测量值。

[0300] 表1

[0301]

化合物	尿白蛋白(ug/24小时)*
PBS	314.7±73.5
200mg/kg的Fc-μTP-L309C	18.82±4.03
100mg/kg的Fc-μTP-L309C	16.05±0.73
50mg/kg的Fc-μTP-L309C	23.02±5.17

[0302] *平均值±SEM;student检验

[0303] 实施例3:Fc-μTP-L309C及其具有减小的C1q结合能力的变体抑制抗 -GBM肾小球肾炎

[0304] 在抗-GBM肾小球肾炎的体内模型中确定了从CHO[Fc-μTP-L309C (CHO)]和HEK293细胞[Fc-μTP-L309C(HEK)]产生的Fc-μTP-L309C以及具有减小的C1q结合能力的突变体(从HEK293细胞产生的K322A)的作用。

[0305] 简而言之,如下述在C57BL/6小鼠中诱导抗-GBM肾小球肾炎:在第0 天静脉内(i.v.,尾静脉)注射1mg多克隆兔抗-GBM抗体,随后在第6天腹膜内(i.p.)注射2mg小鼠单克隆抗-兔IgG(从杂交瘤CRL-1753(ATCC)产生的 MsαRb IgG)。在注射MsαRb IgG mAb之前大约1小时,给小鼠腹膜内注射PBS、50mg/kg的Fc-μTP-L309C(CHO)、Fc-μTP-L309C(HEK)或K322A。注射MsαRb 以后,将小鼠单个地置于代谢笼(Tecniplast)中以在24小时的阶段中收集尿。用ELISA试剂盒(Bethyl Laboratories)测量尿白蛋白水平,并将每只小鼠的白蛋白尿以μg/24小时绘图。

[0306] 如在图2中所示,在用Fc-μTP-L309C的所有形式治疗的小鼠中,尿白蛋白水平显著下降(PBS相对于从CHO细胞产生的Fc-μTP-L309C:p＝0.0038;PBS 相对于从HEK293细胞产生的Fc-μTP-L309C:p＝0.0012;PBS相对于 Fc-μTP-L309C K322A变体:p＝0.0011)。表2显示了测量值。

[0307] 表2

[0308]

化合物	尿白蛋白(ug/24小时)*
PBS	328.8±66.68
来自CHO细胞的Fc-μTP-L309C	23.88±2.01
来自HEK细胞的Fc-μTP-L309C	19.97±2.79
来自HEK细胞的Fc-μTP-L309C K322A	18.63±1.49

[0309] *平均值±SEM;student检验

[0310] 实施例4:Fc-μTP-L309C、CC SIF1和Q1抑制抗-GBM肾小球肾炎

[0311] 在抗-GBM肾小球肾炎的体内模型中确定了从HEK293细胞产生的Fc-μTP-L309C即Fc-μTP-L309C(HEK)、和三价Fc多聚体(如在实施例1中所述)CC、SIF1和Q1的作用。

[0312] 简而言之,如下述在C57BL/6小鼠中诱导抗-GBM肾小球肾炎:在第0 天静脉内(i.v.,尾静脉)注射1mg多克隆兔抗-GBM抗体,随后在第6天腹膜内(i.p.)注射2mg小鼠单克隆抗-兔IgG(从杂交瘤CRL-1753(ATCC)产生的 MsαRb IgG)。在注射MsαRb IgG mAb之前大约1小时,给小鼠腹膜内注射PBS、50mg/kg的Fc-μTP-L309C(HEK)或三种三价Fc多聚体(CC、SIF1和Q1)之一。注射MsαRb以后,将小鼠单个地置于代谢笼(Tecniplast)中以在24小时的阶段中收集尿。用ELISA试剂盒(Bethyl Laboratories)测量尿白蛋白水平,并将每只小鼠的白蛋白尿以μg/24小时绘图。

[0313] 如在图3中所示,在用Fc-μTP-L309C或三价Fc多聚体治疗的小鼠中,尿白蛋白水平显著下降(PBS相对于Fc-μTP-L309C:p=0.0220;PBS相对于CC: p=0.0190;PBS相对于SIF1:p=0.0208;PBS相对于Q1:p=0.0119)。表3显示了测量值。

[0314] 表3

[0315]

化合物	尿白蛋白(ug/24小时)*
PBS	440±146.9
Fc-μTP-L309C	23.38±3.31
CC	52.69±26.69
SIF1	18.32±1.37
Q1	23.7±2.58

[0316] *平均值±SEM;student检验

[0317] 实施例5:Fc-μTP-L309C剂量依赖性地抑制抗-GBM肾小球肾炎

[0318] 在抗肾小球基底膜(GBM)肾小球肾炎的体内模型中确定了从HEK293细胞产生的Fc-μTP-L309C[Fc-μTP-L309C(HEK)]的剂量-响应作用。

[0319] 简而言之,如下述在C57BL/6小鼠中诱导抗-GBM肾小球肾炎:在第0 天静脉内(i.v.,尾静脉)注射1mg多克隆兔抗-GBM抗体,随后在第6天腹膜内(i.p.)注射2mg小鼠单克隆抗-兔IgG(从杂交瘤CRL-1753(ATCC)产生的 MsαRb IgG)。在第6天给小鼠腹膜内注射PBS或1、5、10、20或50mg/kg 的Fc-μTP-L309C,这是在注射MsαRb IgG mAb之前大约1小时的时候进行的。注射MsαRb以后,将小鼠单个地置于代谢笼(Tecniplast)中以在24小时的阶段中收集尿。用ELISA试剂盒(Bethyl Laboratories)测量尿白蛋白水平,并将每只小鼠的白蛋白尿以μg/24小时绘图。

[0320] 如在图4中所示,Fc-μTP-L309C以剂量依赖性的方式抑制抗-GBM抗体诱导的肾小球肾炎(PBS相对于50mg/kg的Fc-μTP-L309C:p=0.0194;PBS相对于20mg/kg的Fc-μTP-L309C:p=0.0201;PBS相对于10mg/kg的 Fc-μTP-L309C:p=0.0286;PBS相对于5mg/kg的Fc-μTP-L309C:p=0.2505;PBS 相对于1mg/kg的Fc-μTP-L309C:p=0.7875)。表4显示了测量值。

[0321] 表4

[0322]

化合物	尿白蛋白(ug/24 小时)*
PBS	662±222.8
50 mg/kg 的 Fc-μTP-L309C	12.54±2.91
20 mg/kg 的 Fc-μTP-L309C	17.56±2.21

[0323]

10 mg/kg 的 Fc-μTP-L309C	62.8±30.8
5 mg/kg 的 Fc-μTP-L309C	315.5±169.1
1 mg/kg 的 Fc-μTP-L309C	584.2±168.1

[0324] *平均值±SEM;student检验

序列表
<110> 康诺贝林伦瑙有限公司(CSL Behring Lengnau AG)
<120> 用于治疗免疫复合物介导的肾病症的重组IgG Fc多聚体
<130> 2019_L003_A297
<150> EP2019197287
<151> 2019-09-13
<160> 162
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 1
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu
225 230 235 240
Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
245 250
<210> 2
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 2
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
20 25 30
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
35 40 45
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
50 55 60
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
65 70 75 80
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
85 90 95
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
100 105 110
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
115 120 125
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
130 135 140
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
145 150 155 160
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
165 170 175
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

180 185 190
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
195 200 205
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
210 215 220
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
225 230 235 240
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn
245 250 255
Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
260 265

<210> 3
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 3
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Cys His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu
225 230 235 240
Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
245 250

<210> 4
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 4
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
20 25 30
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
35 40 45
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
50 55 60
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
65 70 75 80
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
85 90 95
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
100 105 110
Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
115 120 125
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
130 135 140
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
145 150 155 160
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

165 170 175
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
180 185 190
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
195 200 205
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
210 215 220
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
225 230 235 240
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn
245 250 255
Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
260 265

<210> 5
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 5
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

145 150 155 160
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu Arg Lys Cys
245 250 255
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
260

<210> 6
<211> 796
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 6
Glu Thr Val Thr Cys Glu Asp Ala Gln Lys Thr Cys Pro Ala Val Ile
1 5 10 15
Ala Cys Ser Ser Pro Gly Ile Asn Gly Phe Pro Gly Lys Asp Gly Arg
20 25 30
Asp Gly Thr Lys Gly Glu Lys Gly Glu Pro Gly Gln Gly Leu Arg Gly
35 40 45
Leu Gln Gly Pro Pro Gly Lys Leu Gly Pro Pro Gly Asn Pro Gly Pro
50 55 60
Ser Gly Ser Pro Gly Pro Lys Gly Gln Lys Gly Asp Pro Gly Lys Gly
65 70 75 80
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Thr
85 90 95
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
100 105 110
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
115 120 125
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

130 135 140
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
145 150 155 160
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
165 170 175
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
180 185 190
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
195 200 205
Gly Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
210 215 220
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
225 230 235 240
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
245 250 255
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
260 265 270
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
275 280 285
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
290 295 300
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
305 310 315 320
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
325 330 335
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
340 345 350
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
355 360 365
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
370 375 380
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
385 390 395 400
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
405 410 415
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
420 425 430
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
435 440 445

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
450 455 460
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
465 470 475 480
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
485 490 495
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
500 505 510
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
515 520 525
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
530 535 540
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
545 550 555 560
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
565 570 575
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
580 585 590
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
595 600 605
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
610 615 620
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
625 630 635 640
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
645 650 655
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
660 665 670
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
675 680 685
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
690 695 700
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
705 710 715 720
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
725 730 735
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
740 745 750
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

755 760 765
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
770 775 780
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
785 790 795
<210> 7
<211> 768
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 7
Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
1 5 10 15
Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
20 25 30
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
35 40 45
Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
50 55 60
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
65 70 75 80
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
85 90 95
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly
100 105 110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys
465 470 475 480
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
485 490 495
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
500 505 510
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
515 520 525

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
530 535 540
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
545 550 555 560
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
565 570 575
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
580 585 590
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
595 600 605
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
610 615 620
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
625 630 635 640
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
645 650 655
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
660 665 670
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
675 680 685
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
690 695 700
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Pro Gly Ile Ser Gly Pro Pro
705 710 715 720
Gly Asp Pro Gly Leu Pro Gly Lys Asp Gly Asp His Gly Lys Pro Gly
725 730 735
Ile Gln Gly Gln Pro Gly Pro Pro Gly Ile Cys Asp Pro Ser Leu Cys
740 745 750
Phe Ser Val Ile Ala Arg Arg Asp Pro Phe Arg Lys Gly Pro Asn Tyr
755 760 765

<210> 8
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 8
Leu Val Leu Gly
1

<210> 9
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 9
Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr
1 5 10 15
Cys Tyr
<210> 10
<211> 20
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 10
Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Ile Met Ser Asp Thr Gly
1 5 10 15
Gly Thr Cys Tyr
20
<210> 11
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11
Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr
1 5 10 15
Cys Tyr
<210> 12
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 12
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
20 25 30
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
35 40 45
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

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

<210> 13
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 13
Cys Pro Pro Cys
1

<210> 14
<211> 19
<212> PRT

<213> 智人
<400> 14
Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
1 5 10 15
Ser Pro Ser
<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人
<400> 15
Val Pro Pro Pro Pro Pro
1 5
<210> 16
<211> 58
<212> PRT
<213> 智人
<400> 16
Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln
1 5 10 15
Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
20 25 30
Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu
35 40 45
Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro
50 55
<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人
<400> 17
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
<210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人
<400> 18
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 19
<211> 62
<212> PRT
<213> 智人
<400> 19
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45
Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60
<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人
<400> 20
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10
<210> 21
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人
<400> 21
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10
<210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 22
Cys Pro Ser Cys
1
<210> 23
<211> 4
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 23
Cys Pro Arg Cys
1
<210> 24
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 24
Ser Pro Pro Cys
1
<210> 25
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 25
Cys Pro Pro Ser
1
<210> 26
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 26
Ser Pro Pro Ser
1
<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 27
Asp Lys Thr His Thr Cys Ala Ala
1 5
<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 28
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 29
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 29
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro Ala
<210> 30
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 30
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25
<210> 31
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 31
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15
Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30
<210> 32
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 32
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15
Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30
<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 33
Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
<210> 34
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 34
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15
Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25
<210> 35
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 35
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 36
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 36
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 37
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 37
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220

Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 38

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 38

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220

His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 39
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 39
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 40
<211> 351

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 40
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Ala
210 215 220
Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu
225 230 235 240
Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser
245 250 255
Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro
275 280 285
Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp
290 295 300
Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn
305 310 315 320
Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu
325 330 335
Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
340 345 350
<210> 41
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 41
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Val Ala
210 215 220
Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu
225 230 235 240
Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser
245 250 255
Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser
260 265 270
Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro
275 280 285
Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp
290 295 300
Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn
305 310 315 320
Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu
325 330 335
Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
340 345 350

<210> 42
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 42
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 43
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 43
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 44
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 44
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 45
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 45
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 46
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 46
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 47
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 47
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 48
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 48
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 49
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 49
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 50
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 50
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 51
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 51
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220

Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 52

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 52

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220

Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 53
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 53
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 54
<211> 240

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 54
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 55
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 55
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 56
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 56
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 57
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 57
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 58
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 58
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 59
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 59
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 60
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 60
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 61
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 61
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 62
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 62
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

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

<210> 63
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 63

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Val Ala
210 215 220

Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu
225 230 235 240

Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser
245 250 255

Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro
275 280 285

Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp
290 295 300

Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn
305 310 315 320
Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu
325 330 335
Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
340 345 350
<210> 64
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 64
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 65
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 65
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220

Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 66

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 66

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220

Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 67
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 67
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 68
<211> 240

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 68
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 69
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 69
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 70
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 70
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 71
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 71
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 72
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 72
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 73
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 73
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 74
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 74
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 75
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 75
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 76
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 76
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 77
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 77
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 78
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 78
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 79
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 79
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 80
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 80
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 81
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 81
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 82
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 82
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 83
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 83
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 84
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 84
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr

210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 85
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 85
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr

225 230 235 240

<210> 86

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 86

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80

Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220

Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 87

<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 87
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 88
<211> 240
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 88
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 89
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 89
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 90
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 90

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 91
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 91
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 92
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 92
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 93
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 93
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240
<210> 94
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 94
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Cys His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr
210 215 220
Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
225 230 235 240

<210> 95
<211> 750
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 95

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg 60
ggcggaccta gcgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg 120
acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttt 180
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcat aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag 240
tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 300
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc 360
atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagcagg 420
gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaagggctt ctaccccagc 480
gacattgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 540
cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc 600

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 660
tacacccaga agtcactgag cctgagcccc ggcaagccca ccctgtacaa tgtgtccctc 720
gtgatgagcg acaccgccgg cacctgttac 750

<210> 96
<211> 750
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 96

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg 60
ggcggaccta gcgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg 120
acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttt 180
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcat aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag 240
tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgt gccaccagga ctggctgaac 300
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc 360
atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagcagg 420
gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaagggctt ctaccccagc 480
gacattgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 540
cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc 600
cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 660
tacacccaga agtcactgag cctgagcccc ggcaagccca ccctgtacaa tgtgtccctc 720
gtgatgagcg acaccgccgg cacctgttac 750

<210> 97
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 97

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

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470
<210> 98
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 98
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 99

<211> 226

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Fc变体

<400> 99

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 100

<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 100
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 101
<211> 227
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 101
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 102
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> Fc变体
<400> 102
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 103
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 103

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp
225 230 235 240
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460
Gly Lys
465
<210> 104
<211> 465
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 104
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp
225 230 235 240
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460
Gly
465
<210> 105
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 105
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 106
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 106
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 107
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 107
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 108
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 108
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225
<210> 109
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 109
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 110
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 110
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 111
<211> 227

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 111
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 112
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc变体
<400> 112
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 113
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体

<400> 113

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 114
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 114
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

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

385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470
<210> 115
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 115
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 116
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 116
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 117
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 117

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 118
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 118
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470
<210> 119
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 119
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 120
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 120
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 121
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 121

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 122
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 122
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 123
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 123
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 124
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 124
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 125
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 125
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470
<210> 126
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 126
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 127
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Fc变体
<400> 127

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu

305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470
<210> 128
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 128
Gly Gly Ser Gly
1
<210> 129
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 129
Ser Gly Gly Gly
1

<210> 130
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 130
Gly Ser Gly Ser
1
<210> 131
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 131
Gly Gly Gly Gly
1
<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 132
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 133
Gly Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 134
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 134
Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 135
Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 136
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 137
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5
<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头

<400> 138
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 139
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 140
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 140
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10
<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 141
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 142
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 143
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 143
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10
<210> 144
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 144
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 145
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 146
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 147
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 147
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10
<210> 148
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 148
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 149
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 149
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
<210> 150
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 150
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头

<400> 151
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
<210> 152
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 152
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser
<210> 153
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 153
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly
20
<210> 154
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 154
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Gly Gly Gly
20
<210> 155
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头
<400> 155
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly
20
<210> 156
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 156
Arg Ser Ile Ala Thr
1 5
<210> 157
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 157
Ser Ala Cys Tyr Cys Glu Leu Ser
1 5
<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 158
Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 159
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 接头
<400> 159
Ala Ala Ala Asn Ser Ser Ile Asp Leu Ile Ser Val Pro Val Asp Ser
1 5 10 15
Arg
<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 160
Arg Pro Ala Cys Lys Ile Pro Asn Asp Leu Lys Gln Lys Val Met Asn
1 5 10 15
His
<210> 161
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 161
Gly Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser
1 5 10 15
Gly Ala Ser Gly Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Gly Ser Gly Ser Gly
20 25 30
Thr Gly Ser Gly
35
<210> 162
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 162
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser
35

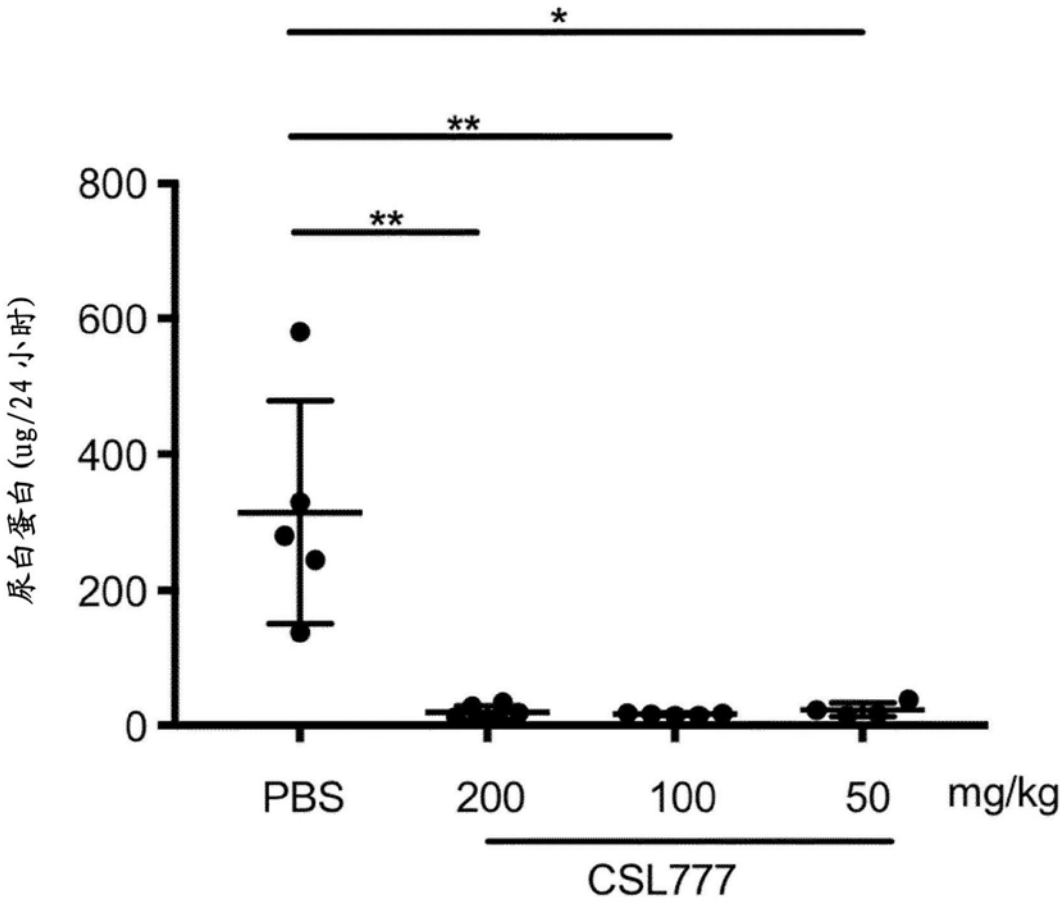

图1

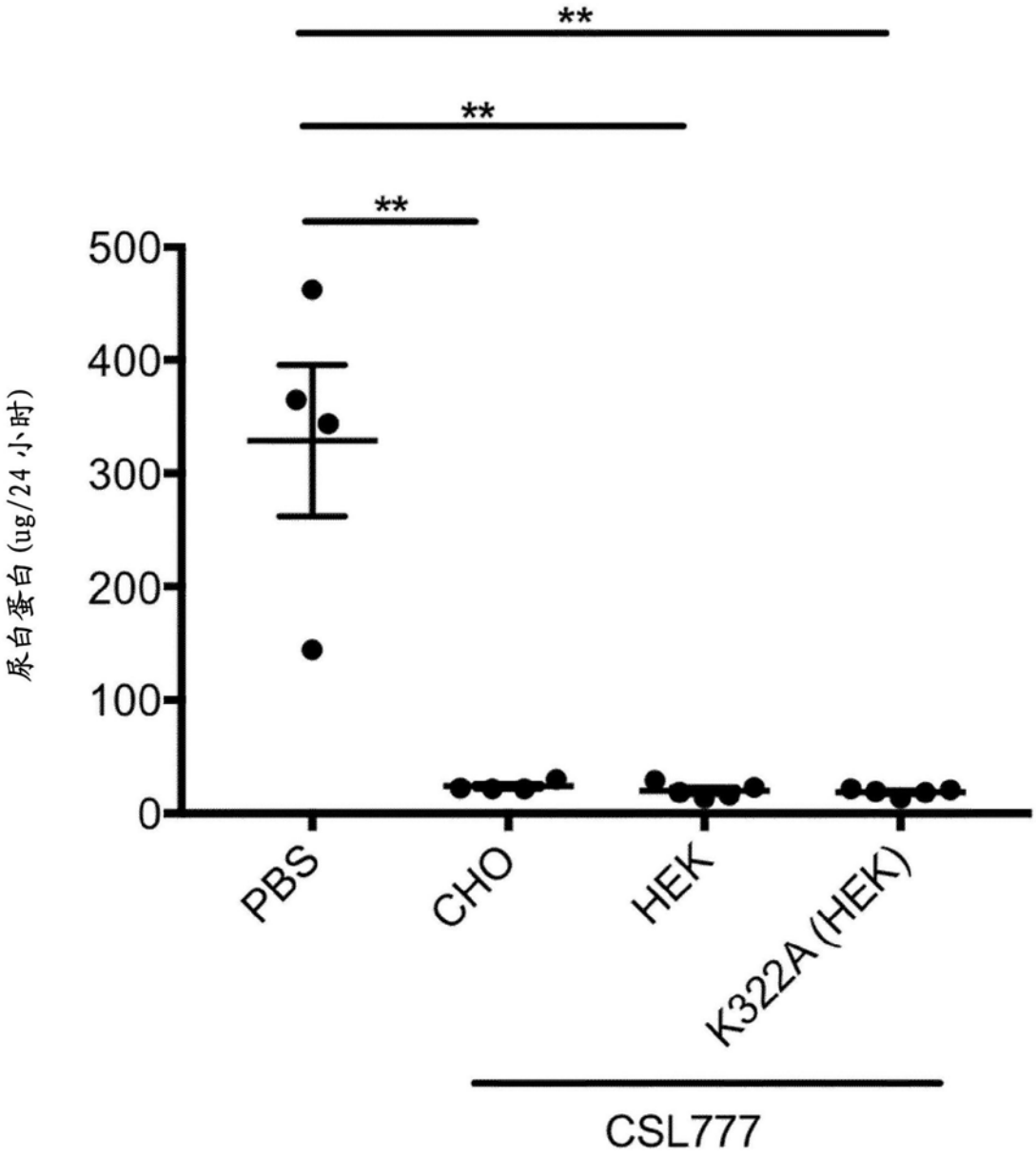

图2

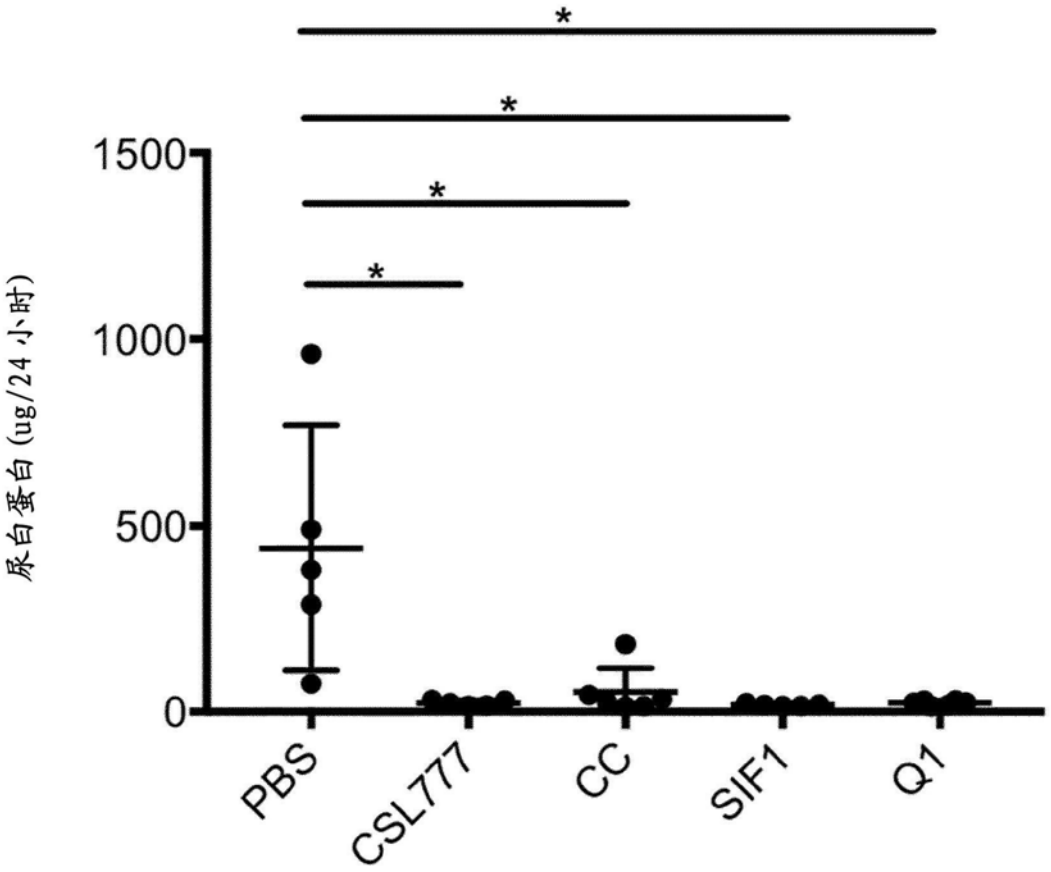

图3

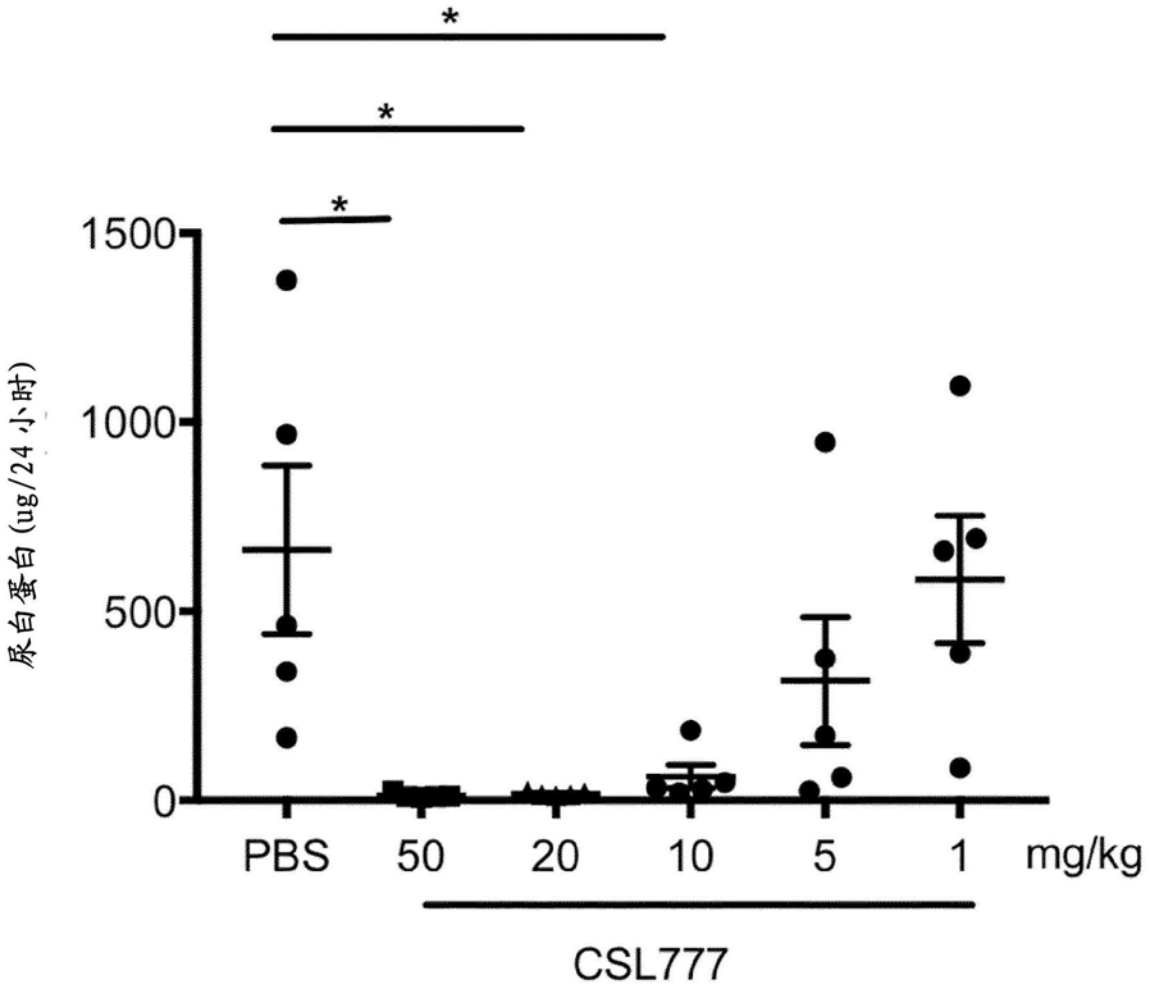

图4

Fc-μtp (SEQ ID NO: 1)

```
EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF      60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT     120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP     180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL     240
VMSDTAGTCY
```

具有信号肽的 Fc-μtp (SEQ ID NO: 2)

```
MGWSCIILFL VATATGVHSE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT      60
PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG     120
KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD     180
IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY     240
TQKSLSLSPG KPTLYNVSLV MSDTAGTCY
```

Fc-μtp-L309C (SEQ ID NO: 3)

```
EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF      60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT     120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP     180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL     240
VMSDTAGTCY
```

具有信号肽的 Fc-μtp-L309C (SEQ ID NO: 4)

```
MGWSCIILFL VATATGVHSE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT      60
PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVCHQDWLNG     120
KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD     180
IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY     240
TQKSLSLSPG KPTLYNVSLV MSDTAGTCY
```

Fc-μtp 的 DNA 序列 (SEQ ID NO: 95)

```
gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg      60
ggcggaccta gcgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg     120
acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttt     180
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcat aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag     240
tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac     300
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc     360
atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagcagg     420
gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaagggctt ctaccccagc     480
gacattgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccccc     540
cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc     600
cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac     660
tacacccaga agtcactgag cctgagcccc ggcaagccca ccctgtacaa tgtgtccctc     720
gtgatgagcg acaccgccgg cacctgttac
```

Fc-μtp-L309C 的 DNA 序列 (SEQ ID NO: 96)

```
gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg      60
ggcggaccta gcgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg     120
acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttt     180
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcat aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag     240
tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgt gccaccagga ctggctgaac     300
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc     360
atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagcagg     420
gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaagggctt ctaccccagc     480
gacattgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccccc     540
cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc     600
cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac     660
tacacccaga agtcactgag cctgagcccc ggcaagccca ccctgtacaa tgtgtccctc     720
gtgatgagcg acaccgccgg cacctgttac
```

图5

Hexagard (SEQ ID NO: 12)

```
MYRMQLLSCI ALSLALVTNS DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT      60
CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVCL QDWLNGKEYK     120
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE     180
WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS     240
LSLSPGKLVL GPPLYNVSLV MSDTAGTCY
```

人 IgG1 Fc 多聚体 μ 尾部(WO2015132364 中的 SEQ 26) (SEQ ID NO: 36)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

人 IgG4 Fc 多聚体 μ 尾部(WO2015132364 中的 SEQ 27) (SEQ ID NO: 37)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

人 IgG1 Fc 多聚体 α 尾部(WO2015132364 中的 SEQ 28) (SEQ ID NO: 38)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTHVNVSV VMAEVDGTCY
```

人 IgG4 Fc 多聚体 α 尾部(WO2015132364 中的 SEQ 29) (SEQ ID NO: 39)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTHVNVSV VMAEVDGTCY
```

人 IgG1 Fc 多聚体 C4 μ 尾部(WO2015132364 中的 SEQ 30) (SEQ ID NO: 40)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKVALHRPDV YLLPPAREQL     240
NLRESATITC LVTGFSPADV FVQWMQRGQP LSPEKYVTSA PMPEPQAPGR YFAHSILTVS     300
EEEWNTGETY TCVAHEALPN RVTERTVDKS TGKPTLYNVS LVMSDTAGTC Y
```

人 IgG4 Fc 多聚体 C4 μ 尾部(WO2015132364 中的 SEQ 31) (SEQ ID NO: 41)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKVALHRPDV YLLPPAREQL     240
NLRESATITC LVTGFSPADV FVQWMQRGQP LSPEKYVTSA PMPEPQAPGR YFAHSILTVS     300
EEEWNTGETY TCVAHEALPN RVTERTVDKS TGKPTLYNVS LVMSDTAGTC Y
```

人 IgG1 Fc 多聚体 μ 尾部 S267A (WO2015132364 中的 SEQ 32) (SEQ ID NO: 42)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VAHEDPEVKF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

图6

IgG1 Fc μ尾部(WO2015132364 中的 SEQ 33) (SEQ ID NO: 43)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc μ尾部(WO2015132364 中的 SEQ 34) (SEQ ID NO: 44)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc μ尾部 L234F (WO2015132364 中的 SEQ 35) (SEQ ID NO: 45)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc μ尾部 L234F P331S (WO2015132364 中的 SEQ 36) (SEQ ID NO: 46)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc μ尾部 F234L (WO2015132364 中的 SEQ ID 37) (SEQ ID NO: 47)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc μ尾部 F234L F296Y (WO2015132364 中的 SEQ 38) (SEQ ID NO: 48)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc μ尾部 G327A S330A (WO2015132364 中的 SEQ 39) (SEQ ID NO: 49)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc μ尾部 G327A S331P (WO2015132364 中的 SEQ 40) (SEQ ID NO: 50)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc μ尾部 S330A S331P (WO2015132364 中的 SEQ 41) (SEQ ID NO: 51)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

图6续

IgG1 CH2 IgG4 CH3 μ尾部(WO2015132364 中的 SEQ 42) (SEQ ID NO: 52)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 μ尾部(WO2015132364 中的 SEQ 43) (SEQ ID NO: 53)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 F234L (WO2015132364 中的 SEQ 44) (SEQ ID NO: 54)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 G327A S331P (WO2015132364 中的 SEQ 45)(SEQ ID NO: 55)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 F234L F296Y (WO2015132364 中的 SEQ 46)(SEQ ID NO: 56)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 G327A S330A (WO2015132364 中的 SEQ 47) (SEQ ID NO: 57)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

人 IgG1 Fc 多聚体 IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 26) (SEQ ID NO: 58)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

人 IgG4 Fc 多聚体 IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 27) SEQ ID NO: 59)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

人 IgG1 Fc 多聚体 IgA tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 28) (SEQ ID NO: 60)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTHVNVSV VMAEVDGTCY
```

图6续

人 IgG4 Fc 多聚体 IgA tp L309C(WO2015132365 中的 SEQ 29)(SEQ ID NO: 61)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTHVNVSV VMAEVDGTCY
```

人 IgG1 Fc 多聚体 cmu4 IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 30) (SEQ ID NO: 62)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKVALHRPDV YLLPPAREQL    240
NLRESATITC LVTGFSPADV FVQWMQRGQP LSPEKYVTSA PMPEPQAPGR YFAHSILTVS    300
EEEWNTGETY TCVAHEALPN RVTERTVDKS TGKPTLYNVS LVMSDTAGTC Y
```

人 IgG4 Fc 多聚体 Cmu IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 31) (SEQ ID NO: 63)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKVALHRPDV YLLPPAREQL    240
NLRESATITC LVTGFSPADV FVQWMQRGQP LSPEKYVTSA PMPEPQAPGR YFAHSILTVS    300
EEEWNTGETY TCVAHEALPN RVTERTVDKS TGKPTLYNVS LVMSDTAGTC Y
```

人 IgG1 Fc 多聚体 IgM tp S267A L309C (WO2015132365 中的 SEQ 32) (SEQ ID NO: 64)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VAHEDPEVKF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc IgM tp (WO2015132365 中的 SEQ 33) (SEQ ID NO: 65)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp (WO2015132365 中的 SEQ 34) (SEQ ID NO: 66)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc IgM tp L234F (WO2015132365 中的 SEQ 35) (SEQ ID NO: 67)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc IgM tp L234F P331S (WO2015132365 中的 SEQ 36) (SEQ ID NO: 68)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp F234L (WO2015132365 中的 SEQ 37) (SEQ ID NO: 69)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

图6续

IgG4 Fc IgM tp F234L F296Y (WO2015132365 中的 SEQ 38) (SEQ ID NO: 70)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp G327A S330A (WO2015132365 中的 SEQ 39) (SEQ ID NO: 71)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp G327A S331P (WO2015132365 中的 SEQ 40) (SEQ ID NO: 72)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp S330A S331P (WO2015132365 中的 SEQ 41) (SEQ ID NO: 73)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 CH2 IgG4 CH3 IgM tp (WO2015132365 中的 SEQ 42) (SEQ ID NO: 74)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp (WO2015132365 中的 SEQ 43) (SEQ ID NO: 75)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp F234L (WO2015132365 中的 SEQ 44) (SEQ ID NO: 76)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp G327A S331P (WO2015132365 中的 SEQ 45) (SEQ ID NO: 77)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSPIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp F234L F296Y (WO2015132365 中的 SEQ 46) (SEQ ID NO: 78)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH     60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE    120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF    180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

图6续

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp G327A S330A (WO2015132365 中的 SEQ 47) (SEQ ID NO: 79)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 50) (SEQ ID NO: 80)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 51) (SEQ ID NO: 81)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc IgM tp L309C L234F (WO2015132365 中的 SEQ 52) (SEQ ID NO: 82)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 Fc IgM tp L309C L234F P331S (WO2015132365 中的 SEQ 53) (SEQ ID NO: 83)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp L309C F234L (WO2015132365 中的 SEQ 54) (SEQ ID NO: 84)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp L309C F234L F296Y (WO2015132365 中的 SEQ 55) (SEQ ID NO: 85)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp L309C G327A S330A (WO2015132365 中的 SEQ 56) (SEQ ID NO: 86)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 Fc IgM tp L309C G327A S331P (WO2015132365 中的 SEQ 57) (SEQ ID NO: 87)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH    60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSPIEKT ISKAKGQPRE   120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF   180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

图6续

IgG4 Fc IgM tp L309C S330A S331P (WO2015132365 中的 SEQ 58) (SEQ ID NO: 88)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG1 CH2 IgG4 CH3 IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 59) (SEQ ID NO: 89)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp L309C (WO2015132365 中的 SEQ 60) (SEQ ID NO: 90)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp L309C F234L (WO2015132365 中的 SEQ 61) (SEQ ID NO: 91)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp L309C G327A S331P (WO2015132365 中的 SEQ 62) (SEQ ID NO: 92)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSPIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp L309C F234L F296Y (WO2015132365 中的 SEQ 63) (SEQ ID NO: 93)

```
CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

IgG4 CH2 IgG1 CH3 IgM tp L309C G327A S330A (WO2015132365 中的 SEQ 64) (SEQ ID NO: 94)

```
CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH      60
NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV LTVCHQDWLN GKEYKCKVSN KALPASIEKT ISKAKGQPRE     120
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF     180
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GKPTLYNVSL VMSDTAGTCY
```

图6续

Stradomer 前导序列，IgG1 Fc，IgG2 铰链 (WO2012016073 中的 SEQ ID NO: 4) (SEQ ID NO: 5)

```
METDTLLLWV LLLWVPGSTG EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR      60
TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN     120
GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS     180
DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH     240
YTQKSLSLSP GKERKCCVEC PPCP
```

图7

重组 Fc 化合物(WO2017172853 中的 SEQ ID NO: 6) (SEQ ID NO: 6)

```
ETVTCEDAQK TCPAVIACSS PGINGFPGKD GRDGTKGEKG EPGQGLRGLQ GPPGKLGPPG     60
NPGPSGSPGP KGQKGDPGKG GGGSGGGGSG GGGSRTVAAP SVFIFPPSDE QLKSGTASVV    120
CLLNNFYPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESV TEQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKVYA    180
CEVTHQGLSS PVTKSFNRGE CGGGGSGGGG SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV    240
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP    300
SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV    360
SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK    420
ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ    480
PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG    540
GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT    600
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH    660
QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK    720
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE    780
ALHNHYTQKS LSLSPG
```

重组 Fc 化合物(WO2017172853 中的 SEQ ID NO: 4) (SEQ ID NO: 7)

```
VEIKRTVAAP SVFIFPPSDE QLKSGTASVV CLLNNFYPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESV     60
TEQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKVYA CEVTHQGLSS PVTKSFNRGE CGGGGSGGGG    120
SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS    180
SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG    240
GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY    300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD    360
ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR    420
WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSEPKSC    480
DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD    540
GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK    600
GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS    660
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGGGGG SGPPGISGPP    720
GDPGLPGKDG DHGKPGIQGQ PGPPGICDPS LCFSVIARRD PFRKGPNY
```

图8

人 IgA1 铰链 (SEQ ID NO: 14): VPSTPPTPSPSTPPTPSPS

人 IgA2 铰链 (SEQ ID NO: 15): VPPPPP

人 IgD 铰链 (SEQ ID NO: 16):
ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP

人 IgG1 铰链 (SEQ ID NO: 17): EPKSCDKTHTCPPCP

人 IgG2 铰链 (SEQ ID NO: 18): ERKCCVECPPCP

人 IgG3 铰链 (SEQ ID NO: 19):
ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP

人 IgG4 铰链 (SEQ ID NO: 20): ESKYGPPCPSCP

人 IgG4 铰链 P-变体 (SEQ ID NO: 21): ESKYGPPCPPCP

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ 12)(SEQ ID NO: 22): CPSC

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO 13) (SEQ ID NO: 23): CPRC

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO 14)(SEQ ID NO: 24): SPPC

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO 15)(SEQ ID NO: 25): CPPS

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 16)(SEQ ID NO: 26): SPPS

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 17)(SEQ ID NO: 27): DKTHTCAA

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 18)(SEQ ID NO: 28): DKTHTCPPCPA

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 19)(SEQ ID NO: 29): DKTHTCPPCPATCPPCPA

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 20)(SEQ ID NO: 30):
DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 21)(SEQ ID NO: 31):
DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 22)(SEQ ID NO: 32): DKTHTCPPCP
AGKPTHVNVS VVMAEVDGTC Y

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 23)(SEQ ID NO: 33): DKTHTCCVECPPCPA

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 24)(SEQ ID NO: 34):
DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA

重组铰链(WO2015132364 中的 SEQ ID NO: 25)(SEQ ID NO: 35): DKTHTCPSCPA

图9

三价 Fc 多聚体的序列

SEQ ID NO: 97
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGG
GGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG

SEQ ID NO: 98
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGG
GGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

SEQ ID NO: 99
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVDGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 100
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVDGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 101
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 102
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图10

SEQ ID NO: 103
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGG
GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 104
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGG
GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 105
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 106
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 107
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 108
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 109
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 110
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图10续

SEQ ID NO: 111
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 112
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 113
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGS
GGGSGGGSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

SEQ ID NO: 114
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGS
GGGSGGGSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 115
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGS
GGGSGGGSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

SEQ ID NO: 116
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGS
GGGSGGGSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图10续

SEQ ID NO: 117
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGS
GGGSGGGSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

SEQ ID NO: 118
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGGGSGGGS
GGGSGGGSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G

SEQ ID NO: 119
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK
NQVSLSCAVDGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 120
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTK
NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 121
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM**A**SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLT
KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 122
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM**A**SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KP**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT
KNQVSLSCAVDGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG

图10续

SEQ ID NO: 123
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT
KNQVSLSCAVDGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 63).

SEQ ID NO: 124
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
P**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK
NQVSLSCAVDGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 125
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
P**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLTK
NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 126
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM**A**SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KP**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLT
KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 127
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM**A**SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KP**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDKLT
KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLM**A**SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP**P**EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图10续