



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107011445 A

(43)申请公布日 2017.08.04

(21)申请号 201710146800.8

(22)申请日 2008.05.30

(30)优先权数据

60/941,644 2007.06.01 US

61/015,127 2007.12.19 US

61/015,547 2007.12.20 US

(62)分案原申请数据

200880101542.0 2008.05.30

(71)申请人 马里兰大学巴尔的摩分校

地址 美国马里兰州

申请人 格利克尼克股份有限公司

(72)发明人 斯科特.E.斯特罗姆 丹.H.舒尔策

戴维.S.布洛克 H.奥尔森

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51)Int.Cl.

C07K 19/00(2006.01)

C12N 15/62(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 7/06(2006.01)

A61P 7/04(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 21/04(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 19/08(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书77页

序列表133页 附图48页

(54)发明名称

免疫球蛋白恒定区Fc受体结合剂

(57)摘要

本发明涉及免疫球蛋白恒定区Fc受体结合剂。自免疫学活性生物模拟物的重组和/或生化创建而衍生IVIG替换化合物。然后,在体外筛选这些替换化合物以评估每种替换化合物在调控免疫功能方面的效率。选择特定的替换化合物以进行进一步体内确认和剂量/施用优化。最后,使用替换化合物来治疗极其多种疾病,包括炎性和自身免疫性疾病。

自二聚化的2(IgG1 Fc)串联strsdomer



IgG1 铰链

IgG1 CH2

IgG1 CH3

IgG1 铰链

IgG1 CH2

IgG1 CH3

1. 簇Stradomer, 其包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元, 其中所述簇Stradomer单元中的每一个从氨基端到羧基端包含,

(a) 至少一个IgG2铰链多聚化区, 其使所述簇Stradomer单元多聚化以形成簇Stradomer; 和

(b) 至少一个Fc域, 其包含来自IgG1、IgG3或IgG4的CH2域和CH3域, 其中所述簇Stradomer能够与至少两种Fc受体特异性结合。

2. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述簇Stradomer不含有抗原结合Fab域。

3. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述Fc域还包含来自IgG1、IgG3或IgG4的IgG铰链域。

4. 权利要求1的簇Stradomer, 其包含两个多聚化的簇Stradomer单元。

5. 权利要求1的簇Stradomer, 其包含三个多聚化的簇Stradomer单元。

6. 权利要求1的簇Stradomer, 其包含四个多聚化的簇Stradomer单元。

7. 权利要求1的簇Stradomer, 其包含五个或更多个多聚化的簇Stradomer单元。

8. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述簇Stradomer单元中的至少一个包含两个或更多个Fc域。

9. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述簇Stradomer单元中的每一个包含两个或更多个Fc域。

10. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述簇Stradomer单元中的每一个能够与至少一种FcR特异性结合。

11. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述至少一种FcR是人Fc γ 受体I、人Fc γ 受体II、人Fc γ 受体III、人Fc γ 受体IV、FcRN或其非人等同物。

12. 权利要求1的簇Stradomer, 其中所述Fc域包含IgG1铰链、IgG1CH2和IgG1CH3。

13. 权利要求1的簇Stradomer, 其包含簇Stradomer单元, 所述簇Stradomer单元中的每一个包含SEQ ID NO:61的蛋白质的同型二聚体。

14. 同型二聚体簇Stradomer单元, 其中所述同型二聚体的每一个单体从氨基端到羧基端包含:

(a) 多聚化域单体, 其包含IgG2铰链, 当其被同型二聚化时能够使所述簇Stradomer单元多聚化; 和

(b) Fc域单体, 其包含IgG1铰链单体、IgG1CH2单体和IgG1CH3单体, 其中所述同型二聚体能够与至少一种Fc受体特异性结合并多聚化以形成能够与两种或更多种Fc受体特异性结合的化合物。

15. 权利要求14的同型二聚体簇Stradomer单元, 其中所述同型二聚体的每个单体包含SEQ ID NO:61的蛋白质。

16. 重组核酸分子, 其包含编码簇Stradomer单元单体蛋白质的序列, 所述簇Stradomer单元单体蛋白质从氨基端到羧基端包含

(a) 至少一个IgG2铰链多聚化区, 其使所述簇Stradomer单元多聚化以形成簇Stradomer; 和

(b) 至少一个Fc域, 其包含来自IgG1、IgG3或IgG4的CH2域和CH3域, 其中所述簇Stradomer能够与至少两种Fc受体特异性结合。

17. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述编码IgG1Fc域的序列包含SEQ ID NO:1。
18. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述编码IgG2铰链多聚化区的序列包含SEQ ID NO:11。
19. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述编码IgG1Fc域的序列包含SEQ ID NO:1,并且所述编码IgG2铰链多聚化区的序列包含SEQ ID NO:11。
20. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述IgG1Fc域包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。
21. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述IgG2铰链多聚化区包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。
22. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述IgG1Fc域包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,并且所述IgG2铰链多聚化区包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。
23. 表达载体,其包含权利要求16-22中任一项的重组核酸分子。
24. 权利要求16的重组核酸分子,其中所述簇Stradomer单元包含SEQ ID NO:61的序列。
25. 宿主细胞,其包含权利要求16-24中任一项的重组核酸分子。
26. 用于表达簇Stradomer单元单体的方法,其包括培养权利要求25的宿主细胞并回收由此产生的所述簇Stradomer单元的步骤。
27. 权利要求26的方法,其中所述宿主细胞是哺乳动物细胞、昆虫细胞或酵母细胞。
28. 权利要求27的方法,其中所述哺乳动物细胞是CHO细胞、HEK 293细胞、BHK细胞、鼠NSO细胞或鼠SP2/0细胞。
29. 包含簇stradomer单元的簇Stradomer在制备用于治疗炎性疾病、癌症、自身免疫性疾病或风湿性疾病过程的药物中的用途,所述簇stradomer单元包含由SEQ ID NO:61编码的蛋白质的同型二聚体。
30. 根据权利要求29的用途,其中所述炎性疾病是血液免疫学过程、神经免疫学过程、肌肉骨骼免疫学疾病过程、皮肤免疫学疾病过程、风湿性疾病过程或胃肠免疫学疾病过程。
31. 根据权利要求30的用途,其中所述血液免疫学过程是特发性血小板减少性紫癜、同种免疫性/自身免疫性血小板减少、获得性免疫性血小板减少、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、获得性抗因子VIII自身免疫、获得性冯·威利布兰德病、未知意义的丙种球蛋白病、系统性血管炎、血栓性血小板减少性紫癜或埃文斯综合征。
32. 根据权利要求30的用途,其中所述神经免疫学过程是慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根性神经病、多灶性运动神经病、格-巴二氏综合征、副蛋白血症IgM脱髓鞘性多神经病、朗-伊二氏肌无力综合征、与抗/GM1抗体有关的下位运动神经元综合征、脱髓鞘、视神经炎、僵人综合征、具有抗Yo抗体的副肿瘤性小脑变性、具有抗Hu抗体的感觉神经病、脊髓炎、脊髓病、自身免疫性糖尿病神经病变、急性特发性自主神经异常神经病或重症肌无力。
33. 包含簇stradomer单元的簇Stradomer在制备用于治疗佩吉特氏病、高歇氏病、库欣氏综合征、结节病、强直性脊柱炎或其它脊椎关节病的药物中的用途,所述簇stradomer单元包含由SEQ ID NO:61编码的蛋白质的同型二聚体。
34. 根据权利要求29的用途,其中所述自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、重症肌无力或1型糖尿病。
35. 根据权利要求30的用途,其中所述风湿性疾病过程是川崎氏病、费耳提氏综合征、

ANCA阳性血管炎、自发性多肌炎、皮肤炎或幼年型特发性关节炎。

36. 根据权利要求30的用途,其中所述肌肉骨骼免疫学疾病过程是包涵体肌炎、坏死性筋膜炎、炎性肌病、抗饰胶蛋白聚糖 (BJ抗原) 肌病、副肿瘤性坏死肌病、X连锁的形成空泡的肌病、青霉胺诱发的多肌炎或心肌病。

37. 根据权利要求30的用途,其中所述胃肠免疫学疾病过程是反应性关节炎、克罗恩氏病、惠普尔氏病、溃疡性结肠炎或硬化性胆管炎。

免疫球蛋白恒定区Fc受体结合剂

[0001] 本申请是申请日为2008年05月30日、中国申请号为201410106484.8、发明名称为“免疫球蛋白恒定区Fc受体结合剂”的发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 一般而言,本发明涉及免疫学、炎症、和肿瘤免疫学领域。更具体地,本发明涉及包含免疫球蛋白Fc域的生物学活性生物模拟物分子、包含此类生物模拟物的组合物、和使用此类生物模拟物的方法。

[0003] 本发明还涉及由单核细胞衍生细胞介导的病理学疾患的治疗和预防,且更具体地,涉及IgG Fc片段的稳定化功能性部分用于此类治疗和预防的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 自上世纪50年代早期以来便已经使用来自人血浆的免疫球蛋白产物来治疗免疫缺陷病症,并且新近,更通常用于自身免疫性和炎性疾病。

[0006] 最初,通过肌肉内注射来施用免疫球蛋白产物。新近,已经使用静脉内免疫球蛋白(IVIG),而且最初显示有效治疗自身免疫性疾病特发性血小板减少性紫癜(ITP) (Imbach P, Barandun S, d' Apuzzo V等: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981年6月6日; 1 (8232): 1228-31)。人IVIG(在本文中称为“hIVIG”)是自合并的人血浆制造的无菌的、纯化的免疫球蛋白G(IgG)产物的配制剂,其通常含有超过95%未修饰的IgG,以及仅少量且可变量的免疫球蛋白A(IgA)或免疫球蛋白M(IgM)(参见例如Rutter A, Luger TA: High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. J Am Acad Dermatol 2001年6月; 44(6): 1010-24)。目前,hIVIG的单一最常见临床用途是在ITP治疗中。

[0007] 虽然hIVIG已经是有效的临床治疗方法,但是hIVIG配制剂有数项缺点,包括不充分无菌性的可能性、杂质的存在、可得性的缺乏、和批次间差异。具体地,hIVIG制品在其免疫球蛋白A(IgA)含量方面可以有极大的变化,这可以是令人忧虑的,因为IgA能在IgA缺陷的接受者中引起变应性和过敏性反应。

[0008] 鉴于hIVIG的消极方面,需要治疗自身免疫性和炎性疾病的改良手段。

[0009] 另外,自单核细胞衍生的细胞介导极其多种类型的多种病理学疾患。供许多(若不是全部)此类疾患中使用的简单治疗剂和/或预防剂会是无价的。

[0010] 发明概述

[0011] IVIG的免疫调节特性存在于IgG分子的Fc域中。例如,在ITP的鼠模型中,未修饰的IVIG和单独的Fc片段两者均证明恢复血小板计数的治疗功效,而分离的IVIG Fab片段不是治疗性的(Samuelsson, A., Towers, T.L. 和 Ravetch, J.V. Anti-inflammatory Activity of IVIG Mediated Through the Inhibitory Fc Receptor. Science 291, 484-486 (2001))。此外,Fc(而非IVIG的Fab片段)在儿童和成人特发性血小板减少性紫癜两者的治疗中也是治疗方面有效的(Follea, G.等. Intravenous plasmin-treated gammaglobulin therapy

in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nouv Rev Fr Hematol* 27,5-10 (1985); Solal-Celigny, P., Bernard, J., Herrera, A. 和 Biovin, P. Treatment of adult autoimmune thrombocytopenic purpura with high-dose intravenous plasmin-cleaved gammaglobulins. *Scand J Haematol* 31,39-44 (1983); Debre, M. 和 Bonnet, M.-C. Infusion of Gc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 342,945-49 (1993); Burdach, S.E., Evers, K. 和 Geurson, R. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: Comparative efficacy of 7S and 5S preparations. *J Pediatr* 109,770-775 (1986)。

[0012] IVIG 的治疗效果最初经由 Fc 伽马受体 (Fc γ R) 介导, 并且其长期致耐受性效应 (long tolerogenic effect) 依赖于树突细胞 (DC) - 巨噬细胞对话 (cross-talk)。Fc γ RIIIa 在起始物阶段中发挥必不可少的作用, 而 Fc γ RIIb 是 ITP 的鼠模型中的效应器阶段所需要的 (Samuelsson, A., Towers, T.L. 和 Ravetch, J.V. Anti-inflammatory Activity of IVIG Mediated Through the Inhibitory Fc Receptor. *Science* 291,484-486 (2001); Siragam, V. 等. Intravenous immunoglobulin ameliorates ITP via activating Fc [gamma] receptors on dendritic cells. *Nat Med* 12,688 (2006))。类似地, 人研究证明抗 Fc γ 受体抗体有效治疗顽固性 ITP (Clarkson, S. 等. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fc gamma-receptor antibody. *N Engl J Med* 314,1236-1239 (1986))。重要的是, 长期致耐受性效应是通过细胞-细胞相互作用而介导的, 因为经 IVIG 处理的 DC 的过继转移有效治疗 ITP 的鼠模型 (Siragam, V. 等. Intravenous immunoglobulin ameliorates ITP via activating Fc [gamma] receptors on dendritic cells. *Nat Med* 12,688 (2006))。

[0013] IVIG 的免疫调控效果需要 Fc γ R 的聚集。Fc γ R 的聚集是由 IVIG 中存在的 IgG 二聚物 (占全部 IVIG 的 5-15%) 介导的 (Bleeker, W.K. 等. Vasoactive side effects of intravenous immunoglobulin preparations in a rat model and their treatment with recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase. *Blood* 95,1856-1861 (2000))。例如, 在 ITP 的鼠模型中, 用具有高含量“二聚物” (完整免疫球蛋白分子的二聚物) 的 IVIG 进行的处理增强血小板计数, 而 IVIG “单体” (完整免疫球蛋白分子) 不是有效的 (Teeling, J.L. 等. Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers: studies in experimental immune thrombocytopenia. *Blood* 98,1095-1099 (2001))。此外, 尽管事实是在 IVIG 的制造中例行使用离子交换树脂和聚乙二醇分级以除去 IgG 聚集体, 但是 IVIG 的临床功效与患者血清中二聚物的存在相关联 (Augener, W., Friedman, B. 和 Brittinger, G. Are aggregates of IgG the effective part of high-dose immunoglobulin therapy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)? *Blut* 50,249-252 (1985))。重要的是, 二聚物的百分比还与血管活性副作用 (其能用乙酰水解酶治疗) 相关联 (Bleeker, W.K. 等. Vasoactive side effects of intravenous immunoglobulin preparations in a rat model and their treatment with recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase. *Blood* 95,1856-1861 (2000))。

[0014] 本发明涉及生物学活性生物模拟物分子、包含其的组合物、及使用其的方法。这些生物模拟物具有广泛的应用,用于治疗免疫学和炎性疾病,包括但不限于自身免疫性疾病,而且它们具有作为用于癌症的生物免疫治疗剂的功效。此外,这些生物模拟物中的某些还具有作为试剂的功效,诸如在用于测试免疫细胞功能的免疫学测定法和疾病的诊断中使用。此外,本发明的生物模拟物和组合物具有克服上文所列出的hIVIG局限性的优点。本发明还涉及由单核细胞衍生细胞介导的病理学疾患的治疗和预防,且更具体地,涉及IgG Fc片段的稳定化功能性部分用于此类治疗和预防的用途。

[0015] 在第一个实施方案中,本发明涉及分离的串联Stradomer,其包含两个或更多个联合的Stradomer单体,其中每个所述Stradomer单体包含两个或更多个Fc域单体,其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,且其中所述串联Stradomer经由所述两个或更多个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。在一个优选的实施方案中,所述两个或更多个Stradomer单体是经由共价键、二硫键或化学交联而联合的。

[0016] 在本发明的分离的串联Stradomer的一个优选的实施方案中,所述分离的串联Stradomer由两个联合的Stradomer单体构成。在一个同等优选的实施方案中,所述分离的串联Stradomer由两个联合的Stradomer单体构成,其中所述这两个Stradomer单体都包含两个Fc域单体,且其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域。在涉及分离的串联Stradomer的这些实施方案的第一个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链和IgG CH2域。在第二个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。在第三个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第四个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第五个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第六个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域或IgG3 CH2域。在第七个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第八个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。在第九个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。在第十个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0017] 又在此第一个实施方案中,所述两个或更多个Fc域各自是相同免疫球蛋白Fc类的,且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4。或者,所述两个或更多个Fc域各自是不同免疫球蛋白Fc类的,且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0018] 进一步在此第一个实施方案中,所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。优选地,所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。

[0019] 在第二个实施方案中,本发明涉及分离的串联Stradomer,其包含两个联合的Stradomer单体,其中所述Stradomer单体之每一个包含两个Fc域单体,其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG

CH2域和IgG CH3域,且其中所述串联Stradomer经由所述两个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。在一个优选的实施方案中,所述两个或更多个Stradomer单体是经由共价键、二硫键或化学交联而联合的。

[0020] 在此第二个实施方案的第一个具体的实例中,所述两个Fc域各自是相同免疫球蛋白Fc类的,且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4。在第二个具体的实例中,所述两个Fc域各自是不同免疫球蛋白Fc类的,且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在第三个具体的实例中,至少一个所述Fc域包含IgG铰链和IgG CH2域。在第四个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。在第五个具体的实例中,至少一个所述Fc域包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第六个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第七个具体的实例中,至少一个所述Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第八个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第九个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。在第十个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。在第十一个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0021] 在第三个实施方案中,本发明涉及分离的串联Stradomer,其进一步包含Fab域,其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个Fc域单体,其中所述Fab片段重链在所述两个Fc域单体氨基端或羧基端的位置中,其中Fab片段轻链独立与每个Fab片段重链联合,且其中所述Fab域具有抗原结合活性。在一个优选的实施方案中,所述Stradomer单体之每一个进一步包含免疫球蛋白铰链单体,且其中所述免疫球蛋白铰链单体在所述Fab片段重链和所述两个Fc域单体之间的位置中。

[0022] 在第四个实施方案中,本发明涉及核心Stradomer,其包含与两个或更多个核心Stradomer单元连接的核心模块,其中所述两个或更多个核心Stradomer单元之每一个包含至少一个Fc域,且其中所述核心Stradomer单元之每一个独立选自下组:

[0023] (a) Fc片段,其中所述Fc片段包含两个联合的Fc片段单体,其中所述Fc片段单体之每一个包含Fc域单体,且其中所述两个Fc片段单体的联合形成Fc域,

[0024] (b) Fc部分片段,其中所述Fc部分片段包含两个联合的Fc部分片段单体,其中所述Fc部分片段单体之每一个包含Fc域单体,且其中所述两个Fc部分片段单体的联合形成Fc域,

[0025] (c) Fc域,其中所述Fc域包含两个联合的Fc域单体,且其中所述两个Fc域单体的联合形成Fc域,

[0026] (d) 串联Stradomer,其中所述串联Stradomer包含两个或更多个联合的Stradomer单体,其中所述Stradomer单体之每一个包含两个或更多个Fc域单体,且其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,和

[0027] (e) 簇Stradomer,其中所述簇Stradomer包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含多聚化区和至少一个Fc域,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个联合的簇Stradomer单元单体,其中所述簇Stradomer单元单体之每一个包含多聚化区单体和至少一个Fc域单体,其中所述两个簇Stradomer单元

单体的联合形成多聚化区和至少一个Fc域,且其中所述两个或更多个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化以形成所述簇Stradomer,且

[0028] 其中所述核心Stradomer经由所述两个或更多个核心Stradomer单元之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个核心Stradomer单元之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0029] 优选地,在此第四个实施方案中,所述核心模块选自下组:免疫球蛋白J链、清蛋白、脂质体、珠、肽和聚乙二醇。

[0030] 在涉及核心Stradomer的优选实施方案中,所述两个或更多个核心Stradomer单元各自独立是Fc片段。或者,所述两个或更多个核心Stradomer单元各自独立是串联Stradomer。

[0031] 在涉及核心Stradomer的又一个优选的实施方案中,所述核心Stradomer包含两个核心Stradomer单元,其中所述两个核心Stradomer单元之每一个各自独立是串联Stradomer,其中所述串联Stradomer包含两个联合的Stradomer单体,其中所述这两个Stradomer单体都包含两个Fc域单体,且其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域。在此实施方案的第一个具体的实例中,所述两个或更多个核心Stradomer单元的至少一个Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第二个具体的实例中,所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的至少一个Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域。在第三个具体的实例中,所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。在第四个具体的实例中,所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的至少一个Fc域包含IgG铰链和IgG CH2域。在第五个具体的实例中,所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。在第六个具体的实例中,所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。在第七个具体的实例中,所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0032] 在此实施方案中,所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。优选地,所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。

[0033] 在第五个实施方案中,本发明涉及簇Stradomer,其包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含多聚化区和至少一个Fc域,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个联合的簇Stradomer单元单体,其中所述簇Stradomer单元单体之每一个包含多聚化区单体和至少一个Fc域单体,其中所述两个簇Stradomer单元单体的联合形成多聚化区和至少一个Fc域,其中所述两个或更多个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化以形成所述簇Stradomer,且其中所述簇Stradomer经由第一Fc域特异性结合第一Fc γ 受体并经由第二Fc域特异性结合第二Fc γ 受体。

[0034] 在优选的实施方案中,所述多聚化区选自下组: IgG2铰链、IgE CH2域、亮氨酸、异亮氨酸拉链和锌指。

[0035] 在进一步优选的实施方案中,所述簇Stradomer包含2个、3个、4个或5个多聚化的簇Stradomer单元。

[0036] 在此第五个实施方案的第一个具体的实例中,至少一个所述Fc域包含IgG1铰链或

IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第二个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。在第三个具体的实例中,至少一个所述Fc域包含IgG铰链和IgG CH2域。在第四个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。在第五个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。在第六个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。在第七个具体的实例中,所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第八个具体的实例中,至少一个所述簇Stradomer单元包含两个或更多个Fc域。在第九个具体的实例中,所述簇Stradomer单元之每一个包含两个或更多个Fc域。

[0037] 在此实施方案中,所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。优选地,所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。

[0038] 在第六个实施方案中,本发明涉及一种Stradobody,其包含两个或更多个联合的Stradomer单体和Fab域,其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个或更多个Fc域单体,其中所述Fab片段重链在所述两个或更多个Fc域单体的氨基端或羧基端的位置中,其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,其中Fab片段轻链独立与每个Stradomer单体的所述Fab片段重链联合,其中所述Fab域具有抗原结合活性,且其中所述Stradobody经由所述两个或更多个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0039] 在优选的实施方案中,所述两个或更多个Stradomer单体是经由共价键、二硫键或化学交联而联合的。

[0040] 在又一个优选的实施方案中,所述Stradobody的所述Stradomer单体之每一个进一步包含免疫球蛋白铰链单体,且其中所述免疫球蛋白铰链单体在所述Fab片段重链和所述两个Fc域单体之间的位置中。

[0041] 在一个具体的实施方案中,所述Stradobody包含两个联合的Stradomer单体,其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个Fc域单体,且其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域。在此实施方案的第一个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第二个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。在第三个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链和IgG CH3域。在第四个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH3域。在第五个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第六个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。在第七个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。在第八个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。在第九个具体的实例中,所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。在第十个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域或IgG3 CH2域。在第十一个具体的实例中,所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域。

[0042] 在此实施方案中,所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、

Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。优选地,所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。

[0043] 在第七个实施方案中,本发明涉及改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有需要的受试者施用包含治疗有效量的串联Stradomer和载体或稀释剂的药物组合物。在一个优选的实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的串联Stradomer的异质混合物和载体或稀释剂。

[0044] 在第八个实施方案中,本发明涉及改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有需要的受试者施用包含治疗有效量的核心Stradomer和载体或稀释剂的药物组合物。在一个优选的实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的核心Stradomer的异质混合物和载体或稀释剂。

[0045] 在第九个实施方案中,本发明涉及改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有需要的受试者施用包含治疗有效量的簇Stradomer和载体或稀释剂的药物组合物。在一个优选的实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的簇Stradomer的异质混合物和载体或稀释剂。

[0046] 在第十个实施方案中,本发明涉及改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有需要的受试者施用包含治疗有效量的Stradobody和载体或稀释剂的药物组合物。在一个优选的实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的Stradobody的异质混合物和载体或稀释剂。

[0047] 在第十一个实施方案中,本发明涉及对抗体筛选对免疫系统细胞的特定活性的方法,包括:(a)使所述免疫系统的同质细胞群体与候选抗体接触,(b)测量(a)的细胞群体的活性,(c)使与(a)中相同细胞类型的同质细胞群体与权利要求1的串联Stradomer接触,(d)测量(c)的细胞群体的活性,并(e)比较(b)中测量的活性与(d)中测量的活性,由此在所述免疫系统的细胞上对抗体筛选特定活性。在一个优选的实施方案中,所述候选抗体和所述串联Stradomer是物种匹配的和同种型匹配的。在又一个优选的实施方案中,(e)中的所述比较是(d)中测量的活性对(b)中测量的活性的比率。

[0048] 在第十二个实施方案中,本发明涉及抑制单核细胞衍生细胞(MDC)的活性的方法。该方法牵涉使所述细胞与包含具有与其结合的Fc试剂的基底(substrate)的组合物接触。所述接触可以是体外的、体内的、或回体(ex vivo)的。所述细胞可以在动物中,例如患有或者有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)的动物。所述细胞可以是例如树突细胞、巨噬细胞、单核细胞、或破骨细胞。

[0049] 在第十三个实施方案中,本发明涉及治疗方法,该方法包括给动物施用包含具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物,其中所述动物患有或者有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)。

[0050] 以下内容是对于这两种方法(第十二个和第十三个实施方案)而言共同的实施方案。

[0051] 所述动物可以是例如人。

[0052] 所述Fc试剂可以含有或者是人Fc片段(例如人IgG1 Fc片段、人IgG3 Fc片段、人IgG2、或人IgG4 Fc片段)的功能性部分(functional portion)。此外,它可以包括或者是IgG分子。所述Fc试剂还可以是或者包括非人Fc片段的功能性部分。

[0053] 所述基底可以是或者包括合成聚合物,例如尼龙(nylon)、特氟隆(teflon)、涤纶

(dacron)、聚氯乙烯 (polyvinyl chloride)、PEU (聚(酯型氨基甲酸酯)) (poly (ester urethane))、PTFE (聚四氟乙烯) (polytetrafluoroethylene)、或PMMA (甲基丙烯酸甲酯) (methyl methacrylate)。所述基底可以包括或者是金属或金属合金,例如不锈钢、铂、铱、钛、钽、镍-钛合金、或钴-铬合金。所述基底可以含有或者是动物组织或动物组织产物,例如组织或器官移植物、骨(例如成骨骨(osteogenic bone))、或软骨。所述基底可以含有或者是蛋白质,例如胶原或角蛋白。所述基底还可以是或者含有多糖,例如琼脂糖。此外,所述基底可以含有或者是组织基质(tissue matrix),例如无细胞组织基质。所述基底可以含有或者是动物细胞(例如,组织修复细胞诸如成纤维细胞或间充质干细胞)。所述基底可以含有或者是盐,例如硫酸钙。此外,所述基底可以是或者含有凝胶或乳膏。它还可以含有或者是硅或硅橡胶。它还可以含有或者是天然纤维,例如丝、棉、或羊毛。

[0054] 所述基底可以是毛发移植栓(hair transplant plug)或可移入的医学装置诸如支架(例如,血管支架诸如冠状动脉支架;气道支架诸如气管内或鼻支架;胃肠支架诸如胆或胰腺支架;或泌尿器支架诸如输尿管支架)。它还可以是外科缝线(surgical suture)(例如,编织丝(braid silk)、铬肠线(chromic gut)、尼龙、塑料、或金属缝线(nylon, plastic, or metal suture)或外科夹(surgical clip)(例如,动脉瘤夹(aneurism clip)))。另外,所述基底可以是人工髌、人工髌关节、人工膝、人工膝关节、人工肩、人工肩关节、人工指或趾关节、骨板(bone plate)、骨桩(bone dowel)、骨不愈合植入物(bone non-union implant)、椎间盘植入物、骨粘固剂(bone cement)、或骨粘固剂间隔物(bone cement spacer)。它可以是动脉-静脉分流器、可植入的金属丝、起搏器、人工心脏、心脏辅助装置、耳蜗植入物、可植入的除颤器、脊髓刺激器、中枢神经系统刺激器、外周神经植入物、假牙、或牙冠。此外,所述基底可以是大型血管栓塞过滤装置或笼(large vessel embolic filtering device or cage)、经皮装置(percutaneous device)、皮肤或粘膜下层贴片(dermal or sub-mucosal patch)、或可植入的药物投递装置。

[0055] 所述基底还可以是大型血管移植物,其中所述血管是例如颈动脉、股动脉、或主动脉。它还可以是皮下植入物、角膜植入物、眼内透镜(intraocular lens)、或接触镜。

[0056] 所述基底可以是例如片(sheet)、珠(bead)、网(mesh)、粉末颗粒(powder particle)、线(thread)、珠(bead)、或纤维(fiber)的形式。所述基底可以含有或者是固体、半固体或凝胶状物质。如此,基底包括在水溶剂中基本上不溶的物质,例如脂溶性脂质诸如脂质体。

[0057] 所述MDCMC可以是炎性疾患、自身免疫性疾病、癌症、骨密度病症、急性感染、或慢性感染。

[0058] 它可以是血液免疫学过程(hematoimmunological process),例如特发性血小板减少性紫癜(Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)、同种免疫性/自身免疫性血小板减少(alloimmune/autoimmune thrombocytopenia)、获得性免疫性血小板减少(Acquired immune thrombocytopenia)、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症(Autoimmune neutropenia)、自身免疫性溶血性贫血(Autoimmune hemolytic anemia)、细小病毒B19相关红细胞再生障碍(Parvovirus B19-associated red cell aplasia)、获得性抗因子VIII自身免疫(Acquired antifactor VIII autoimmunity)、获得性冯·威利布兰德病(acquired von Willebrand disease)(又叫获得性血管性血友病)、未知意义的单克隆丙

种球蛋白病和多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance)、败血病 (Sepsis)、再生障碍性贫血 (Aplastic anemia)、纯红细胞再生障碍 (pure red cell aplasia)、戴-布二氏贫血 (Diamond-Blackfan anemia) (又叫先天性再生障碍性贫血)、新生儿溶血病 (hemolytic disease of the newborn)、免疫介导的嗜中性粒细胞减少症 (Immune-mediated neutropenia)、血小板输注不应性 (refractoriness to platelet transfusion)、新生儿输血后紫癜 (neonatal post-transfusion purpura)、溶血性尿毒症综合征 (hemolytic uremic syndrome)、系统性血管炎 (systemic Vasculitis)、血栓性血小板减少性紫癜 (Thrombotic thrombocytopenic purpura)、或埃文斯综合征 (Evan's syndrome)。

[0059] 或者,所述MDCMC可以是神经免疫学过程 (neuroimmunological process),例如格-巴二氏综合征 (Guillain-Barré syndrome)、慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根性神经病 (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy)、副蛋白血症IgM脱髓鞘性多神经病 (Paraproteinemic IgM demyelinating Polyneuropathy)、朗-伊二氏肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome)、重症肌无力 (Myasthenia gravis)、多灶性运动神经病 (Multifocal Motor Neuropathy)、与抗GM1抗体有关的下位运动神经元综合征 (Lower Motor Neuron Syndrome associated with anti-GM1 antibodies)、脱髓鞘 (Demyelination)、多发性硬化 (Multiple Sclerosis) 和视神经炎 (optic neuritis)、僵人综合征 (Stiff Man Syndrome)、具有抗Yo抗体的副肿瘤性小脑变性 (Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies)、副肿瘤性脑脊髓炎 (paraneoplastic encephalomyelitis)、具有抗Hu抗体的感觉神经病 (sensory neuropathy with anti-Hu antibodies)、癫痫 (epilepsy)、脑炎 (Encephalitis)、脊髓炎 (Myelitis)、脊髓病尤其是与人T细胞亲淋巴病毒-1有关的 (Myelopathy especially associated with Human T-cell lymphotropic virus-1)、自身免疫性糖尿病神经病变 (Autoimmune Diabetic Neuropathy)、或急性特发性自主神经异常神经病 (Acute Idiopathic Dysautonomic Neuropathy)。

[0060] 所述MDCMC可以是风湿性疾病过程 (Rheumatic disease process),例如川崎氏病 (Kawasaki's disease)、类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis)、费耳提氏综合征 (Felty's syndrome)、ANCA阳性血管炎 (ANCA-positive Vasculitis)、自发性多肌炎 (Spontaneous Polymyositis)、皮肌炎 (Dermatomyositis)、抗磷脂综合征 (Antiphospholipid syndrome)、复发性自然流产 (Recurrent spontaneous abortion)、系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus)、幼年型特发性关节炎 (Juvenile idiopathic arthritis)、雷诺氏 (Raynaud's)、CREST综合征 (CREST syndrome)、或葡萄膜炎 (Uveitis)。

[0061] 此外,所述MDCMC可以是皮肤免疫学疾病过程 (dermatological disease process),例如表皮坏死松解症 (Epidermal Necrolysis)、坏疽 (Gangrene)、肉芽肿 (Granuloma)、自身免疫性皮肤起泡疾病 (Autoimmune skin blistering disease) 包括寻常型天疱疮 (Pemphigus vulgaris)、大疱性类天疱疮 (Bullous Pemphigoid)、和落叶型天疱疮 (Pemphigus foliaceus)、白癜风 (Vitiligo)、链球菌中毒性休克综合征 (Streptococcal toxic shock syndrome)、硬皮病 (Scleroderma)、系统性硬化症

(systemic sclerosis) 包括弥漫性和局限性皮肤系统性硬化症 (diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis)、特应性皮炎 (Atopic dermatitis)、或类固醇依赖性特应性皮炎 (steroid dependent Atopic dermatitis)。

[0062] 此外,所述MDCMC可以是肌肉骨骼免疫学疾病 (musculoskeletal immunological disease), 例如包涵体肌炎 (Inclusion Body Myositis)、坏死性筋膜炎 (Necrotizing fasciitis)、炎性肌病 (Inflammatory Myopathies)、肌炎 (Myositis)、抗饰胶蛋白聚糖 (BJ 抗原) 肌病 (Anti-Decorin (BJ antigen) Myopathy)、副肿瘤性坏死肌病 (Paraneoplastic Necrotic Myopathy)、X连锁的形成空泡的肌病 (X-linked Vacuolated Myopathy)、青霉胺诱发的多肌炎 (Penicillamine-induced Polymyositis)、动脉粥样硬化 (Atherosclerosis)、冠状动脉疾病 (Coronary Artery Disease)、或心肌病 (Cardiomyopathy)。

[0063] 所述MDCMC还可以是胃肠免疫学疾病过程 (gastrointestinal immunological disease process), 例如恶性贫血 (pernicious anemia)、自身免疫性慢性活动性肝炎 (autoimmune chronic active hepatitis)、原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis)、乳糜泻 (Celiac disease)、疱疹样皮炎 (dermatitis herpetiformis)、隐源性肝硬化 (cryptogenic cirrhosis)、反应性关节炎 (Reactive arthritis)、克罗恩氏病 (Crohn's disease)、惠普尔氏病 (Whipple's disease)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis)、或硬化性胆管炎 (sclerosing cholangitis)。

[0064] 所述MDCMC可以是例如移植物抗宿主病 (Graft Versus Host Disease)、抗体介导的移植物排斥 (Antibody-mediated rejection of the graft)、骨髓移植后排斥 (Post-bone marrow transplant rejection)、传染病后炎症 (Post-infectious disease inflammation)、淋巴瘤 (Lymphoma)、白血病 (Leukemia)、瘤形成 (Neoplasia)、哮喘 (Asthma)、具有抗β细胞抗体的1型糖尿病 (Type 1 Diabetes mellitus with anti-beta cell antibodies)、斯耶格伦氏综合征 (Sjogren's syndrome)、混合性结缔组织病 (Mixed Connective Tissue Disease)、阿狄森氏病 (Addison's disease)、伏格特-小柳-原田三氏综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome)、膜性增生性肾小球肾炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis)、古德帕斯丘氏综合征 (Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病 (Graves' disease)、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、微多动脉炎 (micropolyarterit)、丘-施二氏综合征 (Churg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎 (Polyarteritis nodosa) 或多系统器官衰竭 (Multisystem organ failure)。

[0065] 在所述MDCMC是癌症的情况下,它可以是纤维肉瘤 (fibrosarcoma)、粘液肉瘤 (myxosarcoma)、脂肪肉瘤 (liposarcoma)、软骨肉瘤 (chondrosarcoma)、成骨肉瘤 (osteogenic sarcoma)、脊索瘤 (chordoma)、血管肉瘤 (angiosarcoma)、内皮肉瘤 (endotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤 (lymphangiosarcoma)、淋巴管内皮肉瘤 (lymphangioendotheliosarcoma)、滑膜瘤 (synovioma)、间皮瘤 (mesothelioma)、尤因氏瘤 (Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma)、横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma)、结肠癌 (colon carcinoma)、胰腺癌 (pancreatic cancer)、乳腺癌 (breast cancer)、卵巢癌 (ovarian cancer)、前列腺癌 (prostate cancer)、鳞状细胞癌 (squamous cell

carcinoma)、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、腺癌(adenocarcinoma)、汗腺癌(sweat gland carcinoma)、皮脂腺癌(sebaceous gland carcinoma)、乳头状癌(papillary carcinoma)、乳头状腺癌(papillary adenocarcinomas)、囊腺癌(cystadenocarcinoma)、髓样癌(medullary carcinoma)、支气管癌(bronchogenic carcinoma)、肾细胞癌(renal cell carcinoma)、肝癌(hepatoma)、胆管癌(bile duct carcinoma)、绒毛膜癌(choriocarcinoma)、精原细胞瘤(seminoma)、胚胎性癌(embryonal carcinoma)、维尔姆斯氏肿瘤(Wilms' tumor)、宫颈癌(cervical cancer)、睾丸肿瘤(testicular tumor)、肺癌(lung carcinoma)、小细胞肺癌(small cell lung carcinoma)、膀胱癌(bladder carcinoma)、上皮癌(epithelial carcinoma)、神经胶质瘤(glioma)、星形细胞瘤(astrocytoma)、髓母细胞瘤(medulloblastoma)、颅咽管瘤(craniopharyngioma)、室管膜瘤(ependymoma)、松果体瘤(pinealoma)、成血管细胞瘤(hemangioblastoma)、听神经瘤(acoustic neuroma)、少突神经胶质瘤(oligodendroglioma)、脑脊膜瘤(meningioma)、黑色素瘤(melanoma)、神经母细胞瘤(neuroblastoma)、视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)、白血病(leukemia)、淋巴瘤(lymphoma)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、骨髓/脊髓发育不良疾病(myelodysplastic disease)、重链病(heavy chain disease)、神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor)、和施旺细胞瘤(Schwannoma)。

[0066] 在所述MDCMC是骨密度病症的情况中,它可以是骨质疏松(osteoporosis)、骨质减少(osteopenia)、骨硬化症(osteopetrosis)、特发性低促性腺素性腺功能减退症(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)、神经性厌食(anorexia nervosa)、不愈合性骨折(non-healing fracture)、绝经后骨质疏松(post-menopausal osteoporosis)、维生素D缺乏或过量(Vitamin D deficiency or excess)、原发性或继发性甲状旁腺功能亢进(primary or secondary hyperparathyroidism)、甲状腺疾病(thyroid disease)、或二膦酸盐毒性(bisphosphonate toxicity)。

[0067] 在所述MDCMC是急性感染的情况中,它可以是:真菌病症,包括念珠菌病(Candidiasis)、念珠菌血症(Candidemia)、或曲霉病(Aspergillosis);细菌病症,包括葡萄球菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、链球菌皮肤和口咽疾患,或革兰氏阴性败血症;分支杆菌感染,包括结核病(tuberculosis);病毒感染,包括单核细胞增多症(mononucleosis)、呼吸道合胞体病毒感染、或带状疱疹感染;寄生虫感染包括疟疾(malaria)、血吸虫病(schistosomiasis)、或锥虫病(trypanosomiasis)。

[0068] 在所述MDCMC是慢性感染的情况中,它可以是甲真菌病(onchyomycosis, onychomycosis);细菌病症,包括幽门螺杆菌(Helicobacter pylori);分支杆菌感染,包括结核病;病毒感染,包括埃巴病毒感染、人乳头瘤病毒感染、或单纯疱疹感染;或寄生虫感染,包括疟疾或血吸虫病。

[0069] 在第十四个实施方案中,本发明涉及一种组合物,其含有或者是可植入的或可附着的医学装置和与其结合的Fc试剂。

[0070] 在第十五个实施方案中,本发明涉及一种试剂盒,其含有可植入的或可附着的医学装置和Fc试剂。在这两个实施方案中,所述可植入的或可附着的医学装置和所述Fc试剂可以是那些在本文中所叙述的之任一种。试剂盒可以进一步含有合适的容器。

[0071] 本发明的别的优点和特征从以下的详述、图和实施例(它们例示本发明的优选的实施方案)看会是显而易见的。

[0072] 上述内容已经相当广泛地概述了本发明的特征和技术优点,以便可以更好地理解本发明随后的详述。下文会描述本发明的别的特征和优点,它们形成本发明的权利要求的主题。本领域技术人员应当了解的是,可以容易地利用所公开的概念和具体的实施方案作为基础来改良或设计用于实施本发明相同目的的其他结构。本领域技术人员还应当认识的是,此类等同的构建体不背离如所附权利要求书中所提出的本发明的精神和范围。在结合附图考虑时会更好地从以下描述理解被认为是本发明特征性的新特性(其构造和操作方法二者)以及其它的目的和优点。然而,要明确理解的是,仅出于例示和描述的目的而提供每幅图,并且不意图解释为本发明的限制。

[0073] 附图简述

[0074] 图1A以示意图形式显示了一种来自IgG1的天然Fc片段单体结构,其中铰链域连接CH2域连接CH3域;图1B显示了自两个联合的Fc片段单体形成的自聚集的、天然IgG1 Fc片段。

[0075] 图1C以示意图形式显示了一种来自IgG3的天然Fc片段单体结构,其中铰链域连接CH2域连接CH3域;图1D显示了自两个联合的Fc片段单体形成的自聚集的、天然IgG3 Fc片段。

[0076] 图2A和图2B显示了图1B中所显示的天然Fc片段结构的更高阶聚集物。Fc片段可以天然多聚化成二聚物的二聚物(即四聚物)或甚至更高阶多聚体聚集物。

[0077] 图3A显示了具有与Fc片段在Fc片段的铰链处连接的天然Fab片段的天然IgG1抗体的示意图;图3B显示了类似的IgG3结构。

[0078] 图4A显示了一种Stradomer单体,其由两个IgG1 Fc域单体串联构成;图4B显示了一种备选的Stradomer单体结构,其具有串联连接的IgG1 Fc-IgG3 Fc-IgE Fc。

[0079] 图5A和图5B显示了图4A和图4B的Stradomer单体由于构件Fc域单体的固有能力而自二聚化成串联Stradomer。

[0080] 图6A显示了含有IgG1 Fc-IgG1(铰链-CH2)的Stradomer单体;图6B显示了含有IgG1(铰链-CH2)-IgG3(铰链-CH2)-IgE(铰链-CH2)衍生序列的Stradomer。

[0081] 图7A和图7B显示了图6A和图6B的Stradomer单体由于构件Fc域的固有能力而自二聚化成串联Stradomer。

[0082] 图7C显示了含有IgE(铰链)-IgG1 Fc-IgG1(铰链-CH2)-IgE(CH3)的串联Stradomer。图7D显示了含有IgG3 Fc-IgG1 Fc的串联Stradomer。

[0083] 图8A显示了含有Fab及串联Stradomer结构的Stradobody构建体,其中每个Stradomer单体含有两个IgG1 CH2-CH3衍生的Fc域单体;图8B显示了如8A中的Stradobody构建体,但是其中Stradomer结构含有IgG1 Fc连接IgG3 Fc连接IgE Fc。

[0084] 图9A显示了IgG1 Fc-IgG1(铰链-CH2)Stradobody;图9B显示了IgG1(铰链-CH2)-IgG3(铰链-CH2)-IgE(铰链-CH2)3-Stradobody。

[0085] 图10A显示了IgG1(铰链-CH2)-IgG3 CH3-IgM CH4 Stradomer单体和J链蛋白;图10B显示了一种核心Stradomer,其基于图10A的Stradomer通过经IgM CH4域对J链的联合形成的五聚物。

[0086] 图10C显示了IgG1 Fc-IgG1 Fc-IgM CH4 Stradomer单体和J链蛋白;图10D显示了一种核心Stradomer,其基于图10C的Stradomer通过经IgM CH4域对J链的联合形成的五聚物。

[0087] 图11A显示了IgG1 Fc-IgG1 (铰链-CH2) Stradomer单体。图11B展示了图11A中的Stradomer单体如何能自二聚化以形成串联Stradomer。图11C展示了图11A中的相同Stradomer单体如何能使单体Fc域与另一个Stradomer单体上的相同或相似Fc域单体排列,但是不像自二聚物那样,由此形成由与自二聚物相同的Stradomer单体构成但具有拉链效应结构的Stradomer。

[0088] 图12A显示了IgG3 Fc-IgG1 Fc Stradomer单体。图12B显示了添加第二个IgG3 Fc接着进行自二聚化能形成分支结构化IgG3 Fc-IgG1 Fc-IgG3 Fc Stradomer。

[0089] 图13A显示了IgE CH2-IgG1 Fc-IgG1 (铰链-CH2)-IgE CH4 Stradomer单体。图13B显示了图13A单体的自二聚物,并突出显示了所形成的两个Fc γ R结合位点。

[0090] 图14A显示了由通过接头连接的两个IgG1 Fc域构成的Stradomer。图14B显示了由通过接头连接的两个串联Stradomer (具体地,在每种情况中是2 (IgG1 Fc) Stradomer) 构成的Stradomer。

[0091] 图15中的A显示了人IgG1 Fc片段的核酸 (SEQ ID NO:1) 和氨基酸 (SEQ ID NO:2) 序列。图15中的B显示了人IgG2 Fc片段的核酸 (SEQ ID NO:3) 和氨基酸 (SEQ ID NO:4) 序列。图15中的C显示了人IgG3 Fc片段的核酸 (SEQ ID NO:5) 和氨基酸 (SEQ ID NO:6) 序列。图15中的D显示了人IgG4 Fc片段的核酸 (SEQ ID NO:7) 和氨基酸 (SEQ ID NO:8) 序列。

[0092] 图16显示了包含 {IgK信号序列-IgG1 Fc片段-IgG1 Fc片段} 的构建体的核酸 (SEQ ID NO:17) 和氨基酸 (SEQ ID NO:18) 序列。IgK信号的氨基酸序列以粗体显示。第一个IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有单下划线。第二个IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有双下划线。标有星号的丝氨酸和赖氨酸是那些可以进行突变以改变Fc γ 受体结合的氨基酸。

[0093] 图17显示了包含 {限制酶位点-IgK信号序列-限制酶位点-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签 (V5和His)-终止} 的构建体的核酸 (SEQ ID NO:19) 和氨基酸 (SEQ ID NO:20) 序列。IgK信号的氨基酸序列以粗体显示。IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有单下划线。V5标签的氨基酸序列标有标有虚线的下划线。His标签的氨基酸序列标有下划线且以粗体显示。

[0094] 图18显示了包含 {限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-XbaI位点-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-终止} 的构建体的核酸 (SEQ ID NO:21) 和氨基酸 (SEQ ID NO:22) 序列。IgK信号的氨基酸序列以粗体显示。第一个IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有单下划线。第二个IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有双下划线。

[0095] 图19显示了包含 {限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-XbaI位点-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签 (V5和His)-终止} 的构建体的核酸 (SEQ ID NO:23) 和氨基酸 (SEQ ID NO:24) 序列。IgK信号的氨基酸序列以粗体显示。第一个IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有单下划线。第二个IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有双下划线。V5标签的氨基酸序列标有虚线的下划线。His标签的氨基酸序列标有下划线且以粗体显示。

[0096] 图20中的A显示了FcR γ IIIa的N端信号序列的核酸 (SEQ ID NO:31) 和氨基酸 (SEQ ID NO:32) 序列,其中苯丙氨酸 (F) 多态性以粗体显示且标有下划线。可变的核酸也以粗体

显示且标有下划线。图20中的B显示了FcR γ IIIa的N端信号序列的核酸 (SEQ ID NO:33) 和氨基酸 (SEQ ID NO:34) 序列,其中缬氨酸 (V) 多态性以粗体显示且标有下划线。可变的核酸也以粗体显示且标有下划线。两种构建体都含有供纯化用的C-端六His标签。

[0097] 图21显示了包含 {限制酶位点-IgK信号EcoRV位点-IgG3 (铰链-CH2-CH3)-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签 (V5和His)-终止} 的构建体的核酸 (SEQ ID NO:25) 和氨基酸 (SEQ ID NO:26) 序列。IgK信号的氨基酸序列以粗体显示。IgG3 Fc片段的氨基酸序列标有单下划线。IgG1 Fc片段的氨基酸序列标有双下划线。V5标签的氨基酸序列标有虚线的下划线。His标签的氨基酸序列标有下划线且以粗体显示。

[0098] 图22显示了包含 {限制酶位点-IgK信号-EcoRV位点-IgE (CH2)-IgG1 (铰链-CH2-CH3)-IgG1 (铰链-CH2)-IgE (CH4)-终止} 的构建体的核酸 (SEQ ID NO:27) 和氨基酸 (SEQ ID NO:28) 序列。IgK信号的氨基酸序列以粗体显示。IgE (CH2) 域的氨基酸序列标有单下划线。IgG1 (铰链-CH2-CH3) 域的氨基酸序列标有双下划线。IgG1 (铰链-CH2) 域的氨基酸序列标有虚线的下划线。IgE (CH4) 域的氨基酸序列标有波形线的下划线。

[0099] 图23中的A显示了Fc片段,并展示了此类Fc片段由两个Fc片段单体构成,并进一步包含Fc域 (虚线圆圈) 和Fc部分域 (铰链、CH2和CH3,如标示的)。图23中的B显示了串联Stradomer的组成,其由通过Stradomer单体间连接相连接的两个Stradomer单体构成。串联Stradomer包含至少两个Fc域 (如虚线圆圈所标示的),并且任选地,可以包含域连接区。图23中的C显示了核心Stradomer的组成,其包含核心模块,各含有至少一个Fc域的核心Stradomer单元与该核心模块结合。核心Stradomer单元可以是Fc片段、串联Stradomer或簇Stradomer单元。图23中的D显示了簇Stradomer的组成,其包含多聚化的簇Stradomer单元,它们各具有多聚化区和含有至少一个Fc域的区域。簇Stradomer单元可以是Fc片段或串联Stradomer。多聚化区一旦进行多聚化便形成簇Stradomer的头部。簇Stradomer的腿部是由簇Stradomer单元中在空间上比簇Stradomer的多聚化头部受约束少的Fc域区域形成的。

[0100] 图24显示了表3中所列出的Stradomer的氨基酸序列。

[0101] 图25显示了人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的Fc部分域单体 (铰链、CH2和CH3) 的氨基酸序列 (Kabat, EA, Wu, TT, Perry, HM, Gottesman, KS和Foeller, C. 1991. Sequences of proteins of immunological interest 第5版US Public Health Services, NIH, Bethesda)。

[0102] 发明详述

[0103] 用于理性分子设计本文中所描述的hIVIG替换化合物的办法包括免疫学活性生物模拟物的重组和/或生化创建。在优选的方法中,体外筛选这些替换化合物以评估每种替换化合物在结合Fc γ 受体和调控免疫功能方面的效率。选择特定的替换化合物以进行进一步的体内证实和剂量/施用优化。替换化合物具有用于治疗例如自身免疫性疾病、炎性疾病、骨质疏松、和癌症的效用。下文详细描述了每个方面以及具体的例示性实施方案。

[0104] 如本文中所使用的,在与权利要求书和/或说明书中的术语“包含”结合使用时使用单词“一个”或“一种”可以指“一个/种”,但是它也与“一个/种或多个/种”、“至少一个/种”、和“一个/种或超过一个/种”的意义一致。

[0105] 如本文中所使用的,术语“生物模拟物”、“生物模拟物分子”、“生物模拟物化合物”及相关术语指模拟另一种化合物 (诸如合并的hIVIG、单克隆抗体或抗体的Fc片段) 之功能

的人造化合物。“生物学活性”生物模拟物指拥有与其天然存在的对应物相同或基本上类似的生物学活性的化合物。“免疫学活性”生物模拟物指展现出与天然存在的免疫学活性分子诸如抗体、细胞因子、白介素及本领域中已知的其它免疫学分子相同或基本上类似的免疫学活性的生物模拟物。在优选的实施方案中，本发明的生物模拟物指Stradomer和Stradobody，如本文中定义的。

[0106] 本发明的免疫学活性生物模拟物被设计成拥有IgG Fc域的一种或多种免疫调控活性，而且至少具有(i)能够结合Fc γ R(包括Fc γ RI、Fc γ RII、Fc γ RIII和Fc γ RIV)的第一Fc域，和(ii)能够结合Fc γ R(包括Fc γ RI、Fc γ RII、Fc γ RIII和Fc γ RIV)的第二Fc域。

[0107] 以下段落定义本发明的生物模拟物的建筑块(在结构和功能两方面)，然后定义生物模拟物自身。然而，首先有帮助的是注意到，如上文所指明的，本发明的生物模拟物之每一种具有至少两个Fc域。在最低限度上，Fc域是包含两条进行联合以形成功能性Fc γ 受体结合位点的肽链或臂(单体)的二聚体多肽(或较大多肽的二聚体区)。因此，一般而言，本文中所讨论的各片段和域的功能性形式以二聚体(或多聚体)形式存在。本文中所讨论的各片段和域的单体是必须与第二条链或臂联合以形成功能性二聚体结构的单链或臂。

[0108] Fc片段

[0109] “Fc片段”指如下的本领域术语，其用于描述常规地在免疫球蛋白的羧基端找到的蛋白质区或蛋白质折叠结构(参见图3A-3B)。可以经由使用木瓜蛋白酶消化来将Fc片段与单克隆抗体的Fab片段分离，所述木瓜蛋白酶消化是不完全且未完成的方法(参见Mihaesco C和Seligmann M. Papain Digestion Fragments Of Human IgM Globulins. *Journal of Experimental Medicine*, 第127卷, 431-453 (1968))。Fc片段连同Fab片段(含有抗体结合域)构成全抗体(这里指完整抗体)。Fc片段由抗体重链的羧基端部分构成。Fc片段中的每条链的长度在约220-265个氨基酸之间，并且这些链通常是经由二硫键相连接的。Fc片段通常含有一个或多个独立的结构折叠或功能性亚域。具体地，Fc片段包含Fc域，其在本文中定义为能结合Fc γ 受体的最低限度结构(参见例如图1B和图1D)。分离的Fc片段由二聚化的两个Fc片段单体(例如抗体重链的两个羧基端部分；本文中进一步定义的)构成。在两个Fc片段单体联合时，所得的Fc片段具有Fc γ 受体结合活性。

[0110] Fc部分片段

[0111] “Fc部分片段”指包含小于抗体整个Fc片段，但保留足以具有与Fc片段相同活性(包括Fc γ 受体结合活性)的结构的域。因此，Fc部分片段可以缺乏部分或整个铰链区、部分或整个CH2域、部分或整个CH3域、和/或部分或整个CH4域，这取决于衍生该Fc部分域的抗体的同种型。Fc部分片段的例子包括如下分子，其包含IgG3的上部、核心和下部铰链区加上CH2域(Tan, LK, Shopes, RJ, Oi, VT和Morrison, SL, Influence of the hinge region on complement activation, C1q binding, and segmental flexibility in chimeric human immunoglobulins, *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990 January; 87(1):162-166)。如此，在此例子中，Fc部分片段缺乏IgG3 Fc片段中存在的CH3域。Fc部分片段由两个Fc部分片段单体构成。如本文中进一步定义的，在两个此类Fc部分片段单体联合时，所得的Fc部分片段具有Fc γ 受体结合活性。

[0112] Fc域

[0113] 如本文中使用的，“Fc域”描述能结合Fc γ 受体或能被Fc γ 受体结合的最低限度

区域(在较大多肽的语境中)或最小的蛋白质折叠结构(在分离的蛋白质的语境中)。在Fc片段和Fc部分片段两者中,Fc域指容许所述分子与Fc γ 受体结合的最低限度结合区。虽然可以将Fc域限于被Fc γ 受体结合的离散多肽,但是也会清楚的是,Fc域可以是部分或整个Fc片段以及部分或整个Fc部分片段。在术语“Fc域”在本发明中使用时,它会被技术人员承认为超过一个Fc域的意义。Fc域由两个Fc域单体构成。如本文中进一步定义的,在两个此类Fc域单体联合时,所得的Fc域具有Fc γ 受体结合活性。如此,Fc域指在功能上能结合Fc γ 受体的二聚体结构。

[0114] Fc部分域

[0115] 如本文中所使用的,“Fc部分域”描述Fc域的一部分。Fc部分域包括不同免疫球蛋白类和亚类的各重链恒定区结构域(例如CH1、CH2、CH3和CH4域)和铰链区。如此,本发明的Fc部分域包括IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的CH1域,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的CH2域,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的CH3域,IgM和IgE的CH4域,和IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的铰链区。本发明的Fc部分域可以进一步包含超过一个这些域和铰链的组合。然而,本发明的各Fc部分域及其组合缺乏结合Fc γ R的能力。因此,Fc部分域及其组合包含小于Fc域。可以将Fc部分域连接在一起以形成具有Fc γ 受体结合活性的肽,如此形成Fc域。在本发明中,Fc部分域与Fc域一起作为建筑块使用以创建本发明的生物模拟物,如本文中所定义的。每个Fc部分域由两个Fc部分域单体构成。在两个此类Fc部分域单体联合时,形成Fc部分域。

[0116] 如上文所指明的,Fc片段、Fc部分片段、Fc域和Fc部分域之每一种是二聚体蛋白质或域。如此,这些分子之每一种由进行联合以形成二聚体蛋白质或域的两个单体构成。虽然上文讨论了二聚体形式的特征和活性,但以下讨论单体肽。

[0117] Fc片段单体

[0118] 如本文中所使用的,“Fc片段单体”指在与另一个Fc片段单体联合时构成Fc片段的单链蛋白质。如此,Fc片段单体指抗体重链之一中构成全抗体之Fc片段的羧基端部分(例如,重链中包括IgG的铰链区、CH2域和CH3域的部分)(参见图1A和图1C)。在一个实施方案中,Fc片段单体在最低限度上包含铰链区的一条链(铰链单体)、CH2域的一条链(CH2域单体)和CH3域的一条链(CH3域单体),它们被连续连接以形成肽。在另一个实施方案中,Fc片段单体至少包含铰链区的一条链、CH2域的一条链、CH3域的一条链、和CH4域的一条链(CH4域单体),它们被连续连接以形成肽。

[0119] Fc域单体

[0120] 如本文中所使用的,“Fc域单体”描述在与另一个Fc域单体联合时构成能结合Fc γ 受体的Fc域的单链蛋白质。两个Fc域单体的联合创建一个Fc域。单独的Fc域单体(仅包含Fc域的一侧)不能结合Fc γ 受体。

[0121] Fc部分域单体

[0122] 如本文中所使用的,“Fc部分域单体”描述在与另一个Fc部分域单体联合时构成Fc部分域的单链蛋白质。图25中显示了IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的Fc部分域铰链、CH2和CH3单体的氨基酸序列。两个Fc部分域单体的联合创建一个Fc部分域。

[0123] Stradomer

[0124] 在具体的实施方案中,本发明的生物模拟物包括Stradomer。Stradomer是能够结

合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物化合物(参见例如图13B)。在一个优选的实施方案中,使用本发明的Stradomer来结合效应细胞诸如NK细胞和未成熟的树突细胞及其它单核细胞衍生细胞上的Fc γ 受体。在一个实施方案中,Fc γ 受体是低亲和力Fc γ 受体。Stradomer可以具有4种不同物理构象:串联、簇、核心或Fc片段,在以下段落中讨论其中每一种。会明显的是,在多种Stradomer构象的构建中使用上文所讨论的Fc片段、Fc部分片段、Fc域和Fc部分域。此外,首先生成,然后自我联合以形成二聚体结构(其是本发明的Stradomer)的正是各Fc域单体和Fc部分域单体(也在上文讨论的)。

[0125] 串联Stradomer

[0126] “串联Stradomer”指由两个在联合时形成两个或更多个Fc域的线性Stradomer单体构成的二聚体多肽。Stradomer的Fc域仅在两条肽链(Stradomer单体)联合时才是功能性的(即,在单体状态中是非功能性的)。如此,串联Stradomer指能够结合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物化合物。在不同实施方案中,串联Stradomer可以具有2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或更多个Fc域,以及Fc部分域。串联Stradomer内的Fc域(和Fc部分域)可以通过域连接相连,如本文中进一步定义的。

[0127] 如本文中所使用的,“Stradomer二聚物”指特定形式的Stradomer,其仅由两个Stradomer构成。在一个实施方案中,Stradomer二聚物是通过相关Stradomer单体的自我聚集形成的分子。在另一个实施方案中,Stradomer二聚物中的Stradomer单体经由Stradomer单体间连接在物理上相连接,如本文中定义的。“多聚体Stradomer”由3个或更多个Stradomer构成,其通过Stradomer单体的自我聚集,或经由Stradomer单体间连接形成,如本文中所定义的。

[0128] Stradomer单体

[0129] 如本文中所使用的,术语“Stradomer单体”指在至少与第二Stradomer单体联合时形成包含至少两个Fc域的多肽的单一、连续肽分子(参见例如图6A-6B,图12A)。虽然在优选的实施方案中,串联Stradomer由两个联合的Stradomer单体构成(参见例如图5A、图5B、图7A、图7B、图7C、图7D),串联Stradomer也可以含有3个(参见图11C)或更多个Stradomer单体。可以通过Stradomer单体间连接来使Stradomer单体联合以形成Stradomer,或者它们可以经由自我聚集而形成Stradomer。

[0130] Stradomer单体可以具有如下氨基酸序列,其在与另一个Stradomer单体联合以形成Stradomer时会形成1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或更多个Fc域。Stradomer单体可以进一步具有如下氨基酸序列,其在与另一个Stradomer单体联合以形成Stradomer时会形成1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或更多个Fc部分域。

[0131] 可以仅从Stradomer单体分子的连续区域的羧基端至氨基端排列在Stradomer的语境中会形成Fc域和Fc部分域的Stradomer单体区域(参见例如图4A-4B)。或者,可以经由本文中称作“域连接”的肽序列来连接Stradomer单体的连续区域。构成Stradomer单体的特定Fc域单体和Fc部分域单体的排列不是至关重要的。然而,该排列必须容许两个Stradomer单体联合后形成两个功能性Fc域。

[0132] 在本发明的Stradomer的一个实施方案中,生成如下Stradomer单体,其在该肽的N端含有强烈结合自身的Fc域单体或Fc部分域单体(诸如单个或两个末端IgE CH2域单体或

部分IgG3铰链域单体),以分别创建Fc域或Fc部分域。这些Stradomer单体之每一个具有Fc域单体和/或部分Fc域单体的必要互补物以在形成Stradomer后结合两个Fc γ 受体。源自于此类Stradomer单体联合的Stradomer是能够结合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物。在一个优选的实施方案中,N端Fc域或Fc部分域含有额外的糖基化位点,诸如在IgE CH2域上存在的。

[0133] 作为一个阐明性的例子,技术人员会理解的是,可以如下构建本发明的Stradomer分子,即制备编码Fc域单体和Fc部分域单体的各种组合(但是是会形成最少两个Fc域单体的组合)的多核苷酸分子。可以将此类多核苷酸分子插入表达载体中,所述表达载体可以用于转化细菌群体。然后可以通过在合适的培养条件下培养经转化的细菌来生成Stradomer单体。然后Stradomer单体可以在Stradomer单体自我聚集后或者在使用Stradomer单体间连接进行Stradomer单体联合后形成功能性Stradomer。本发明包括经由具有相同氨基酸序列的Stradomer单体、具有基本上类似的氨基酸序列的Stradomer单体、或具有不相似的序列的Stradomer单体的联合形成的所有Stradomer。在后一种实施方案中,构成Stradomer的Stradomer单体的氨基酸序列仅需要具有使得能形成两个或更多个功能性Fc γ 受体结合位点的相似性。

[0134] 如上文所指明的,Fc域可以以其结合Fc γ 受体的能力在功能上限定。因此,基于构成Fc域的Fc部分域,具体的Fc域氨基酸序列会有变化。然而,在本发明的一个实施方案中,Fc域包含免疫球蛋白分子的铰链区和CH2域。在又一个实施方案中,Fc域包含免疫球蛋白分子的铰链区、CH2域和CH3域。在又一个实施方案中,Fc域包含免疫球蛋白分子的铰链区、CH2域、CH3域和CH4域。在又一个实施方案中,Fc域包含免疫球蛋白分子的铰链区、CH2域和CH4域。

[0135] 域连接

[0136] 如上文所指明的,“域连接”指构成本发明串联Stradomer或Stradobody之各Stradomer单体之每一个的Fc域单体和/或Fc部分域单体间的肽连接。域连接可以是1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或更多个氨基酸。域连接不在以其天然序列存在的Fc部分域单体间发生。即,在使用相连接的Fc域单体之天然连续部分(诸如IgG的铰链区、CH2域和CH3域)的情况中,这些Fc部分域单体包含连续序列,并且这些元件间不需要域连接。比较而言,例如,在以不是天然存在的方式连接两个或更多个Fc域单体或部分Fc域单体以形成各Stradomer单体时,可以使用域连接。一个例子会是两个铰链/CH2/CH3肽间的连接,创建包含铰链/CH2/CH3/L/铰链/CH2/CH3的Stradomer的各Stradomer单体,其中“L”指域连接(参见例如图4A,在那里所述域连接(未显示)在IgG1 CH3域和IgG1铰链间发生)。在所描述的各种情况中,域连接可以是重链的天然存在部分的域连接,其连接抗体Fc域单体中的铰链和CH域。或者,域连接可以是任何其它如下氨基酸序列,其提供各Stradomer单体的Fc域单体和部分Fc域单体间所需要的间隔和柔性,而且容许各Stradomer单体彼此配对以形成本发明的Stradomer。

[0137] 技术人员会理解的是,域连接的身份并不特别重要,只要其容许两个或更多个各Stradomer单体形成本发明的生物模拟物化合物,并且所得的化合物具有交联超过一个Fc γ R的能力。预想的是,每种免疫学活性生物模拟物化合物会优选在串联Stradomer或Stradobody的每个Stradomer单体中含有至少一个域连接,其会发挥将免疫学活性生物模

拟物的Fc域维持在受限的空间区域内的功能,而且其会促进Fc γ R活化活性,例如通过经由与免疫学活性生物模拟物内的Fc域的共结合聚集Fc γ R来实现。优选地,域连接会容许与IgG分子铰链域提供的构象可变性相同或更大程度的构象可变性。所有上文的连接是本文中公知的。

[0138] Stradomer单体间连接

[0139] 本发明的生物模拟物化合物中找到的区别的连接是“Stradomer单体间连接”,其在构成本发明Stradomer和Stradobody的两个或更多个各Stradomer单体间发生。域连接是用来将构成生物模拟物化合物之各Stradomer单体的Fc域单体和部分Fc域单体彼此连接的短氨基酸序列,而Stradomer单体间连接用来连接构成生物模拟物化合物的两个或更多个各Stradomer单体。Stradomer单体间连接可以是能够稳定联合各Stradomer单体的任何连接。在一些实施方案中,Stradomer单体间连接可以是Stradomer单体间的共价连接。或者,Stradomer单体之间的Stradomer单体间连接可以通过直接化学交联。在优选的实施方案中,Stradomer单体结构利用Fc域单体之间的天然自我聚集特性来创建自我聚集的Stradomer。在此类实施方案中,二硫键在各Stradomer单体间形成以形成Stradomer(参见例如图5A,在那里Stradomer单体间连接(未显示)用来连接Stradomer的两个Stradomer单体个体)。二硫键在构成生物模拟物分子的Fc域单体的半胱氨酸残基之间形成,其使用存在于天然Fc域单体序列中的半胱氨酸残基或通过定点诱变而掺入Fc域单体中的半胱氨酸残基来实现。还可以使用此类天然自我聚集特性来形成Stradomer多聚体中各Stradomer单体之间的Stradomer单体间连接。备选的实施方案包括Stradomer单体间连接,在那里二硫键在经由定点诱变而掺入构成各Stradomer单体的氨基酸序列中的半胱氨酸残基之间形成。

[0140] 如上文所讨论的,在一个优选的实施方案中,形成Stradomer的Stradomer单体间连接是源自于Stradomer单体自我聚集的连接。在一个实施方案中,构成Stradomer的两个Stradomer单体是相同的肽,使得构成Stradomer的两个各Stradomer单体序列相同。然而,技术人员会理解,其它实施方案包括其中各个Stradomer单体在氨基酸序列上彼此不同的Stradomer。

[0141] 两个Stradomer单体能通过例如平行排列以使得配对在Stradomer单体中的相同Fc部分域单体之间发生来形成Stradomer(参见例如图5A-5B)。然而,本发明还包括配对在不相同的Fc部分域单体间发生的实施方案,和配对在Stradomer单体中相同的Fc部分域单体间发生但两个Stradomer单体的排列有偏移的实施方案(参见图11C)。

[0142] 为了控制Stradomer单体的生成和自二聚化,可以使用“加帽区”。例如,Stradomer单体序列可以包含以下Fc部分域:IgE CH2/IgG1铰链/IgG1 CH2/IgG1 CH3/IgG1铰链/IgG1 CH2/IgE CH4(参见图13A),在那里IgE域充当帽以阻止“拉链效应”。拉链效应能在Stradomer单体(参见图11A)能自二聚化(参见图11B)或者能不像自二聚物那样但像平行交替的单体那样排列自身(参见图11C)时发生。本领域普通技术人员会理解的是,可以单独或组合使用多种Fc部分域,诸如任何免疫球蛋白的铰链或IgM或IgE的CH4域以在想要时指导Stradomer自二聚化和阻止拉链效应。其它非串联结构可以含有分支分子(参见图12B),即两个或更多个由接头(诸如简单的共价键、肽接头、或非肽接头)连接的平行排列的Stradomer(参见图14A和图14B)。

[0143] 核心Stradomer

[0144] “核心Stradomer”由与两个或更多个核心Stradomer单元结合的核心模块构成,其中每个核心Stradomer单元包含至少一个Fc域,由此创建能够结合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物化合物。Fc片段、Fc部分片段、串联Stradomer或簇Stradomer单元可以各自独立充当核心Stradomer中的一个或两个(若它们包含两个Fc域的话)核心Stradomer单元,因为这些分子之每一种含有至少一个Fc域。如此,核心Stradomer可以包含与至少一个串联Stradomer结合的核心模块。

[0145] 如本文中所使用的,核心Stradomer的核心模块是可以与核心Stradomer单元连接或共价结合的任何物理结构。可以充当核心模块的优选多肽包括匙孔虫戚血蓝蛋白、牛血清清蛋白和卵清蛋白。可以通过许多化学品使用公知的技术来实现此类核心模块和核心Stradomer单元(例如Fc片段、Fc部分片段、Fc域、串联Stradomer和簇Stradomer单元)之间的化学交联。通常适合于在交联中使用的例示性化学品包括戊二醛、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯(例如MBS、SMCC)、联苯胺、高碘酸酯、异硫氰酸酯;PEO(聚乙烯)/PEG(聚乙二醇)间隔物诸如双(NHS)PEO₅、DFDNB(1,5-二氟-2,4-二硝基苯);和胺反应性同双功能交联剂,包括醛活化的右旋糖酐、辛二酸双(磺基琥珀酰亚氨基)酯、双[2-(琥珀酰亚氨基氧羰氧)乙基]砒、二亚氨基己二酸二甲酯二盐酸盐(Dimethyl adipimidate • 2HCl)、二亚氨基庚二酸二甲酯二盐酸盐(Dimethyl pimelimidate • 2HCl)、二亚氨基辛二酸二甲酯二盐酸盐(Dimethyl Suberimidate • 2HCl)、戊二酸二琥珀酰亚氨基酯、二硫代双(琥珀酰亚氨基)丙酸酯、辛二酸二琥珀酰亚氨基酯、酒石酸二琥珀酰亚氨基酯、3,3'-二硫代双亚氨基丙酸二甲酯二盐酸盐、3,3'-二硫代双(磺基琥珀酰亚氨基丙酸酯)、乙二醇双[琥珀酰亚氨基琥珀酸酯]、乙二醇双[磺基琥珀酰亚氨基琥珀酸酯]、 β -[三(羟甲基)膦基]丙酸和氨基三乙酸三琥珀酰亚氨基酯。基于进行组合以形成免疫学活性生物模拟物的含有Fc域的多肽的序列和选定的具体核心模块,本领域技术人员会能够选择合适的交联化学品和条件。参见例如Wong, Shan S. Chemistry of protein conjugation and cross-linking. Boca Raton: CRC Press, c1991 (ISBN 0849358868)。

[0146] 在另一个优选的实施方案中,可以使用连接(J)链多肽作为核心模块。在使用J链作为核心模块时,可以使用半胱氨酸桥来连接各核心Stradomer单元以形成核心Stradomer(参见图10A-10D)。在核心Stradomer的一个实施方案中,含有末端IgM CH4域的串联Stradomer(充当核心Stradomer单元)与J链联合以形成核心Stradomer。包含IgM CH4域导致包含此Fc部分域及J链的Stradomer自我聚集以形成能够结合多个Fc γ 受体的生物模拟物。另一种例示性的核心Stradomer是包含Fc域(充当核心Stradomer单元)的核心Stradomer,其中所述Fc域具有结构IgG3铰链/IgG3 CH2/IgG3 CH3/IgM CH4。此分子的构件Fc域不能单独结合超过一个Fc γ 受体,但是整个结构在构件Fc域与J链联合时能结合5个Fc γ 受体。

[0147] 在另一个实施方案中,核心模块可以是非多肽实体。多种合适的组分可以在物理上与核心Stradomer单元联合以生成免疫学活性生物模拟物。可以使用无毒珠、超分支聚合物(hyperbranched polymer)和树状聚物(dendrimer)、纳米颗粒、和被FDA归为“通常认为安全”(Generally Regarded As Safe)的各种化合物(例如丙二醇、山梨糖醇、脂质体和硅酸钙)。参见例如Nanoparticulates as Drug Carriers, Vladimir P. Torchilin(编), Imperial College Press (2006年9月) ISBN:1860946305/ISBN-13:9781860946301。

[0148] 本发明优选的核心模块包括珠、清蛋白、脂质体、肽和聚乙二醇。

[0149] 簇Stradomer

[0150] “簇Stradomer”指具有有中心模块“头部”和两个或更多个“腿部”的章鱼样形式的生物模拟物,其中每个腿部包含一个或多个能够结合至少一个Fc γ 受体的Fc域,如此创建能够结合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物。每个簇Stradomer由超过一个二聚体蛋白质(每个称作“簇Stradomer单元”)构成。每个簇Stradomer单元由多聚化的区域和包含至少一个功能性Fc域的“腿部”区域构成。多聚化区一旦与另一个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化便创建簇Stradomer“头部”。腿部区域能够结合与每个腿部区域中存在有的Fc域一样多的Fc γ 受体。如此,簇Stradomer是能够结合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物化合物。

[0151] 多聚化区可以是引起二聚体蛋白质进一步多聚化的肽序列,或者多聚化区可以是增强二聚体蛋白质的多聚化的糖基化。肽多聚化区的例子包括IgG2铰链、IgE CH2域、异亮氨酸拉链、和锌指。糖基化对肽多聚化的影响在本领域中有充分的记载(例如Role of Carbohydrate in Multimeric Structure of Factor VIII/V on Willebrand Factor Protein.Harvey R.Gralnick,Sybil B.Williams和Margaret E.Rick.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,第80卷,第9期,[Part 1:Biological Sciences](1983年5月1日),第2771页-第2774页;Multimerization and collagen binding of vitronectin is modulated by its glycosylation.Kimie Asanuma,Fumio Arisaka和Haruko Ogawa.International Congress Series Volume 1223,2001年12月,第97页-第101页)。

[0152] 熟练技术人员会认可的是,簇Stradomer单元自身可以包含串联Stradomer(含有两个或更多个Fc域)及多聚化区。如此,簇Stradomer的“腿部”可以由本文中所讨论的任何类型的串联Stradomer和/或一个或多个IgG1 Fc片段和/或IgG3 Fc片段和/或单一Fc域构成。本领域熟练技术人员会认可的是,可以修饰此类生物模拟物中的IgG1 Fc片段和IgG3 Fc片段之每一个以包含来自任何免疫球蛋白的部分Fc片段。构成簇Stradomer单元(如上文所指明的,其以两个肽的二聚体联合形式存在)的单体是“簇Stradomer单元单体”。已经制备的例示性簇Stradomer是:IgE CH2/IgG1铰链/IgG1 CH2/IgG1 CH3,其簇Stradomer单元在多聚化前不会结合超过一个低亲和力Fc γ 受体。

[0153] 本领域熟练技术人员会认可的是,在使用串联Stradomer作为簇Stradomer的“腿部”时,每个“腿部”会能够结合超过一个Fc γ 受体(因为至少两个Fc域存在于串联Stradomer中),如此创建能够结合超过一个Fc γ 受体的生物模拟物。可以在包含腿部的个体簇Stradomer单元单体的末端放置Fc部分域、其它免疫球蛋白序列、和非免疫球蛋白序列以创建簇Stradomer,其中每个腿部具有优选的空间接近性以增加它们结合一个或超过一个Fc γ 受体的可用性。

[0154] 多聚化区可以是引起肽进行二聚化或多聚化的肽序列,并且包括IgG2铰链、IgE CH2域、异亮氨酸拉链和锌指。如本领域中知晓的是,人IgG2的铰链区能形成共价二聚物(Yoo,E.M.等.J.Immunol.170,3134-3138(2003);Salfeld Nature Biotech.25,1369-1372(2007))。IgG2的二聚物形成是潜在地经由IgG2铰链结构通过C-C键介导的(Yoo等2003),提示单独的铰链结构能介导二聚物形成。如此,具有IgG2铰链(如此充当簇Stradomer单元)的

串联Stradomer会形成可以包含两个串联Stradomer或者甚至三个串联Stradomer的簇Stradomer。

[0155] 人IgG2铰链单体的氨基酸序列如下:ERKCCVECP (SEQ ID NO:36)。铰链的核心结构是铰链单体的C-X-X-C部分。如此,本发明的Stradomer单体可以包含IgG2铰链单体的完整的12个氨基酸的序列,或4个氨基酸的核心,以及Fc域单体。虽然核心结构的X-X可以是任何氨基酸,但是在一个优选的实施方案中,X-X序列是V-E或P-P。熟练技术人员会理解的是,在核心四氨基酸结构外,IgG2铰链单体可以由铰链序列的任何部分构成,包括所有IgG2铰链序列和一些或所有IgG2 CH2和CH3域单体序列。可能的IgG2铰链-IgG1 Fc域串联Stradomer构建体的具体例子如下:

[0156] 表1

[0157]

N-端	H	CH2	CH3	H	CH2	CH3	H	CH2	CH3	C-端
	CXXC			1	1	1				
	CXXC			1	1	1	1	1	1	
	2	2	2	1	1	1				
	2	2	2	1	1	1	1	1	1	
	2			1	1	1				
	2			1	1	1	1	1	1	
	2x	2	2	1	1	1				
	2x	2	2	1	1	1	1	1	1	
	2x	2	2	1	1	1	1	1	1	IgE铰链
	2x			1	1	1				

[0158] 命名法:H=铰链,CH2=重链恒定域2,CH3=重链恒定域3,1=IgG1,2=IgG2,X=任何氨基酸;2x=按连续次序的两个铰链

[0159] 这些只是许多例子中的少数。例如,可以用IgG3 Fc域替换任何IgG1 Fc域。具有IgG2二聚化域的别的蛋白质包括IgG2-IgG1嵌合蛋白,其中添加包含IgM或IgE域单体序列的N端和/或C端序列。这些N端和C端序列可以是铰链区、恒定域,或两者。

[0160] 如上文所指明的,还可以使用亮氨酸和异亮氨酸拉链作为多聚化区。已知亮氨酸和异亮氨酸拉链(卷曲螺旋域)促进蛋白质二聚物、三聚物和四聚物的形成(Harbury等.Science 262:1401-1407(1993);O'Shea等.Science243:538(1989))。通过利用异亮氨酸拉链形成三聚物的天然趋势,可以使用包含异亮氨酸拉链的串联Stradomer来生成簇Stradomer。三个或更多个具有异亮氨酸拉链的串联Stradomer(作为簇Stradomer单元)的联合导致具有至少6个Fc γ 受体结合区的簇Stradomer的形成。

[0161] 虽然熟练技术人员会理解可以使用不同类型的亮氨酸和异亮氨酸拉链,但是在一个优选的实施方案中,使用来自GCN4转录调节物的异亮氨酸拉链,其是如所描述的那样修饰的(Morris等,Mol.Immunol.44:3112-3121(2007);Harbury等.Science 262:1401-1407

(1993)) :YTQKSLSL SPGKELLGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKLLIGERGHGGGSNSQVSHRYPRF QSIKVFTEYKKEKGFILTS (SEQ ID NO:37)。此异亮氨酸拉链序列仅是可以用于Fc域单体多聚化的数种有可能的序列之一。虽然可以使用SEQ ID NO:37中所显示的整个序列,但是加下划线的序列部分表示可以在本发明的簇Stradomer中使用的异亮氨酸拉链的核心序列。如此,本发明的Stradomer单体可以包含异亮氨酸拉链(ILZ)的整个88个氨基酸的序列,或28个氨基酸的核心,以及一个或多个Fc域单体。熟练技术人员还会理解的是,在核心28个氨基酸的结构外,异亮氨酸拉链可以由拉链的任何部分构成,如此可以由异亮氨酸拉链的超过28个氨基酸,但小于88个氨基酸构成。以下显示了可能的ILZ-IgG1 Fc域构建体的具体例子。

[0162] 表2

	<u>H</u>	<u>CH2</u>	<u>CH3</u>	<u>H</u>	<u>CH2</u>	<u>CH3</u>
	ILZ	1	1	1		
[0163]	ILZ	1	1	1	1	1
	ILZ	1	1	1	1	1
	ILZ	1	1	1	3	3

[0164] 命名法:H=铰链,CH2=重链恒定域2,CH3=重链恒定域3,1=IgG1,3=IgG3,ILZ=异亮氨酸拉链域

[0165] 这些只是许多例子中的少数。例如,可以用IgG3域替换任何IgG1域。具有ILZ域的别的蛋白质包括IgG1嵌合蛋白,其中添加来自其它Ig分子(像IgM或IgE)的N端和/或C端序列。这些N端和C端序列可以是铰链区、恒定域,或两者。

[0166] Fc片段Stradomer

[0167] “Fc片段Stradomer”由超过一个Fc片段构成。在可归因于Fc片段的翻译后修饰的某些情况下,Fc片段以足够的强度结合另一个Fc片段以容许形成结合超过一个Fc γ 受体的分子。容许此类结合的翻译后修饰包括糖基化和甲基化。生成重组Fc片段的细胞系的身份、和生成它们的条件决定Fc片段是否会形成Fc片段Stradomer。例如,FreestyleMax CHO瞬时转染细胞中所生成的重组Fc片段形成Western印迹上可见的多聚物,在等离振子共振结合测定法上依照二价拟合结合,而且表明树突细胞测定法中与IVIg相当的生物学活性。比较而言,稳定CHO细胞系中所生成的相同重组Fc片段在Western印迹上不形成Fc片段多聚物,在等离振子共振结合测定法上依照一价拟合结合,而且没有表明相当的生物学活性。如此,Fc片段Stradomer是能够结合两个或更多个Fc γ 受体的生物模拟物化合物。

[0168] 如也在本文中所使用的,术语“Fc二聚物”指Fc片段的二聚物(参见图2A),术语“Fc三聚物”指Fc片段的三聚物,而术语“Fc多聚物”指Fc片段的的多聚物(参见图2B)。

[0169] Stradobody

[0170] 本发明还包括Stradobody。如本文中所使用的,“Stradobody”指包含附着有一个或多个Fab域的两个或更多个Fc域(优选地,在Stradomer的语境中,包括串联Stradomer、核心Stradomer、簇Stradomer和Fc片段Stradomer)的分子(参见例如图8A-8B和9A-9B)。如此,依靠此类Fab域,Stradobody具有抗原结合能力,以及Stradomer Fc γ 受体结合活性两者。在一些实施方案中,Fc γ 受体结合活性可能是由于结合和交联Fc γ R的能力,其等于或大于

天然结构全抗体的Fc部分。优选地,Stradobody的Fab部分包含重链和轻链两者。可变重链和轻链可以独立来自任何相容的免疫球蛋白,诸如IgA1、IgA2、IgM、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4,并且可以来自相同或不同Ig同种型,但是优选来自相同Ig同种型。轻链 κ 或 λ 也可以来自不同Ig同种型。Stradobody (像Stradomer)能结合两个或更多个Fc γ R和调控免疫功能。

[0171] 在一个实施方案中,Stradomer可以具有与Stradomer的Fc铰链(H)域连接的免疫球蛋白Fab以生成Stradobody (例如图8A和图8B)。在另一个实施方案中,Stradobody可以由IgG1 Fc-IgG1 (铰链-CH2) 构成 (例如图9A)。在其它实施方案中,Stradobody可以由IgG1域和铰链、IgG3域和铰链及IgGE域和铰链构成 (例如图9B)。Fab包含重链和轻链两者,如在天然免疫球蛋白结构中找到 (图3A-3B)。

[0172] Stradobody会拥有Fab部分的抗原结合特性和上文所描述的Stradomer特性。此类组合会用来以如下速率结合、交联、和活化效应细胞上的Fc γ 受体,所述速率高于全抗体Fc主链,特别在低表位表达 (例如90%的如下乳腺癌患者,其肿瘤未被分类为her/2-neu高表达子) 的环境中所实现的,在较高百分比的患者中诱导ADCC。如上文所指明的,可以向Stradomer添加一个或多个抗原结合Fab片段以形成Stradobody。优选地,向Stradomer添加的多肽 (不同于本文中所描述的键) 不是整个或部分的非免疫球蛋白多肽。

[0173] Fab可以是嵌合结构,由人恒定区和非人可变区诸如来自小鼠、大鼠、家兔、猴、或山羊抗体的可变区构成。本领域普通技术人员会能够制备多种用于向Stradobody中掺入的Fab嵌合结构,其使用目前可获得和关于此类构建的科学文献中所描述的方法来实现。如此,“人源化”Stradobody可以与“人源化单克隆抗体”类似地设计。

[0174] 变体和同系物

[0175] 熟练技术人员会理解的是,可以将本发明的Stradomer和其它生物模拟物设计成包括特定的免疫球蛋白Fc域,诸如两个来自IgG1的Fc域 (即,IgG1铰链/IgG1 CH2/IgG1 CH3/IgG1铰链/IgG1 CH2/IgG1 CH3)。可以如下构建此类Stradomer,即首先制备编码两个IgG1 Fc域单体 (即IgG1铰链单体/IgG1 CH2单体/IgG1 CH3单体/IgG1铰链单体/IgG1 CH2单体/IgG1 CH3单体) 的多核苷酸,然后自此表达Stradomer单体。两个此类Stradomer单体联合后,会生成具有两个IgG1 Fc域的串联Stradomer。

[0176] 还可以基于构成Fc域的特定免疫球蛋白Fc部分域的身份来设计本发明的Stradomer和其它生物模拟物。例如,可以生成具有两个Fc域的串联Stradomer,其中第一Fc域包含IgG1铰链/IgG3 CH2/IgG1 CH3,而第二Fc域包含IgG3铰链/IgG1 CH2/IgG3 CH3。

[0177] 理解的是,本文中所公开的Stradomer和其它生物模拟物分子可以衍生自多种物种之任一种。确实,在本发明的任何一种生物模拟物分子中Fc域或Fc部分域可以衍生自来自超过一种 (例如来自2种、3种、4种、5种、或更多种) 物种的免疫球蛋白。然而,更通常地,它们会衍生自单一物种。另外,会领会的是,可以将本文中所公开的方法之任一种 (例如治疗方法) 应用至任何物种。一般而言,对感兴趣的物种应用的生物模拟物的构件会均衍生自那种物种。然而,也可以使用如下生物模拟物,其中所有构件均是不同物种的或者来自超过一种物种 (包括或者不包括对其应用相关方法的物种)。

[0178] 可以根据免疫球蛋白亚类,以及衍生它们的生物体两者独立选择构成本发明Stradomer和其它生物模拟物之Fc域和Fc部分域的特定CH1、CH2、CH3和CH4域及铰链区。因

而,本文中所公开的Stradomer和其它生物模拟物可以包含如下的Fc域和部分Fc域,它们独立来自多种免疫球蛋白类型,诸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgE、和IgM。类似地,每个Fc域和部分Fc域可以衍生自多种物种,优选哺乳动物物种,包括非人灵长类(例如猴、狒狒、和黑猩猩)、人、鼠、家鼠、牛、马、猫、犬、猪、家兔、山羊、鹿、绵羊、雪貂(ferret)、沙鼠、豚鼠、仓鼠、蝙蝠、鸟类(例如鸡、火鸡、和鸭)、鱼和爬行动物以生成物种特异性的或嵌合的Stradomer分子。

[0179] 各Fc域和部分Fc域还可以是人源化的。本领域技术人员会了解的是,不同Fc域和部分Fc域会提供不同类型的功能性。例如,Fc γ R特异性结合IgG免疫球蛋白,而非其它类的免疫球蛋白。如此,想要设计具有多种Fc γ 受体结合能力的Stradomer的本领域技术人员会设计如下StradomerFc域,其至少掺入已充分表征的、IgG的Fc γ 受体结合序列,包括那些在IgG铰链区和IgG CH2和CH3域中的。本领域普通技术人员还会理解的是,多种有害后果可以与特定Ig域的使用有关,诸如与IgA输注有关的过敏性。一般而言,本文中所公开的生物模拟物应当设计成避免此类效应,虽然在特定的情况中,此类效应可能是想要的。

[0180] 本发明还包括如下Stradomer,其包含具有与Fc域或Fc部分域的天然存在的氨基酸序列不同的氨基酸的Fc域和Fc部分域。本发明的生物模拟物化合物中包含的优选Fc域具有对全Fc γ 受体或Fc γ R的可溶性胞外域部分的可测量的特异性结合亲和力。许多Fc域和Fc域单体的一级氨基酸序列和X射线晶体学结构是本领域中可获得的。参见例如Woof JM, Burton DR. Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. Nat Rev Immunol. 2004年2月;4(2):89-99。具有Fc γ 受体结合能力的代表性Fc域包括来自人免疫球蛋白G同种型1-4(hIgG1-4)的Fc域(分别是SEQ ID NO:1、3、5和7;还可参见图15中的A-D)。(参见Robert L. Shields等High Resolution Mapping of the Binding Site on Human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and Design of IgG1 Variants with Improved Binding to the Fc γ R. J. Biol. Chem., 2001年2月;276:6591-6604的图2)。这些天然序列已经经受广泛的结构-功能分析,包括功能序列的定点诱变作图¹⁴。基于这些在先结构-功能研究和可获得的晶体学数据,本领域技术人员可以设计功能性Fc域序列变体(例如SEQ ID NO:1、3、5和7的),而保留Fc域的Fc γ 受体结合能力。

[0181] 氨基酸变化可以遍及整个Fc域的序列找到,或者分离至构成Fc域的特定Fc部分域。在本发明的Stradomer和其它生物模拟物中使用的功能性Fc域变体会具有与天然Fc域至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。类似地,在本发明的Stradomer和其它生物模拟物中使用的功能性Fc部分域变体会具有与天然Fc部分域至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0182] 熟练技术人员会领会的是,本发明进一步包括功能性Fc域单体变体在构建本发明的Fc片段单体、Fc部分片段单体、Stradomer单体和其它单体中的使用。功能性Fc域单体变体会具有与天然Fc域单体序列的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0183] 类似地,本发明还包括功能性Fc部分域单体变体在构建本发明的Fc片段单体、Fc部分片段单体、Fc域单体、Stradomer单体和其它单体中的使用。功能性Fc部分域单体变体会具有与天然Fc部分域单体序列的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0184] 氨基酸变化可以降低、提高、或留下未改变的Stradomer对Fc γ 受体的结合亲和力。优选地,此类氨基酸变化会是保守的氨基酸替代,然而,此类变化包括删除、添加和其它替代。典型地,保守的氨基酸替代包括下组内的变化:甘氨酸和丙氨酸;缬氨酸、异亮氨酸、和亮氨酸;天冬氨酸和谷氨酸;天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸和苏氨酸;赖氨酸、组氨酸和精氨酸;及苯丙氨酸和酪氨酸。

[0185] 如本文中所使用的,术语“功能性变体”指按照同源性与参照序列相关的如下序列,其能够介导与参照序列相同的生物学效应(在多肽时),或者其编码能够介导与参照序列编码的多肽相同的生物学效应的多肽(在多核苷酸时)。例如,本文中所描述的任何生物模拟物的功能性变体会具有规定的同源性或同一性,而且会能够免疫调控DC。功能性序列变体包括多核苷酸和多肽两者。一般而言,使用BLAST 2.0(基本局部比对搜索工具,Basic Local Alignment Search Tool)来评估序列同一性,其以如下缺省参数运转:滤器一开启,评分矩阵—BLOSUM62,词大小(Word Size)—3,E值—10,缺口代价(Gap Costs)—11,1和比对—50。

[0186] 从上文看,会领会的是,本发明的Stradomer包括如下Stradomer,其具有:(a)仅是天然存在的Fc域;(b)天然存在的Fc域和具有改变的氨基酸序列的Fc域的混合物;和(c)仅是具有改变的氨基酸序列的Fc域。所有的要求是,含有改变的氨基酸序列的Stradomer具有包含具有天然存在的序列的Fc域的相应Stradomer结合两个或更多个Fc γ 受体的能力的至少25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或100%或甚至更多。

[0187] 可以经由遗传工程在序列方面改变存在于本发明的Stradomer和Stradobody中的上述Fc γ 受体结合位点以可预测地衍生具有相对于天然序列的改变的结合能力和亲和力的结合位点。例如,可以改变特定的残基,其降低生物模拟物化合物对Fc γ RII的Fc域结合,而提高对Fc γ RIIIa的结合。对hIgG Fc γ 受体结合序列的基于广泛诱变的结构-功能分析的例子是Robert L.Shields等High Resolution Mapping of the Binding Site on Human IgG1 for Fc γ RI,Fc γ RII,Fc γ RIII,and FcRn and Design of IgG1 Variants with Improved Binding to the Fc γ R.J.Biol.Chem.,Feb 2001;276:6591-6604。已经对鼠IgG Fc(mIgG Fc)实施了类似的研究。基于物种间天然IgG Fc域的结构和一级序列同源性,本领域技术人员可以将hIgG Fc和mIgG Fc的广泛结构-功能知识转变成对本发明的生物模拟物化合物中的所有天然Fc γ 受体结合位点序列的理性诱变以设计具有特定Fc γ 受体特异性和结合亲和力的结合位点。

[0188] 在天然Fc域的氨基酸序列组成外,已知Fc域的碳水化合物含量对Fc域结构和与Fc γ R的结合相互作用发挥重要的作用。参见例如Robert L.Shields,等.Lack of Fucose on Human IgG1 N-Linked Oligosaccharide Improves Binding to Human Fc RIII and Antibody-dependent Cellular Toxicity.J.Biol.Chem.,Jul2002;277:26733-26740 (doi:10.1074/jbc.M202069200);Ann Wright和Sherie L.Morrison.Effect of C2-Associated Carbohydrate Structure on Ig Effector Function:Studies with Chimeric Mouse-Human IgG1 Antibodies in Glycosylation Mutants of Chinese Hamster Ovary Cells.J.Immunol.,1998年4月;160:3393-3402。可以使用例如特定的蛋白质表达系统(包括特定的细胞系或体外酶促修饰)来控制碳水化合物含量。如此,本发明包

括包含具有自其获得各域的全抗体的天然碳水化合物含量的Fc域的Stradomer和Stradobody,以及那些具有改变的碳水化合物含量的生物模拟物化合物。

[0189] 向Fc部分域的多肽链添加多聚化区、或糖基化变化可以产生Fc域的构象变化,容许Fc域对Fc γ 受体的结合增强。如此,表面上对多肽的次要改变也可能创建能够结合多个Fc γ 受体的Stradomer。

[0190] 部分域和部分片段

[0191] 熟练技术人员会进一步认可的是,本发明的实施方案中所使用的Fc域和Fc部分域不需要是全长型式。即,本发明包括自构成本发明的Stradomer和其它生物模拟物的特定Fc域单体和Fc部分域单体的氨基端、羧基端或中部缺少氨基酸的Fc域单体和Fc部分域单体的使用。

[0192] 例如,人IgG免疫球蛋白上的Fc γ 受体结合位点已经有描述(例如Radaev, S., Sun, P., 2001. Recognition of Immunoglobulins by Fc γ Receptors. *Molecular Immunology* 38, 1073-1083; Shields, R.L. 等, 2001. High Resolution Mapping of the Binding Site on Human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and Design of IgG1 Variants with Improved Binding to the Fc γ R. *J. Biol. Chem.* 276 (9), 6591-6604)。基于该知识,可以自这些免疫球蛋白的Fc域除去氨基酸,并测定对Fc域与受体之间的结合相互作用的影响。如此,本发明包括具有至少约90%的氨基酸的IgG Fc域,包括第233位到第338位的下部铰链和CH2,如Radaev, S., Sun, P., 2001中所定义的。

[0193] 本发明的IgG免疫球蛋白的Fc部分域包括整个或部分铰链区、整个或部分CH2域、和整个或部分CH3域。

[0194] 自Fc部分域单体构建仅具有铰链区的一部分、CH2域的一部分或CH3域的一部分的IgG Fc部分域。如此,本发明包括自铰链区N端或铰链区C端衍生的IgG铰链区单体。如此,它们可以含有例如铰链区的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、或62个(对于IgG1多至15个,对于IgG2多至12个,对于IgG3多至62个,对于IgG4多至12个)氨基酸。

[0195] 本发明还包括自CH2域的N端或CH2域的C端衍生的IgG CH2域单体。如此,它们可以含有例如CH2域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、107个、108个、109个、或110个(对于IgG1和IgG3多至110个,对于IgG2和IgG4多至109个)氨基酸。

[0196] 本发明进一步包括自CH3域的N端或CH3域的C端衍生的IgG CH3域单体。如此,它们

可以含有例如CH3域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、或107个(对于IgG1和IgG3多至106个,对于IgG2和IgG4多至107个)氨基酸。

[0197] 本发明的IgA1、IgA2和IgD免疫球蛋白的Fc部分域包括整个或部分铰链区、整个或部分CH2域、和整个或部分CH3域。此外,可以使用IgA1、IgA2、或IgD免疫球蛋白的整个或部分CH1域作为Fc部分域。

[0198] 自Fc部分域单体构建仅具有铰链区的一部分、CH1域的一部分、CH2域的一部分或CH3域的一部分的IgA1、IgA2和IgD部分域。如此,本发明包括自IgA1、IgA2或IgD的铰链区N端或铰链区C端衍生的铰链区单体。如此,它们可以含有例如铰链区的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、或64个(对于IgA1多至26个,对于IgA2多至13个,对于IgD多至64个)氨基酸。

[0199] 本发明包括自IgA1、IgA2或IgD的CH2域N端或CH2域C端衍生的CH2域单体。如此,它们可以含有例如CH2域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、或107个(对于IgA1多至102个,对于IgA2多至96个,对于IgD多至107个)氨基酸。

[0200] 本发明包括自IgA1、IgA2或IgD的CH3域N端或CH3域C端衍生的CH3域。如此,它们可以含有例如CH3域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、107个、108个、109个、110个、111个、112个、113个、114个、115个、116个、117个、118个、119个、120个、121个、122个、123个、124个、125个、126个、127个、128个、129个、130个、或131个(对于IgA1多至113个,对于IgA2多至131个,对于IgD多至110个)氨基酸。

[0201] 本发明的IgM和IgE免疫球蛋白Fc部分域包括这些分子的整个或部分铰链/CH2域、整个或部分CH3域、和整个或部分CH4域。此外,可以使用IgM和IgE免疫球蛋白的整个或部分CH1域作为Fc部分域。

[0202] 自Fc部分域单体构建仅具有铰链/CH2域的一部分、CH3域的一部分、或CH4域的一部分的IgM和IgE部分域。如此,本发明包括自IgM或IgE的铰链/CH2域N端或铰链/CH2域C端衍生的铰链/CH2域单体。如此,它们可以含有例如铰链/CH2域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、107个、108个、109个、110个、111个、或112个(对于IgM多至112个,对于IgE多至109个)氨基酸。

[0203] 本发明包括自IgM或IgE的CH3域N端或CH3域C端衍生的IgM和IgE CH3域单体。如此,它们可以含有例如CH3域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、或106个(对于IgM多至106个,对于IgE多至105个)氨基酸。

[0204] 本发明包括自IgM或IgE的CH4域N端或CH4域C端衍生的IgM和IgE CH4域单体。如此,它们可以含有例如CH4域的5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、107个、108个、109个、110个、111个、112个、113个、114个、115个、116个、117个、118个、119个、120个、121个、122个、123个、124个、125个、126个、127个、128个、129个、或130个(对于IgM多至130个,对于IgE多至105个)氨基酸。然而,优选地,IgM或IgE的CH4域中包括CH4域C端末端的部分会超过长18个氨基酸,且更优选地,会超过长30个氨基酸,且最优选地,会超过长50个氨基酸。

[0205] 从上文看,会领会的是,本发明的不同实施方案包括如下Stradomer,其含有:(a)全长Fc域;(b)全长Fc域和Fc部分域的混合物;和(c)Fc部分域。在这些实施方案之每一个中,Stradomer可以进一步包含CH1域。如本文中所讨论的,在本发明的Stradomer的每个实

施方案中,Stradomer具有结合两个或更多个Fc γ 受体的能力。

[0206] Stradomer和Stradomer单体的优选实施方案

[0207] 以下内容是本发明的Stradomer单体的例子:

[0208] 1. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0209] 2. IgG1铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0210] 3. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG3 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0211] 4. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0212] 5. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3

[0213] 6. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG3 CH3

[0214] 7. IgG1铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgG3铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0215] 8. IgG3铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0216] 9. IgG3铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0217] 10. IgG3铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG3 CH3-IgG1铰链-IgG3 CH2-IgG3 CH3

[0218] 11. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3铰链-IgG3 CH2-IgG3 CH3-wgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0219] 12. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3铰链-IgG1铰链-IgG3 CH2-IgG3 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0220] 13. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3铰链-IgG3 CH2-IgG3 CH3-IgG1铰链-IgG2 CH2-IgG3 CH3.

[0221] 14. IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG4铰链-IgG4 CH2-IgG4 CH3-IgG1铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3

[0222] 在这些实施方案和本文中所呈现的其它实施方案之每一个中,会理解的是,可以使用域连接来连接构成Stradomer单体的各Fc部分域单体。在一个实施方案中,为上文所列出的Stradomer单体之每一个显示的Fc部分域单体是人Fc部分域单体。

[0223] 本发明包括包含两个或更多个上文所列出的Stradomer单体的Stradomer。在优选的实施方案中,本发明包括包含两个相同的上文所提供的Stradomer单体的串联Stradomer。

[0224] 如上文所指明的,还可以如下实现Stradomer结合超过一个Fc γ 受体的功能性,即与天然IgM或IgA分子类似地在核心Stradomer中掺入J链作为核心模块。在天然IgA和IgM免疫球蛋白中,连接(J)链是经由二硫桥及抗体Fc部分的18个氨基酸的“分泌性尾片段”连接IgA和IgM抗体的重链和轻链的15kDa肽。Braathen, R.等, The Carboxyl-terminal Domains of IgA and IgM Direct Isotype-specific Polymerization and Interaction with the Polymeric Immunoglobulin Receptor, J. Bio. Chem. 277 (45), 42755-42762 (2002)。

[0225] 此类核心Stradomer可以由Stradomer单体(含有天然存在的CH4 Fc域,优选来自IgM免疫球蛋白)构成,由此容许包含此类Stradomer单体的Stradomer与J链的联合(参见图10A-10D)。以下内容是如下Stradomer单体的例子,所述Stradomer单体可以自二聚化以形成Stradomer,然后与J链联合以形成由多个(例如2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、15个、18个、20个、或更多个)Stradomer构成的核心Stradomer:

[0226] 1. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4 (参见图10C-10D)

[0227] 2. IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0228] 3. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG3 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4 (参见图10A-10B)

[0229] 4. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0230] 5. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0231] 6. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0232] 7. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG3 CH3-IgM CH4

[0233] 8. IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0234] 9. IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0235] 10. IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0236] 11. IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG3 CH3-IgM CH4

[0237] 在这些实施方案和本文中所呈现的其它实施方案之每一个中,会理解的是,可以使用域连接来连接构成Stradomer单体的各Fc部分域单体。在一个实施方案中,为上文所列出的Stradomer单体之每一个显示的Fc部分域单体是人Fc部分域单体。

[0238] 基于J链的核心Stradomer也可以由具有CH4 Fc域的Fc域、Fc部分片段和/或Fc片段构成。在此例子中,与核心模块连接的具有CH4 Fc域的Fc域、Fc部分片段和Fc片段之每一个可以仅含有一个Fc γ 受体结合位点,但是在此类核心Stradomer的背景中形成含有超过一个Fc γ 受体结合位点的生物学活性生物模拟物。熟练技术人员会认可的是,可以使用来自不同天然免疫球蛋白的Fc部分域来生成此类核心Stradomer的功能性Fc片段、Fc部分片段和Fc域。以下内容是如下Fc片段的、Fc部分片段的和Fc域的单体的例子,所述Fc片段的、Fc部分片段的和Fc域的单体可以自二聚化,然后与J链联合以形成核心Stradomer:

[0239] 1. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0240] 2. IgG3 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0241] 3. IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0242] 4. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG3 CH3-IgM CH4

[0243] 5. IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG3 CH3-IgM CH4

[0244] 6. IgG3 铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0245] 7. IgG3 铰链-IgG3 CH2-IgG1 CH3-IgM CH4

[0246] 8. IgG1 铰链-IgG3 CH2-IgG2 CH3-IgM CH4

[0247] 9. IgG1 铰链-IgG3 铰链-IgG3 CH2-IgG2 CH3-IgM CH4

[0248] 10. IgG1 铰链-IgG1 CH2-IgG1 CH3-IgE CH4-IgM CH4

[0249] 在这些实施方案和本文中所呈现的其它实施方案之每一个中,会理解的是,可以使用域连接来连接构成Stradomer单体的各Fc部分域单体。在一个实施方案中,为上文所列出的Stradomer单体之每一个显示的Fc部分域单体是人Fc部分域单体。

[0250] 从上文的例子看清楚的是,Stradomer单体可以是不同长度和组成以实现如下目的,即在经由自聚集或与第二Stradomer单体的Stradomer单体间连接联合和与J链联合时,

生成含有超过一个Fc γ 受体结合位点的核心Stradomer。例子绝不是限制性的,本领域技术人员会领会的是,Stradomer中的多种其它Stradomer构造是有可能的。

[0251] Fc γ 受体

[0252] 如本文中所使用的,术语“Fc γ R”和“Fc γ 受体”包括免疫细胞表面上表达的Fc γ 受体蛋白质家族的每个成员,如记载于Nimmerjahn F和Ravetch JV.Fc γ receptors: old friends and new family members. *Immunity*.2006Jan;24(1):19-28的,或者如可能稍后定义的。意图本文中所描述的术语“Fc γ R”包括Fc γ RI、RII、和RIII家族的所有成员。Fc γ 受体包括低亲和力和高亲和力Fc γ 受体,包括但不限于Fc γ RI (CD64);Fc γ RII (CD32)及其同种型和同种异型Fc γ RIIa LR、Fc γ RIIa HR、Fc γ RIIb、和Fc γ RIIc;Fc γ RIII (CD16)及其同种型Fc γ RIIIa和Fc γ RIIIb。熟练技术人员会认可的是,本发明(其包括结合Fc γ R的化合物)会适用于可以尚未发现的未来的Fc γ R和相关的同种型和同种异型。

[0253] 已经有描述的是,IVIg结合新生儿Fc受体(“FcRn”),并使其完全饱和,对FcRn的此类竞争性抑制可以在IVIg的生物活性中发挥重要的作用(例如Mechanisms of Intravenous Immunoglobulin Action in Immune Thrombocytopenic Purpura.F.Jin, J.Balthasar.Human Immunology,2005,第66卷,第4期,第403页-第410页)。因为强烈结合Fc γ 受体的免疫球蛋白也至少一定程度地结合FcRn,所以熟练技术人员会认可的是,能够结合超过一个Fc γ 受体的Stradomer也会结合FcRn,并可以使其完全饱和。

[0254] “聚集的天然IgG的免疫学活性”指将免疫系统暴露于IgG聚集物后多聚化IgG影响免疫系统运行的特性。天然多聚化IgG的具体特性包括改变的对Fc γ R的特异性结合、对免疫细胞表面上的Fc γ R的交联、或多聚化IgG的效应器功能性诸如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、吞噬(ADCP)、或补体结合(参见例如Nimmerjahn F,Ravetch JV.The anti-inflammatory activity of IgG:the intravenous IgG paradox. *J Exp Med*.2007;204:11-15;Augener W,Friedman B,Brittinger G.Are aggregates of IgG the effective part of high-dose immunoglobulin therapy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)? *Blut*.1985;50:249-252;Arase N,Arase H,Park SY,Ohno H,Ra C,Saito T.Association with Fc γ R is essential for activation signal through NKR-P1 (CD161) in natural killer (NK) cells and NK1.1+ T cells. *J Exp Med*.1997;186:1957-1963;Teeling JL,Jansen-Hendriks T,Kuijpers TW,等.Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers:studies in experimental immune thrombocytopenia. *Blood*.2001;98:1095-1099;Anderson CF,Mosser DM.Cutting edge:biasing immune responses by directing antigen to macrophage Fc γ receptors. *J Immunol*.2002;168:3697-3701;Jefferis R,Lund J.Interaction sites on human IgG-Fc for Fc[γ]R:current models. *Immunology Letters*.2002;82:57;Banki Z,Kacani L,Mullauer B,等.Cross-Linking of CD32Induces Maturation of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells Via NF- κ B Signaling Pathway. *J Immunol*.2003;170:3963-3970;Siragam V,Brine D,Crow AR,Song S,Freedman J,Lazarus AH.Can antibodies with specificity for soluble antigens mimic the therapeutic effects of intravenous IgG in the treatment of autoimmune disease? *J Clin Invest*.2005;115:155-160)。一般而言,通过

与单体IgG特性的比较来评估这些特性。

[0255] 如本文中所使用的,“相当于或优于多种天然存在的、聚集的IgG免疫球蛋白的Fc γ 受体交联或效应器功能性”指Stradomer产生使用IVIG所达到的数值的约70%或更多的测定数值。在一些实施方案中,测定数值至少在使用IVIG所达到的测定数值的标准误差范围内。在其它实施方案中,测定数值是IVIG的测定数值的110%或更高。用于Fc γ R交联的测定法是本领域普通技术人员公知的(参见例如Falk Nimmerjahn和Jeffrey Ravetch.Fc γ receptors as regulators of immune responses.Nature Reviews Immunology,2007年12月7日在线提前发表的)。

[0256] “免疫调控活性”、“调控免疫应答”、“调控免疫系统”、和“免疫调节”指通过改变一种或多种免疫细胞的活性、能力、和相对数目(包括细胞类型在其细胞类型内或向其它细胞类型中的成熟)来改变免疫系统。例如,未成熟单核细胞的免疫调控可以导致较成熟的单核细胞、树突细胞、巨噬细胞、或破骨细胞的较大群体,它们都衍生自未成熟的单核细胞。例如,免疫细胞受体可以被免疫学活性生物模拟物结合,并活化胞内信号传导以诱导多种免疫细胞变化,分开称为“活化性免疫调控”。阻断免疫细胞受体以阻止受体活化也包括在“免疫调控”内,并可以分开称为“抑制性免疫调控”。

[0257] 调控单核细胞成熟指单核细胞分化成成熟的DC、巨噬细胞、或破骨细胞。可以调控分化以加速成熟速率和/或以增加经历分化的单核细胞的数目。或者,可以在分化速率和/或经历分化的细胞的数目方面降低分化。

[0258] 如本文中所使用的,术语“分离的”多肽或肽指没有天然存在的对应物或已经自天然伴随其的成分(例如在组织诸如胰、肝、脾、卵巢、睾丸、肌肉、关节组织、神经组织、胃肠组织、或乳腺组织或肿瘤组织(例如乳腺癌组织),或体液诸如血液、血清、或尿液中)分开或纯化的多肽或肽。典型地,在多肽或肽至少70%(按干重计)没有与其天然关联的蛋白质和其它天然存在的有机分子时,认为其是“分离的”。优选地,本发明的多肽(或肽)的制备物分别是至少80%,更优选至少90%,且最优选至少99%(按干重计)的本发明的多肽(肽)。因为化学合成的多肽或肽在其本性上是与天然伴随其的成分分开的,所以合成的多肽或肽是“分离的”。

[0259] 可以如下获得本发明的分离的多肽(或肽),例如自天然来源(例如自组织或体液)进行提取;表达编码多肽或肽的重组核酸;或化学合成。在与其天然起源的来源不同的细胞系统中生成的多肽或肽是“分离的”,因为它会必然没有天然伴随其的成分。可以通过任何合适的方法,例如柱层析、聚丙烯酰胺凝胶电泳、或HPLC分析来测量分离或纯度的程度。

[0260] 药物组合物

[0261] 本文中所描述的免疫学活性生物模拟物组合物的施用会是经由任何常用路径,口服地、胃肠外地、或表面地。例示性的路径包括但不限于口服的、鼻的、口腔的、直肠的、阴道的、眼的、皮下的、肌肉内的、腹膜内的、静脉内的、动脉内的、肿瘤内的、脊髓的、鞘内的、关节内的、动脉内的、蛛网膜下的、舌下的、口粘膜的、支气管的、淋巴的、子宫内的、皮下的、肿瘤内的、可植入装置上整合的、硬膜内的、皮质/皮层内的、或皮肤的。通常会以如本文中所描述的药学可接受的组合物施用此类组合物。在一个优选的实施方案中,静脉内施用分离的免疫学活性生物模拟物。

[0262] 如本文中所使用的,术语“药学可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂

层、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。对药学活性物质使用此类介质和药剂是本领域中公知的。除非任何常规的介质或药剂与本发明的载体或细胞不相容,涵盖其在治疗性组合物中的使用。还可以将补充的活性成分掺入组合物中。

[0263] 可以以中性或盐形式配制本发明的免疫学活性生物模拟物组合物。药学可接受的盐包括酸加成盐(与蛋白质的游离氨基形成的)和用诸如例如盐酸或磷酸的无机酸或诸如乙酸、草酸、酒石酸、苦杏仁酸等有机酸形成的。也可以自诸如例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、或氢氧化铁的无机碱,和诸如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等的有机碱衍生与游离羧基形成的盐。

[0264] 如下制备无菌的可注射溶液,即在具有上文所列举的各种其它成分(根据需要)的合适溶剂中以需要量掺入免疫学活性生物模拟物,接着进行过滤灭菌。一般而言,如下制备分散体,即将多种经灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中,所述无菌媒介物含有基本分散介质和来自那些上文所列举的成分的所需要的其它成分。在供制备无菌可注射溶液用的无菌粉末的情况中,制备的优选方法是从其先前经无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何别的想要成分的粉末的真空干燥和冷冻干燥技术。

[0265] 此外,一个实施方案是在具有或没有惰性稀释剂的药学可接受的载体中提供适用于口服施用的免疫学活性生物模拟物组合物。载体应当是可同化的(*assimable*, *assimilable*)或可食用的,并且包括液体、半固体(即糊剂)、或固体载体。除非任何常规的介质、药剂、稀释剂或载体对接收者或其中所含有的免疫学活性生物模拟物制备物的治疗功效有害,其在实施本发明的方法中使用的可口服施用的免疫学活性生物模拟物组合物中的使用是适当的。载体或稀释剂的例子包括脂肪、油类、水、盐水溶液、脂质、脂质体、树脂、粘合剂、填料等,或其组合。如本文中所使用的,术语“口服施用”包括口服、口腔、肠或胃内施用。

[0266] 在一个实施方案中,以任何方便的和实用的方式,即通过溶液、悬浮液、乳化、混合、包囊、微包囊、吸附等来组合组合物与载体。此类规程对于本领域技术人员是常规的。

[0267] 在一个具体的实施方案中,充分组合或混合处于粉末形式的免疫学活性生物模拟物组合物与半固体或固体载体。可以以任何方便的方式诸如研磨来实施混合。还可以在混合过程中添加稳定剂以保护所述组合物免于经由例如胃中的变性的治疗活性损失。在可口服施用的组合物中使用的稳定剂的例子包括缓冲剂、胃酸分泌的拮抗剂、氨基酸诸如甘氨酸和赖氨酸、碳水化合物诸如右旋糖、甘露糖、半乳糖、果糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、山梨醇、甘露醇等,蛋白水解酶抑制剂等。更优选地,对于口服施用的组合物,稳定剂还可以包括胃酸分泌的拮抗剂。

[0268] 此外,可以将与半固体或固体载体组合的供口服施用的免疫学活性生物模拟物组合物进一步配制成硬壳或软壳明胶胶囊、片剂、或丸剂。更优选地,肠溶性地包被明胶胶囊、片剂、或丸剂。肠溶性涂层阻止组合物在pH酸性的胃或肠上段中的变性。参见例如美国专利号5,629,001。达到小肠后,其中的碱性pH溶解涂层,并容许要释放的组合物与肠细胞例如派伊尔氏斑M细胞相互作用。

[0269] 在另一个实施方案中,充分组合或混合处于粉末形式的免疫学活性生物模拟物组合物与产生包囊免疫学活性生物模拟物或供免疫学活性生物模拟物附着的纳米颗粒的材料。每个纳米颗粒会具有小于或等于100微米的大小。纳米颗粒可以具有粘膜粘着特性,该

特性容许免疫学活性生物模拟物的胃肠吸收,否则其不会是可口服生物利用的。

[0270] 在另一个实施方案中,组合粉末状组合物与具有或没有稳定剂的液体载体诸如例如水或盐水溶液。

[0271] 可以使用的特定的免疫学活性生物模拟物配制剂是免疫学活性生物模拟物蛋白质在没有钾的低渗的基于磷酸盐的缓冲液中的溶液,其中所述缓冲液的组分如下:6mM一水合磷酸二氢钠、9mM七水合磷酸氢二钠、50mM氯化钠、pH 7.0+/-0.1。免疫学活性生物模拟物蛋白质在低渗缓冲液中的浓度可以在自10微克/ml至100毫克/ml的范围。可以经由任何施用路径(例如但不限于静脉内施用)来施用此配制剂。

[0272] 此外,可以将与半固体载体组合的供表面施用的免疫学活性生物模拟物组合物进一步配制成乳膏或凝胶软膏。用于形成凝胶软膏的一种优选载体是凝胶聚合物。用于制备本发明的凝胶组合物的优选聚合物包括但不限于Carbopol、羧甲基纤维素、和Pluronic聚合物。具体地,组合粉末状Fc多聚物组合物与含有聚合剂(诸如强度在0.5%和5%wt/体积之间的Carbopol 980)的水凝胶,用于应用至皮肤以治疗皮肤上或皮肤下的疾病。如本文中所示的,术语“表面施用”包括向皮肤、表皮、皮下或粘膜表面应用。

[0273] 配制后,以与剂型相容的方式和以诸如在治疗方面有效地导致症状改善或减轻的量施用溶液。容易以多种剂量形式诸如可摄取的溶液、药物释放胶囊等来施用配制剂。可以出现一些剂量变化,这取决于所治疗的受试者的状况。在任何情况中,负责施用的人员可以为各受试者确定合适的剂量。此外,对于人施用,制剂满足无菌、全面安全性和纯度标准,如由FDA生物制剂标准部门要求的。

[0274] 施用路径自然会随所治疗疾病的位置和性质而变化,并且可以包括例如皮内、经皮(transdermal)、胃肠外、静脉内、肌肉内、鼻内、皮下、经皮(percutaneous)、气管内、腹膜内、肿瘤内、灌注、灌洗、直接注射、和口服施用。

[0275] 如本文中所示的,术语“胃肠外施用”包括化合物在不牵涉经由肠进行吸收的情况下被吸收入受试者中的任何形式的施用。在本发明中使用的例示性胃肠外施用包括但不限于肌肉内、静脉内、腹膜内、肿瘤内、眼内、或关节内施用。

[0276] 下文是用于具体的例示性疾病的各种药物配制剂种类和优选的施用路径的具体例子,如所指明的:

[0277] 口腔或舌下可溶解的片剂:咽峡炎(angina)、结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)。

[0278] 静脉内:特发性血小板减少性紫癜、包涵体肌炎、副蛋白血症IgM脱髓鞘性多神经病、坏死性筋膜炎、天疱疮、坏疽、皮炎、肉芽肿、淋巴瘤、败血病、再生障碍性贫血、多系统器官衰竭、多发性骨髓瘤和未知意义的单克隆丙种球蛋白病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根性神经病、炎性肌病、血栓性血小板减少性紫癜、肌炎、贫血、瘤形成、溶血性贫血、脑炎、脊髓炎、脊髓病尤其是与人T细胞亲淋巴病毒-1有关的、白血病、多发性硬化和视神经炎、哮喘、表皮坏死松解症、朗-伊二氏肌无力综合征、重症肌无力、神经病、葡萄膜炎、格-巴二氏综合征、移植物抗宿主病、僵人综合征、具有抗Yo抗体的副肿瘤性小脑变性、副肿瘤性脑脊髓炎和具有抗Hu抗体的感觉神经病、系统性血管炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性糖尿病神经病变、急性特发性自主神经异常神经病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、多灶性运动神经病、与抗GM1抗体有关的下位运动神经元综合征、脱髓鞘、膜性增生性肾小球肾炎、心肌

病、川崎氏病、类风湿性关节炎、和埃文斯综合征IM-ITP、CIDP、MS、皮炎、重症肌无力、肌肉营养不良 (muscular dystrophy)。如本文中所述的,术语“静脉内施用”包括经由静脉内注射或输注向体循环投递本发明的化合物或组合物的所有技术。

[0279] 皮肤凝胶、洗剂、乳膏或贴片:白癜风、带状疱疹、痤疮、唇炎 (cheilitis)。

[0280] 直肠栓剂、凝胶、或输注:溃疡性结肠炎、痔炎症 (hemorrhoidal inflammation)。

[0281] 口服的,作为丸剂、锭剂、包囊的、或具有肠溶性涂层的:克罗恩氏病、乳糜泻 (celiac spree)、肠易激综合征 (irritable bowel syndrome)、炎性肝病、巴雷特氏食管 (Barrett's esophagus)。

[0282] 皮质内的:癫痫、阿耳茨海默氏病 (Alzheimer's)、多发性硬化、帕金森氏病 (Parkinson's Disease)、亨廷顿氏病 (Huntington's Disease)。

[0283] 腹内输注或植入:子宫内膜异位。

[0284] 阴道内凝胶或栓剂:细菌、毛滴虫、或真菌阴道炎。

[0285] 医学装置:冠状动脉支架、假关节 (prosthetic joint) 上包被的。

[0286] 可以以自每kg约0.01mg至每kg体重约300mg,特别是自每kg体重0.01mg至每kg体重约300mg的剂量施用本文中所描述的免疫学活性生物模拟物,并且可以每天、每周、每两周或每月施用至少一次。可以使用两阶段剂量方案,其中第一剂量阶段包含第二剂量阶段的约0.1%至约10%。

[0287] Stradomer和Stradobody的治疗应用

[0288] 基于理性设计及体外和体内确认,本发明的免疫学活性生物模拟物会充当重要的生物药物,用于治疗自身免疫性疾病,和用于在多种其它背景 (诸如用于癌症和炎症疾病的生物免疫疗法) 中调控免疫功能。适合于用本文中所描述的免疫学活性生物模拟物进行治疗的医学疾患包括那些当前用hIVIG常规治疗的或已经发现hIVIG在其中是临床上有用的,诸如自身免疫性血细胞减少 (autoimmune cytopenias)、格-巴二氏综合征、重症肌无力、抗因子VIII自身免疫性疾病、皮炎、血管炎、和葡萄膜炎 (参见F.G.van der Meche, P.I.Schmitz, N.Engl. J. Med. 326, 1123 (1992); P.Gajdos等., Lancet i, 406 (1984); Y.Sultan, M.D.Kazatchkine, P.Maisonneuve, U.E.Nydegger, Lancet ii, 765 (1984); M.C.Dalakas等., N.Engl. J. Med. 329, 1993 (1993); D.R.Jayne, M.J.Davies, C.J.Fox, C.M.Black, C.M.Lockwood, Lancet 337, 1137 (1991); P.LeHoang, N.Cassoux, F.George, N.Kullmann, M.D.Kazatchkine, Ocul. Immunol. Inflamm. 8, 49 (2000)) 和那些可以使用或早就临床使用单克隆抗体的癌症或炎症疾病疾患。可以由本发明主题的化合物有效治疗的那些疾患中包括的疾患包括细胞因子网络不平衡的炎症疾病、由致病性自身抗体或自身攻击性T细胞介导的自身免疫性病征、或慢性复发性自身免疫性、炎性、或感染性疾病或过程的急性或慢性阶段。

[0289] 另外,具有炎性成分的其他医学疾患会受益于用免疫学活性生物模拟物进行的治疗,诸如肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis)、亨廷顿氏病、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、心肌梗死 (Myocardial Infarction)、中风、乙肝、丙肝、人免疫缺陷病毒有关的炎症、肾上腺脑白质营养不良 (adrenoleukodystrophy)、和癫痫病症,特别是那些认为与病毒感染后脑炎有关的,包括拉斯穆森综合征 (Rasmussen Syndrome)、韦斯特综合征 (West Syndrome)、和Lennox-Gastaut综合征。

[0290] 使用本文中所描述的分离的免疫学活性生物模拟物进行治疗的一般办法是给患有疾病或疾患的受试者施用治疗有效量的分离的免疫学活性生物模拟物以实现治疗。在一些实施方案中,可以将疾病或疾患广泛地分类为具有细胞因子网络不平衡的炎性疾病、由致病性自身抗体或自身攻击性T细胞介导的自身免疫性疾病、或慢性复发性疾病或过程的急性或慢性阶段。

[0291] 如本文中所使用的,术语“治疗”和“处理”指给受试者施用治疗有效量的本发明的生物模拟物以使得该受试者具有疾病或疾患的,或者疾病或疾患的症状的改善。所述改善是疾病或疾患的、或者疾病或疾患的症状的任何改善或减轻。所述改善是可观察的或可测量的改善,或者可以是受试者一般感觉舒适的改善。如此,本领域技术人员了解的是,治疗可以改善疾病疾患,但是可以不是完全治愈该疾病。具体地,受试者的改善可以包括以下一项或多项:减轻的炎症;降低的炎性实验室标志物诸如C反应性蛋白质;降低的自身免疫,如通过以下一项或多项所证明的:自身免疫标志物诸如自身抗体的改善或血小板计数、白细胞计数、或红细胞计数的改善、皮疹或紫癜减轻、虚弱(weakness)、麻木、或麻刺感(tingling)减轻、患有高血糖的患者中的葡萄糖水平升高、关节疼痛、炎症、肿胀或退化降低、痉挛(cramping)和腹泻频率和体积减少、减轻的咽峡炎、组织炎症减轻、或发作频率减少;癌症肿瘤负荷降低、肿瘤行进时间增加、减轻的癌症疼痛、增加的存活或生活质量的改善;或行进的延迟或骨质疏松的改善。

[0292] 如本文中所使用的,术语“治疗有效量”指导致疾病或疾患的症状改善或减轻的量。

[0293] 如本文中所使用的,“预防”可以指疾病症状的完全预防、疾病症状的发作的延迟、或随后形成的疾病症状的严重性的减轻。

[0294] 如本文中所使用的,采用术语“受试者”来指依照本文中所描述的方法向其施用本发明的生物模拟物的任何哺乳动物受试者。在一个具体的实施方案中,采用本公开内容的方法来治疗人受试者。还可以采用本公开内容的方法来治疗非人灵长类(例如猴、狒狒、和黑猩猩)、小鼠、大鼠、牛、马、猫、犬、猪、家兔、山羊、鹿、绵羊、雪貂、沙鼠、豚鼠、仓鼠、蝙蝠、鸟类(例如鸡、火鸡、和鸭)、鱼和爬行动物以生成物种特异性或嵌合Stradomer分子。

[0295] 具体地,可以使用本发明的生物模拟物来治疗以下疾患,包括但不限于充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)、血管炎、酒渣鼻(rosecea, rosacea)、痤疮、湿疹、心肌炎及其它心肌疾患、系统性红斑狼疮、糖尿病、脊椎病(spondylopathy)、滑膜成纤维细胞(synovial fibroblast)、和骨髓基质(bone marrow stroma);骨丢失(bone loss);佩吉特氏病(Paget's disease)、破骨细胞瘤(osteoclastoma);多发性骨髓瘤;乳腺癌;废用性骨质减少(disuse osteopenia);营养不良、牙周病(periodontal disease)、高歇氏病(Gaucher's disease)、郎格汉斯细胞组织细胞增多症(Langerhans' cell histiocytosis)、脊髓损伤(spinal cord injury)、急性脓毒性关节炎(acute septic arthritis)、骨软化(osteomalacia)、库欣氏综合征(Cushing's syndrome)、单骨纤维性骨结构不良(monoostotic fibrous dysplasia)、多骨纤维性结构不良(polyostotic fibrous dysplasia)、牙周重建(periodontal reconstruction)、和骨折;结节病;溶骨性骨癌(osteolytic bone cancer)、肺癌、肾癌和直肠癌;骨转移(bone metastasis)、骨痛治疗(bone pain management)、和体液恶性高钙血症(humoral malignant hypercalcemia)、

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)和其它脊椎关节病(spondyloarthropathy);移植排斥、病毒感染、血液学瘤形成(hematologic neoplasias)和肿瘤样疾患(neoplastic-like condition),例如何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma);非何杰金氏淋巴瘤(伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、小淋巴细胞性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma)/慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)、蕈样肉芽肿病(mycosis fungoides)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、毛细胞性白血病(hairy cell leukemia)和淋巴浆细胞性白血病(lymphoplasmacytic leukemia)、淋巴细胞前体细胞的肿瘤、包括B细胞急性淋巴细胞性白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia)/淋巴瘤、和T细胞急性淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、胸腺瘤(thymoma)、成熟T和NK细胞的肿瘤、包括外周T细胞白血病(peripheral T-cell leukemias)、成人T细胞白血病(adult T-cell leukemia)/T细胞淋巴瘤和大颗粒淋巴细胞白血病(large granular lymphocytic leukemia)、郎格汉斯细胞组织细胞增多症、骨髓瘤形成(myeloid neoplasias)诸如急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemias),包括成熟情况中的AML(AML with maturation)、未分化情况中的AML(AML without differentiation)、急性前髓细胞性白血病(acute promyelocytic leukemia)、急性骨髓单核细胞性白血病(acute myelomonocytic leukemia)、和急性单核细胞性白血病(acute monocytic leukemias)、骨髓/脊髓发育不良综合征(myelodysplastic syndrome)、和慢性骨髓增生性病症(chronic myeloproliferative disorder),包括慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)、中枢神经系统肿瘤,例如脑肿瘤(胶质瘤(glioma)、神经母细胞瘤、星形细胞瘤(astrocytoma)、髓母细胞瘤(medulloblastoma)、室管膜瘤(ependymoma)、和视网膜母细胞瘤(retinoblastoma))、实体瘤、鼻咽癌(nasopharyngeal cancer)、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、胰腺癌(pancreatic cancer)、胆管癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、睾丸癌(testicular cancer)、子宫癌、阴道癌或宫颈癌、卵巢癌、原发性肝癌或子宫内膜癌(endometrial cancer)、血管系统肿瘤(血管肉瘤和血管周细胞瘤(hemangiopericytoma))或其它癌症。

[0296] 本文中的“癌症”指或描述哺乳动物中特征通常为细胞生长不受调控的生理疾患。癌症的例子包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤(包括脂肪肉瘤(liposarcoma)、成骨肉瘤(osteogenic sarcoma)、血管肉瘤(angiosarcoma)、内皮肉瘤(endotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤(lymphangiosarcoma)、淋巴管内皮肉瘤(lymphangioendotheliosarcoma)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、纤维肉瘤(fibrosarcoma)、粘液肉瘤(myxosarcoma)、软骨肉瘤(chondrosarcoma))、神经内分泌肿瘤、间皮瘤(mesothelioma)、脊索瘤(chordoma)、滑膜瘤(synovioma)、施旺细胞瘤、脑脊膜瘤、腺癌、黑素瘤、和白血病或淋巴样恶性肿瘤(lymphoid malignancies)。此类癌症更具体的例子包括鳞状细胞癌(squamous cell cancer)(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞癌(squamous carcinoma)、小细胞肺癌(small cell lung carcinoma)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(gastric or stomach cancer)(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝瘤(hepatoma)、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾

癌(kidney or renal cancer)、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、肛门癌(anal carcinoma)、阴茎癌、睾丸癌、食管癌、胆管肿瘤、尤因氏瘤、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌(papillary adenocarcinomas)、囊腺癌、髓样癌、支气管癌(bronchogenic carcinoma)、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌(choriocarcinoma)、精原细胞瘤(seminoma)、胚胎性癌(embryonal carcinoma)、维尔姆斯氏肿瘤(Wilms' tumor)、睾丸肿瘤、肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室鼓膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、骨髓/脊髓发育不良疾病、重链病、神经内分泌肿瘤、施旺细胞瘤、和其它癌瘤,以及头颈癌。

[0297] 可以使用本发明的生物模拟物来治疗自身免疫性疾病。如本文中所使用的,术语“自身免疫性疾病”指有变化的一组超过80种疾病和疾患。在所有这些疾病和疾患中,根本的问题在于身体的免疫系统攻击身体自身。自身免疫性疾病影响所有主要的身体系统,包括结缔组织、神经、肌肉、内分泌系统、皮肤、血液、和呼吸和胃肠系统。自身免疫性疾病包括例如,系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、重症肌无力、和I型糖尿病。

[0298] 可使用本发明的组合物和方法治疗的疾病或病患可以是血液免疫学过程,包括但不限于特发性血小板减少性紫癜、同种免疫性/自身免疫性血小板减少、获得性免疫性血小板减少、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、细小病毒B19相关红细胞再生障碍、获得性抗因子VIII自身免疫、获得性冯·威利布兰德病、未知意义的单克隆丙种球蛋白病和多发性骨髓瘤、败血症、再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍、戴-布二氏贫血、新生儿溶血病、免疫介导的嗜中性粒细胞减少症、血小板输注不应性、新生儿输血后紫癜、溶血性尿毒症综合征、系统性血管炎、血栓性血小板减少性紫癜、或埃文斯综合征。

[0299] 疾病或疾患还可以是神经免疫学过程,包括但不限于格-巴二氏综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根性神经病、副蛋白血症IgM脱髓鞘性多神经病、朗-伊二氏肌无力综合征、重症肌无力、多灶性运动神经病、与抗GM1抗体有关的下位运动神经元综合征、脱髓鞘、多发性硬化和视神经炎、僵人综合征、具有抗Yo抗体的副肿瘤性小脑变性、副肿瘤性脑脊髓炎、具有抗Hu抗体的感觉神经病、癫痫、脑炎、脊髓炎、脊髓病尤其是与人T细胞亲淋巴瘤病毒-1有关的、自身免疫性糖尿病神经病变、或急性特发性自主神经异常神经病。

[0300] 疾病或疾患还可以是风湿性疾病过程,包括但不限于川崎氏病、类风湿性关节炎、费耳提氏综合征、ANCA阳性血管炎、自发性多肌炎、皮肌炎、抗磷脂综合征、复发性自然流产、系统性红斑狼疮、幼年型特发性关节炎、雷诺氏、CREST综合征、或葡萄膜炎。

[0301] 疾病或疾患还可以是皮肤免疫学疾病过程,包括但不限于中毒性表皮坏死松解症、坏疽、肉芽肿、自身免疫性皮肤起泡疾病包括寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮、和落叶型天疱疮、白癜风、链球菌中毒性休克综合征、硬皮病、系统性硬化症包括弥漫性和局限性皮肤系统性硬化症、或特应性皮炎(尤其是类固醇依赖性的)。

[0302] 疾病或疾患还可以是肌肉骨骼免疫学疾病过程,包括但不限于包涵体肌炎、坏死性筋膜炎、炎性肌病、肌炎、抗饰胶蛋白聚糖(BJ抗原)肌病、副肿瘤性坏死肌病、X连锁的形成空泡的肌病、青霉素诱发的多肌炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、或心脏病。

[0303] 疾病或疾患还可以是胃肠免疫学疾病过程,包括但不限于恶性贫血、自身免疫性

慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、乳糜泻、疱疹性皮炎、隐源性肝硬化、反应性关节炎、克罗恩氏病、惠普尔氏病、溃疡性结肠炎、或硬化性胆管炎。

[0304] 疾病或疾患还可以是移植物抗宿主病、抗体介导的移植物排斥、骨髓移植后排斥、传染病后炎症、淋巴瘤、白血病、瘤形成、哮喘、具有抗 β 细胞抗体的1型糖尿病、斯耶格伦氏综合征、混合性结缔组织病、阿狄森氏病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、膜性增生性肾小球肾炎、古德帕斯丘氏综合征、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、韦格纳氏肉芽肿病、微多动脉炎、丘-施二氏综合征、结节性多动脉炎或多系统器官衰竭。

[0305] 在另一个实施方案中,可以在引发系统(priming system)中利用本文中所描述的Stradomer,其中从患者抽取血液,并与Stradomer瞬时接触达约半小时至约3小时的一段时间,之后导回入所述患者中。在此细胞疗法形式中,将患者自己的效应细胞暴露于离体基底上固定的Stradomer以便经由将效应细胞暴露于Stradomer来调控效应细胞。然后将包括经调控的效应细胞的血液输注回入患者中。此类引发系统可以具有多种临床和治疗应用。

[0306] 治疗性Stradobody在肿瘤学中的应用

[0307] 在具有用于治疗免疫学病症的临床效用外,Stradobody在癌症和炎性疾病治疗中具有治疗用途。可以基本上遵循用于任何相应的治疗性抗体的已知方案来使用Stradobody。一般而言,Stradobody会设计成增强单克隆抗体对效应细胞展示的效果,诸如癌症中的ADCC或自身免疫性疾病中降低的单核细胞和DC成熟及减少的细胞因子释放,由此相对于使用例如Stradobody的Fab部分的来源单克隆抗体会发生的免疫应答,加强针对癌症的免疫应答。

[0308] 可以设计Stradobody的例示性单克隆抗体Fab域包括西妥昔单抗(cetuximab)、利妥昔单抗(rituximab)、莫罗单抗(muromonab)-CD3、阿昔单抗(abciximab)、达克珠单抗(daclizumab)、巴利昔单抗(basiliximab)、帕利珠单抗(palivizumab)、英夫利昔单抗(infliximab)、曲妥单抗(trastuzumab)、吉妥单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、阿达木单抗(adalimumab)、奥马佐单抗(omalizumab)、托西莫单抗(tositumomab)、I-131托西莫单抗、依法利珠单抗(efalizumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、帕尼单抗(panitumumab)、培妥珠单抗(pertuzumab)、那他珠单抗(natalizumab)、依那西普(etanercept)、IGN101、Volociximab、抗CD80单抗、抗CD23单抗、CAT-3888、CDP791、依帕珠单抗(eraptuzumab, epratuzumab)、MDX-010、MDX-060、MDX-070、马妥珠单抗(matuzumab)、CP-675,206、CAL、SGN-30、扎木单抗(zanolimumab)、阿德木单抗(adecatumumab)、Oregovomab、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、ABT-874、Denosumab、AM 108、AMC 714、芳妥珠单抗(fontolizumab)、达克珠单抗(daclizumab)、戈利木单抗(golimimumab)、CNT0 1275、Ocrelizumab、HuMax-CD20、贝利单抗(belimumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、MLN1202、Visilizumab、Tocilizumab、Ocrelizumab、培塞珠单抗(certolizumab pegol)、艾库珠单抗(eculizumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、阿昔单抗(abciximab)、Ranibizimumab、美泊利单抗(mepolizumab)、和TNX-355、MYO-029。

[0309] 本文中所公开的Stradomer和Stradobody(共同是免疫学活性生物模拟物)具有许多进一步的应用和用途。

[0310] 改变免疫应答

[0311] 还可以容易地应用本文中所公开的免疫学活性生物模拟物以改变多种背景中的免疫系统响应,以便影响免疫应答概况的特定变化。改变或调节受试者中的免疫应答指提高、降低或改变免疫应答的比率或成分。例如,在想要时通过用设计用于与FcR相互作用的Stradomer靶向那些受体的适合的组合来提高或降低细胞因子生成或分泌水平。还可以提高或降低抗体生成;可以改变两种或更多种细胞因子或免疫细胞受体的比率;或者可以引起别的细胞因子或抗体类型生成。免疫应答也可以是表达Fc γ R的免疫细胞的效应器功能,包括与本文中所公开的免疫学活性生物模拟物不调控的免疫应答相比,单核细胞巨噬细胞衍生的细胞的吞噬细胞的潜力升高或降低、破骨细胞功能升高或降低、抗原呈递细胞(例如DC)进行的抗原呈递升高或降低、NK细胞功能升高或降低、B细胞功能升高或降低。

[0312] 在一个优选的实施方案中,患有癌症或自身免疫性或炎性疾病的受试者使他们的免疫应答被改变,包括以下步骤:给受试者施用治疗有效量的本文中所描述的免疫学活性生物模拟物,其中所述治疗有效量的免疫学活性生物模拟物改变受试者中的免疫应答。理想地,此干预治疗受试者中的疾病或疾患。改变的免疫应答可以是升高或降低的响应,而且可以牵涉改变的细胞因子水平,包括IL-6、IL-10、IL-8、IL-23、IL-7、IL-4、IL-12、IL-13、IL-17、TNF- α 和IFN- α 之任一种的水平。然而,本发明不限于所描述的生物模拟物的任何具体的作用机制。改变的免疫应答可以是受试者中改变的自身抗体水平。改变的免疫应答可以是受试者中改变的自身攻击性T细胞水平。

[0313] 例如,降低自身免疫性疾病中的TNF- α 生成量可以具有治疗效果。此治疗效果的实际应用是抗TNF- α 抗体疗法(例如REMICADE®),其在临床上被证明能治疗斑块状银屑病(Plaque Psoriasis)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎(Psoriatic Arthritis)、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis)和强直性脊柱炎。这些自身免疫性疾病具有不同的病因学,但是共享与炎症和免疫细胞活性有关的疾病过程的关键免疫学成分。同样地,设计用于降低TNF- α 生成的Stradomer在这些中会是有效的,并且在其它自身免疫性疾病中可能是有效的。改变的免疫应答概况还可以是直接或间接的调控以实现抗体生成的降低,例如靶向受试者自己的组织的自身抗体,或者受试者中改变的自身攻击性T细胞水平。例如,多发性硬化是牵涉自身反应性T细胞的自身免疫性病症,其可以通过干扰素 β 疗法进行治疗。参见例如Zafranskaya M等,Interferon-beta therapy reduces CD4+ and CD8+ T-cell reactivity in multiple sclerosis, Immunology 2007年5月;121(1):29-39-Epub 2006年12月18号。同样地,设计用于降低自身反应性T细胞水平的Stradomer在多发性硬化中会是有效的,并且在其它牵涉自身反应性T细胞的自身免疫性疾病中可能是有效的。

[0314] 在免疫学测定法中的应用

[0315] 可以使用本文中所公开的免疫学活性生物模拟物来实施免疫学测定法,用于测试免疫学活性生物模拟物设计用来调控的免疫细胞功能。

[0316] 经由低亲和力和Fc γ 受体途径的信号传导需要细胞表面上的受体聚集和交联。假定这些聚集和交联参数是经由Fab对抗原特异性靶物的结合,及随后Fc区与响应细胞表面上的低亲和力和Fc γ R之间的相互作用而满足的。在此上下文中,抗体具有经由以下两种不同途径引起细胞应答的潜力:1.Fab与/对表位特异性靶物的相互作用/阻断和2.Fc与FcR的相互作用。尽管有此知识,用于大多数使用体内采用的单克隆抗体进行的治疗研究的当前对照没有充分解决Fc:Fc γ 受体相互作用作为观察到的功能效应的促成物(contributor)的潜

力。目前采用多种策略来消除作为混淆变量的Fc:FcR相互作用。例如,一些研究采用Scv(单链可变区)或Fab片段,它们保留表位特异性但缺乏Fc区。这些办法受限于这些试剂的短半衰期及其有限的诱导信号传导的潜力。其它研究采用融合蛋白,其由融合有Fc片段的受体或配体构成。虽然这些类型的办法有助于区别Fab特异性效应与那些在受体配体相互作用的情况中观察到的,但是它们没有有效控制Fc介导的效应。在动物模型中对基于抗体的治疗剂的评估还可以采用具有无关Fab结合位点的同种型对照抗体。此选择的基本原理基于相同同种型抗体之间假定的功能相似性,不管它们的Fab结合特异性或亲和力。然而,无关同种型对照的这种使用具有数种基本缺点:

[0317] 1.若这些抗体的Fab片段不能结合配体或抗原性表位,则有可能的是,Fc片段不会刺激经由低亲和力FcR相互作用的信号传导,这是因为没有Fc γ 受体交联。因此,实验抗体和对照抗体之间观察到的功能差异不能被正确地归因于Fab与缺乏交联Fc γ R手段的表位特异性靶物的相互作用。

[0318] 2.若在产生与亲本抗体不同的糖形或不同相对百分比的各糖形的细胞中生成这些同种型,则会改变与低的和高的亲和力FcR两者的结合,即使Fab亲和力是相同的。

[0319] 虽然没有完美的对照来克服此问题,一种选项是使用在与亲本抗体相同的细胞中生成且以与实验抗体靶向的表位的表达水平成比例的剂量给予同种型特异性Stradomer。例如,大鼠中生成的表位特异性抗体的合适对照会是能够聚集效应细胞表面上的Fc γ 受体大鼠同种型特异性Stradomer。

[0320] 一般而言,以已知方式将免疫细胞暴露于有效量的免疫学活性生物模拟物以调控免疫细胞活性,并且与测试化合物或分子比较此免疫调控以确定测试化合物是否具有类似的免疫调控活性。

[0321] 在另一个实施方案中,可以在本文中所描述的和本领域普通技术人员所知道的多种免疫学测定法中使用热聚集的Stradomer、和聚集的免疫球蛋白作为实验室对照的试剂。

[0322] 免疫学测定法可以是体外测定法或体内测定法,并且可以牵涉人或非人免疫细胞,其使用物种匹配的或物种不匹配的免疫学活性生物模拟物来进行。在一个实施方案中,如下实施免疫学测定法,即使用有效量的免疫学活性生物模拟物来调控免疫细胞活性,并比较该调控与测试化合物进行的免疫细胞调节。Stradomer或Stradobody可以在牵涉对其它化合物测试免疫学效应的测定法中起阳性对照试剂的功能。该测定法可以比较与Stradomer相比主题单克隆抗体在效应细胞Fc γ 受体结合和功能应答方面的效果,如通过受体表达水平、细胞因子释放、和功能的变化来测量的,诸如通过使用混合淋巴细胞反应。如此,若Stradomer(其缺乏Fab)产生部分类似于单克隆抗体的响应,则该单克隆抗体的效应不是(在某些部分)由于其Fab的特异性,而是由于结合和交联效应细胞上的超过一个Fc γ 受体的一般效应。含有此相同Stradomer和来自此相同单克隆抗体的Fab两者的Stradobody可以进一步帮助区别单克隆抗体Fab的特异性与结合和交联效应细胞上的超过一个Fc γ 受体的一般效应。

[0323] 若部分或完全通过物种特异性和同种型特异性Stradomer来复制物种特异性和同种型特异性抗体的生物学活性,则清楚的是,Fc-Fc γ 受体活性说明观察到的生物学活性中可归因于物种特异性和同种型特异性Stradomer的部分。如此,物种特异性和同种型特异性Stradomer可用于评估潜在的治疗性抗体,以便确定观察到的生物学活性是否和何种程度

上可归因于测试抗体的Fab部分或分子Fc部分结合和交联超过一个Fc γ 受体的非特异性效应。

[0324] 在一个实施方案中,本发明的分离的免疫学活性生物模拟物包含至少一个Stradomer,其包含来自相同免疫球蛋白Fc类的至少两个Fc域、或其部分域,其中所述免疫球蛋白Fc类选自下组:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4及其组合。此类生物模拟物进一步能够特异性结合第一Fc γ Rx₁,其中x₁是I、II、III、或IV,并特异性结合第二Fc γ Rx₂,其中x₂是I、II、III、或IV。这些生物模拟物可以进一步表征为具有包含如下Fc γ 受体交联或效应器功能性的免疫学活性,所述Fc γ 受体交联或效应器功能性相当于或优于多种天然存在的、聚集的IgG免疫球蛋白的Fc γ 受体交联或效应器功能性。

[0325] 在另一个实施方案中,本发明包括一种分离的免疫学活性生物模拟物,其包含至少一个包含来自不同免疫球蛋白类的至少两个Fc域或其部分域的Stradomer,其中所述生物模拟物特异性结合第一Fc γ Rx₁,其中x₁是I、II、III、或IV,并特异性结合第二Fc γ Rx₂,其中x₂是I、II、III、或IV。此生物模拟物可以进一步表征为具有包含如下Fc γ 受体交联或效应器功能性的免疫学活性,所述Fc γ 受体交联或效应器功能性相当于或优于多种天然存在的、聚集的IgG免疫球蛋白对Fc γ R的Fc γ 受体交联或效应器功能性。

[0326] 在又一个实施方案中,本发明包括一种分离的免疫学活性生物模拟物,其包含一个或多个Stradomer,所述Stradomer各自独立包含三个或更多个Fc域,其中所述三个或更多个Fc域包含:a) 第一Fc域,其中所述第一Fc域包含第一免疫球蛋白的Fc铰链(H), b) 第二Fc域,其中所述第二Fc域包含第二免疫球蛋白的恒定区2(CH2),其中所述第二Fc域能够特异性结合Fc γ Rx₁,其中x₁是I、II、III、或IV;c) 第三Fc域,其中所述第三Fc域包含第三免疫球蛋白的恒定区3(CH3),其中所述第三Fc域能够特异性结合Fc γ Rx₂,其中x₂是I、II、III、或IV。任选地,这些生物模拟物可以包含第四Fc域,其中所述第四Fc域由第四免疫球蛋白IgM的恒定区4(CH4)构成。关于此分子,Fc铰链可以含有至少一个半胱氨酸。

[0327] 在又一个实施方案中,本发明包括一种分离的免疫学活性生物模拟物,其包含:a) 第一Fc域或其Fc部分域,其中所述第一Fc域包含来自第一免疫球蛋白的Fc铰链(H)域,其中所述Fc铰链域包含至少一个半胱氨酸,其中所述第一Fc域促成对Fc γ Rx的结合特异性,其中x是I、II、III、或IV;和至少一项:i) 第二Fc域或其部分域,其中所述第二Fc域包含来自与第一免疫球蛋白可以相同或不不同的第二免疫球蛋白的恒定区2(CH2),其中所述第二Fc域促成对Fc γ Rx的结合特异性,其中x是I、II、III、或IV;且任选地,和ii) 第三Fc域或其部分域,其中所述第三Fc域包含来自第三免疫球蛋白的恒定区3(CH3),其中所述第三Fc域促成对Fc γ Rx的结合特异性,其中x是I、II、III、或IV;和b),任选地,第四Fc域或其部分域,其中所述第四Fc域包含来自IgM免疫球蛋白的恒定区4(CH4)。

[0328] 在另一个实施方案中,所述分离的免疫学活性生物模拟物是如下Stradomer,其中Fc域的免疫球蛋白来源是相同的或不同的,并且包括IgA同种型、IgG同种型、IgD、IgE、和IgM。另一个Stradomer实施方案是包含分泌信号序列的分离的免疫学活性生物模拟物。

[0329] 在一个优选的实施方案中,本发明的分离的免疫学活性生物模拟物的治疗有效量是足以容许生物模拟物与免疫细胞表面上的两个或更多个Fc γ Rx结合的量,其中x是I、II、III、或IV,由此引起Fc γ Rx聚集。免疫细胞可以是任何免疫效应细胞,诸如单核细胞、树突细胞、巨噬细胞、破骨细胞、或NK细胞。免疫学活性生物模拟物可以调控免疫效应细胞的成

熟。Fc γ R IIa与Fc γ RIIb的比率在免疫细胞上也可以有所改变。免疫细胞可以定位于血浆、骨髓、肠、骨、淋巴样组织、胸腺、脑、感染部位或肿瘤中。可以调控巨噬细胞、树突细胞、破骨细胞、或NK细胞的功能活性。

[0330] 可以向免疫细胞离体施用治疗有效量的上文所描述的分离的免疫学活性生物模拟物以产生经处理的免疫细胞,接着是将经处理的免疫细胞输注入受试者中的步骤。经处理的免疫细胞可以是树突细胞、巨噬细胞、破骨细胞或单核细胞。

[0331] 可以连同本文中所描述的任何分离的免疫学活性生物模拟物向受试者给予治疗有效量的别的免疫疗法。别的免疫疗法可以包括例如一种或多种以下疗法:共刺激分子、单克隆抗体、多克隆抗体、融合蛋白、生物特异性抗体、细胞因子、免疫学认可的抗原、小分子抗癌剂或抗增殖剂。可以与免疫学活性生物模拟物的施用同时或分开施用别的免疫疗法。

[0332] 可以如下改变细胞因子(包括那些上文所列出的)水平,例如施用一种或多种感兴趣的细胞因子、一种或多种调控一种或多种感兴趣细胞因子水平的其它细胞因子、和/或对一种或多种任何上文的两种种类的细胞因子特异的抗体(本文中所叙述的任何型和类的)。

[0333] 可以使用本文中所描述的免疫学活性生物模拟物来调控共刺激分子自免疫细胞(包括树突细胞、巨噬细胞、破骨细胞、单核细胞、或NK细胞)的表达,或者来抑制这些相同免疫细胞分化、成熟、或细胞因子分泌,包括白介素-12(IL-12),或提高细胞因子分泌,包括白介素-10(IL-10)、或白介素-6(IL-6)。熟练技术人员还可以如下确认免疫学活性生物模拟物的功效,即将免疫细胞暴露于免疫学活性生物模拟物,并测量对免疫细胞功能的调控,其中所述免疫细胞是树突细胞、巨噬细胞、破骨细胞、或单核细胞。在一个实施方案中,在体外将免疫细胞暴露于免疫学活性生物模拟物,并进一步包括以下步骤,即测定细胞表面受体或细胞因子生成的量,其中细胞表面受体或细胞因子生成的量的变化指明对免疫细胞功能的调控。在另一个实施方案中,在自身免疫性疾病的模式动物中在体内将免疫细胞暴露于免疫学活性生物模拟物,其进一步包括以下步骤,即评估自身免疫性疾病的改善程度。

[0334] 如本文中所使用的,“能够特异性结合Fc γ R_x”指结合Fc γ R,诸如Fc γ RIII。一般而言,特异性结合定义为在结合测定法中可被随后过量的未标记配体替换的标记配体的量。然而,这没有排除本领域中完善建立的评估特异性结合的其他手段(例如Mendel CM, Mendel DB, ‘Non-specific’ binding. The problem, and a solution. *Biochem J.* 1985年5月15日; 228(1):269-72)。可以以本领域中公知的多种方式诸如表面等离子共振(SPR)技术(可经BIACORE®购买得到)来测量特异性结合以表征免疫学活性生物模拟物的结合和解离常数两者(Asian K, Lakowicz JR, Geddes C. Plasmon light scattering in biology and medicine: new sensing approaches, visions and perspectives. *Current Opinion in Chemical Biology* 2005, 9:538-544)。

[0335] 采用经固定的Fc的方法

[0336] 为了了解Fc:Fc γ 受体(Fc γ R, IgG Fc的Fc受体)相互作用的作用和IVIG Fc被以生物学方式固定化在免疫球蛋白内对IVIG功能的重要性,我们比较含有铰链-CH2-CH3域两种IVIG对自单核细胞分化成未成熟树突细胞(iDC)的过程期间单核细胞功能的影响,其中一种IVIG具有固定形式的重组IgG1Fc片段(rFCF),另一种IVIG具有可溶形式的重组IgG1Fc片段(sFc)。

[0337] 将粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白介素-4(IL-4)中培养的单核细胞

暴露于固定化的rFCF和固定化的IVIG,而非低剂量的可溶性IVIG增强CD86表达、延迟CD11c的表达、并抑制细胞上的CD1a的表达。此外,这些变化可能不是rFCF在塑料上的非特异性蛋白质固定化继发的,因为可溶性热聚集的(sHA) IVIG、sHA rFCF或高剂量IVIG(被认可含有多聚体Fc)诱导与那些在固定化rFCF的情况中观察到的变化类似的变化。

[0338] 总之,我们的数据指明,将iDC暴露于固体、半固体、或凝胶状基底表面上固定化的IVIG导致DC的独特群体(高CD86,低CD1a),其能够配合(orchestrate)免疫耐受性,并且包括免疫球蛋白G(IgG) Fc片段的功能性部分的固定化分子可以用作IVIG的模拟物以治疗局部和系统性炎症,以及极其多种由单核细胞衍生细胞(MDC)诸如iDC直接或间接介导的其它病理学疾患。此外,用含有IgG Fc片段功能性部分的分子在装置(本文中描述为“涂层装置”,其被植入身体中或者被附着至动物(例如,人患者)的身体)上固定化IgG Fc的功能性部分可以减轻(若未阻止的话)对此类装置的炎性应答。

[0339] 本发明提供了一种抑制单核细胞衍生细胞(MDC)的活性的方法。该方法包括使细胞与包含具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物接触。所述接触可以是体外的、体内的、或回体的。或者,所述细胞可以在动物中。所述动物可以是患有或者有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)的动物。MDC可以是例如树突细胞、巨噬细胞、单核细胞、或破骨细胞。

[0340] 本发明还提供了一种治疗或预防的方法。该方法包括给动物施用含有具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物,所述动物是患有或者有风险形成MDCMC的动物。

[0341] 如本文中所使用的,术语“单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)”指直接或间接、部分或完全由于单核细胞衍生细胞的活性,或由其生成的因子引起的病理学疾患。单核细胞衍生细胞包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、交错树突状细胞(一般而言,在本文中称为“树突细胞”,包括树突样细胞和滤泡树突样细胞)(成熟的和未成熟的)、破骨细胞、小胶质样细胞、单核细胞衍生的胰岛素生成胰岛样细胞、单核细胞衍生的未成熟的肥大细胞和单核细胞衍生的微粒。

[0342] 对于使用经固定的Fc进行的方法,术语“Fc试剂”指包含免疫球蛋白Ig(IgG) Fc片段的一个或多个(例如2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、12个、15个、18个、20个、或更多个)功能性部分的任何分子,或分子复合物。IgG的Fc片段由IgG分子中连接在一起的两条IgG重链的C端部分构成,而且由连接在一起的两条重链的铰链区、CH2域、和CH3域构成。“IgG Fc片段的功能性部分”由连接在一起的两条重链的铰链区、CH2域,和任选地,CH3域的前50个(自N端起)氨基酸中的所有或一些(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、或49个)构成。在人中,(a) IgG1铰链区含有15个氨基酸,CH2域含有110个氨基酸,而CH3域含有106个氨基酸;(b) IgG2铰链区含有12个氨基酸,CH2域含有109个氨基酸,而CH3域含有107个氨基酸;(c) IgG3铰链区含有62个氨基酸,CH2域含有104个氨基酸,而CH3域含有106个氨基酸;而(d) IgG4铰链区含有12个氨基酸,CH2域含有109个氨基酸,而CH3域含有107个氨基酸。

[0343] 如在野生型IgG分子中的,在上文所描述的Fc试剂中,自IgG重链衍生的两条多肽链通常但不必是相同的。如此,Fc试剂可以是(不限于)完整的IgG分子、与非免疫球蛋白衍

生的多肽连接的完整的IgG分子、IgG Fc片段、与非免疫球蛋白衍生的多肽连接的IgG Fc片段、IgG Fc片段之功能性部分、与非免疫球蛋白衍生的多肽连接的IgG Fc片段之功能性部分或任何这些的多聚物(例如二聚物、三聚物、四聚物、五聚物、六聚物、七聚物、八聚物、九聚物、或十聚物)。Fc试剂还可以是上文所描述的Stradomer和Stradobody,只要它们落入上文的Fc试剂的定义内。

[0344] 在经固定的Fc中,Fc试剂的免疫球蛋白重链构件可以具有野生型氨基酸序列,或者它们可以是野生型氨基酸序列,但具有不超过20处(例如不超过:19处、18处、17处、16处、15处、14处、13处、12处、11处、10处、9处、8处、7处、6处、5处、4处、3处、2处、或1处)氨基酸替代。此类替代优选,但不必是保守替代。通常,保守变化包括下组内的变化:甘氨酸和丙氨酸;缬氨酸、异亮氨酸、和亮氨酸;天冬氨酸和谷氨酸;天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸和苏氨酸;赖氨酸、组氨酸和精氨酸;及苯丙氨酸和酪氨酸。

[0345] 本发明的“Fc试剂”具有衍生Fc试剂IgG重链构件的IgG分子(参照IgG分子)结合感兴趣的Fc受体的能力的至少25%(例如,至少:30%;40%;50%;60%;70%;80%;90%;95%;98%;99%;99.5%;或100%或甚至更多)。若“Fc试剂”具有自超过一种类型的IgG分子衍生的重链构件,则参照IgG分子是以最大亲和力结合感兴趣相关Fc受体的分子。

[0346] 如本文中所使用的,“经固定的Fc”指与如下文所定义的“基底”结合的Fc试剂。术语“经固定的Fc”、“结合的Fc”和“稳定化的Fc”是同义术语。经固定的Fc由附着至基底的Fc(包括但不限于包含Fc功能性部分的任何多肽)之功能性部分构成。经固定的Fc包括例如,经由Fc的多聚物与基底的直接结合以及间接结合;在分离中掺入完整IgG Fc;仅掺入IgG Fc的功能域;或掺入完整IgG Fc或IgG Fc的功能域作为较大多肽诸如抗体、Stradomer、或Stradobody的一部分。

[0347] 如应用于经固定的Fc的,术语“基底”指固体、半固体、或凝胶状物体。可以将基底植入动物身体中,或者附着(或粘附)至动物身体的表面。基底可以包括例如液体或气体成分,但是基底的至少一部分是固体的、半固体的、或凝胶状的。如此,基底可以是如下基底,其在水溶剂中是基本上不溶的,但是在非水溶剂中是可溶的。此类基底包括脂质(例如磷脂)、脂肪酸、和其它脂溶性的、水溶剂不溶性的化合物。自此,会清楚的是,基底包括脂质体。基底可以是多孔的或非多孔的。在某些实施方案中,基底对于将其植入、附着、或粘附的表面和/或身体而言是惰性的。

[0348] 基底可以含有合成聚合物或者由合成聚合物制成,例如尼龙、特氟隆(Teflon)、涤纶(dacron)、聚氯乙烯、PEU(聚(酯型氨基甲酸酯))、PTFE(聚四氟乙烯)、和PMMA(甲基丙烯酸甲酯)PEEK、热塑性高弹体、不透射线的聚合物、聚醚砜、硅、聚碳酸酯、聚氨酯、聚异丁烯及其共聚物、聚酯、聚烯烃、聚异丁烯、乙烯 α 烯烃(ethylene- α olefin)共聚物、丙烯酸聚合物和共聚物、卤乙烯聚合物和共聚物诸如聚氯乙烯、聚乙烯醚、聚乙烯基甲基醚、聚偏二卤乙烯(polyvinylidene halide)、聚偏二氟乙烯、聚偏二氯乙烯、聚丙烯腈、聚乙烯酮(polyvinyl ketone)、聚乙烯芳香剂(polyvinyl aromatics)、聚苯乙烯、聚乙烯酯、聚醋酸乙烯酯、乙烯基单体的共聚物、乙烯基单体和烯烃的共聚物、乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS树脂、乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚酰胺、尼龙66、聚己酸内酯、醇酸树脂、聚氧乙烯、聚酰亚胺、聚醚、环氧树脂、人适丝(rayon)-三乙酸酯、纤维素、乙酸纤维素、丁酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、玻璃纸(cellophane)、硝酸纤维素、丙酸纤维素、纤维素

醚、羧甲基纤维素、胶原、几丁质、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-聚氧化乙烯共聚物、聚硅氧烷、取代聚硅氧烷、乙烯醋酸乙烯酯共聚物、聚烯烃高弹体、和EPDM橡胶、及其组合。

[0349] 基底还可以含有金属或金属合金,或者由金属或金属合金制成,例如不锈钢、铂、铱、钛、钽、镍-钛合金、和钴-铬合金。此外,基底可以包括或者是动物组织或动物组织产物,例如组织或器官移植物。动物组织可以是例如,骨(例如成骨骨)或软骨。此外,基底可以含有蛋白质,例如胶原或角蛋白。基底还可以是或者含有组织基质,例如无细胞组织基质。颗粒和非颗粒无细胞基质详细记载于例如,美国专利号5,336,616和6,933,326,本文中通过提及而完整收入其公开内容。基底还可以是或者包括动物细胞(例如组织修复细胞诸如成纤维细胞;间充质干细胞),并且它可以是例如毛发移植栓(hair transplant plug)。基底可以含有或者是多糖,例如琼脂糖。它还可以含有或者是盐,优选相对不可溶的盐,例如硫酸钙。基底可以是凝胶或乳膏。此外,它可以含有硅或硅橡胶(silastic)。基底还可以含有天然纤维,例如丝、棉、或羊毛。

[0350] 另外,基底可以是可植入的医学装置。它可以是例如支架(例如,血管支架诸如冠状动脉支架;气道支架诸如气管内或鼻支架;胃肠支架诸如胆或胰支架;泌尿器支架诸如输尿管支架)或外科缝线(例如,编织丝、铬肠线、尼龙、塑料、或金属缝线)或外科夹(例如,动脉瘤夹)。基底可以是例如人工髌、人工髌关节、人工膝、人工膝关节、人工肩、人工肩关节、人工指或趾关节、骨板、骨桩、骨不愈合植入物、椎间盘植入物、骨粘固剂、或骨粘固剂间隔物。它还可以是动脉-静脉分流器(arterial-venous shunt)、可植入的金属丝(implantable wire)、起搏器、人工心脏、心脏辅助装置、耳蜗植入物、可植入的除颤器、脊髓刺激器、中枢神经系统刺激器、和周围神经植入物。其它基底是假牙或牙冠。

[0351] 在其它实施方案中,基底可以是血管栓塞过滤装置或笼(cage)、经皮装置、皮肤或粘膜下层贴片、或可植入的药物投递装置。基底还可以是血管移植物,其中所述血管是例如颈动脉、股动脉、或主动脉。此外,基底可以是皮下植入物、角膜植入物、眼内透镜(intraocular lens)、或接触镜(contact lens)。

[0352] 基底可以处于片、珠、网、粉末颗粒、线、珠、或纤维形式。它还可以包括或者是固体、半固体或凝胶状物质。

[0353] 优选地,在本发明中有用的聚合物是如下那些,它们是生物稳定的、生物相容的,特别在将装置插入或植入身体中的过程中,而且避免对身体组织的刺激。

[0354] 可以以多种方式之任一种来将Fc试剂包被(即固定或稳定化)至基底上。例如,可以将它们直接包被在基底的表面上,在那里它们通过疏水相互作用保持附着。下文是所描述的少许其它牵涉聚合物使用的方法(a)-(e):

[0355] (a) 混合Fc试剂与可混合的聚合物混合物,然后将其铺设至可植入的合成材料的表面上,由此稳定化Fc试剂。本领域中常规用于制备聚合物混合物的单体包括PLMA[聚(甲基丙烯酸月桂酯)];PEG[聚乙二醇]、PEO[聚氧化乙烯];经羟基官能化(functionalized)的甲基丙烯酸聚合物PMMA、PEMA、PPMA和PBMA;衣康酸酯(itaconate);延胡索酸酯(fumarate);和Styrenics。

[0356] (b) 将聚合物内涂层或纳米尺寸膜粘附至基底表面,然后将Fc试剂粘附至聚合物内涂层或纳米尺寸膜,由此稳定化Fc试剂。

[0357] (c) 将聚合物单体薄膜应用可植入的基底表面,然后引起单体多聚化。此类单体包

括例如甲烷、四氟乙烯、苯、甲醇、环氧乙烷、四乙二醇二甲醚(Tetraglyme)、丙烯酸、丙烯胺、羧乙基甲基丙烯酸酯、N-乙烯基吡咯烷酮、和巯基乙醇。然后将Fc试剂附着至所得的单体。

[0358] (d) 用附着至Fc试剂的蛋白质诸如蛋白质A或清蛋白包被基底,由此使Fc稳定化至基底的表面。

[0359] (e) 可以用结合可植入的合成材料的疏水性氨基酸的链给Fc试剂加上标签,并引起稳定化的Fc一致地取向。

[0360] 可以将本发明的方法应用至任何动物物种,并且制备Fc试剂中IgG衍生的部分的IgG分子可以来自任何动物物种。自然地,相关动物物种是那些出现IgG或IgG样分子的。一般而言,向其应用该方法的物种和该方法中所使用的Fc试剂中IgG衍生的部分的物种是相同的。然而,它们不必是相同的。优选地,相关动物物种是哺乳动物,并且这些包括但不限于人、非人灵长类(例如猴、狒狒、和黑猩猩)、马、牛动物(例如公牛、母牛、或牛)、猪、山羊、绵羊、犬、猫、家兔、沙鼠、仓鼠、大鼠、和小鼠。非哺乳动物物种包括例如,鸟类(例如鸡、火鸡、和鸭)和鱼。

[0361] 使用经固定的Fc,术语“治疗”、“处理”、和“预防”具有与上文关于Stradomer和Stradobody所描述的相同的意义。

[0362] 若经固定的Fc是用Fc试剂包被的可植入装置,则可以使用本领域中公知的方法将它们植入、附着至、或粘附至相关受试者的相关内部器官或组织或身体表面。若将它们配制为例如悬浮液、粉末,则可以如上文关于Stradomer和Stradobody所描述的那样配制和施用它们。

[0363] 可以使用本发明的固定Fc试剂来治疗或预防疾患,包括但不限于癌症、充血性心力衰竭(CHF)、血管炎、酒渣鼻、痤疮、湿疹、心肌炎及其它心肌层疾患、系统性红斑狼疮、糖尿病、脊椎病、滑膜成纤维细胞、和骨髓基质;骨质丢失;佩吉特氏病、肥大性骨形成(hypertrophic bone formation);废用性骨质减少;营养不良、牙周病、高歌氏病、郎格汉斯细胞组织细胞增多症、脊髓损伤、急性脓毒性关节炎、骨软化、库欣氏综合征、单骨纤维性骨结构不良、多骨纤维性结构不良、牙周重建、和骨折、骨痛治疗、和体液恶性高钙血症、强直性脊柱炎和其它脊椎关节病;移植排斥、和病毒感染。

[0364] 所有自身免疫性疾病可以部分或完全是MDCMD。如本文中所使用的,术语“自身免疫性疾病”指有变化的一组超过80种慢性疾病。在所有这些疾病中,根本的问题在于身体的免疫系统攻击身体自身。自身免疫性疾病影响所有主要的身体系统,包括结缔组织、神经、肌肉、内分泌系统、皮肤、血液、和呼吸和胃肠系统。

[0365] 自身免疫性疾病或疾患可以是血液免疫学过程,包括但不限于特发性血小板减少性紫癜、同种免疫性/自身免疫性血小板减少、获得性免疫性血小板减少、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、细小病毒B19相关红细胞再生障碍、获得性抗因子VIII自身免疫、获得性冯·威利布兰德病、未知意义的单克隆丙种球蛋白病和多发性骨髓瘤、败血症、再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍、戴-布二氏贫血、新生儿溶血病、免疫介导的嗜中性粒细胞减少症、血小板输注不应性、新生儿输血后紫癜、溶血性尿毒症综合征、系统性血管炎、血栓性血小板减少性紫癜、或埃文斯综合征。

[0366] 自身免疫性疾病或疾患可以是神经免疫学过程,包括但不限于格-巴二氏综合征、

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根性神经病、副蛋白血症IgM脱髓鞘性多神经病、朗-伊二氏肌无力综合征、重症肌无力、多灶性运动神经病、与抗GM1抗体有关的下位运动神经元综合征、脱髓鞘、多发性硬化和视神经炎、僵人综合征、具有抗Yo抗体的副肿瘤性小脑变性、副肿瘤性脑脊髓炎、具有抗Hu抗体的感觉神经病、癫痫、脑炎、脊髓炎、脊髓病尤其是与人T细胞亲淋巴病毒-1有关的、自身免疫性糖尿病神经病变、或急性特发性自主神经异常神经病。

[0367] 自身免疫性疾病或疾患可以是风湿性疾病过程,包括但不限于川崎氏病、类风湿性关节炎、费耳提氏综合征、ANCA阳性血管炎、自发性多肌炎、皮炎、抗磷脂综合征、复发性自然流产、系统性红斑狼疮、幼年型特发性关节炎、雷诺氏、CREST综合征、或葡萄膜炎。

[0368] 自身免疫性疾病或疾患可以是皮肤免疫学疾病过程,包括但不限于中毒性表皮坏死松解症、坏疽、肉芽肿、自身免疫性皮肤起泡疾病包括寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮、和落叶型天疱疮、白癜风、链球菌中毒性休克综合征、硬皮病、系统性硬化症包括弥漫性和局限性皮肤系统性硬化症、或特应性皮炎(尤其是类固醇依赖性的)。

[0369] 自身免疫性疾病或疾患可以是肌肉骨骼免疫学疾病过程,包括但不限于包涵体肌炎、坏死性筋膜炎、炎性肌病、肌炎、抗饰胶蛋白聚糖(BJ抗原)肌病、副肿瘤性坏死肌病、X连锁的形成空泡的肌病、青霉素诱发的多肌炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、或心肌病。

[0370] 自身免疫性疾病或疾患可以是胃肠免疫学疾病过程,包括但不限于恶性贫血、自身免疫性慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、乳糜泻、疱疹样皮炎、隐源性肝硬化、反应性关节炎、克罗恩氏病、惠普尔氏病、溃疡性结肠炎、或硬化性胆管炎。

[0371] 自身免疫性疾病或疾患可以是移植物抗宿主病、抗体介导的移植物排斥、骨髓移植后排斥、传染病后炎症、淋巴瘤、白血病、瘤形成、哮喘、具有抗β细胞抗体的1型糖尿病、斯耶格伦氏综合征、混合性结缔组织病、阿狄森氏病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、膜性增生性肾小球肾炎、古德帕斯丘氏综合征、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、韦格纳氏肉芽肿病、微多动脉炎、丘-施二氏综合征、结节性多动脉炎或多系统器官衰竭。

[0372] 本文中的“癌症”指或描述哺乳动物中特征通常为细胞生长不受调控的生理疾患。癌症的例子包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤(包括脂肪肉瘤、成骨肉瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、软骨肉瘤)、破骨细胞瘤、神经内分泌肿瘤、间皮瘤、脊索瘤、滑膜瘤、施旺细胞瘤、脑脊膜瘤、腺癌、黑素瘤、和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症更具体的例子包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞癌、小细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌、睾丸癌、食管癌、胆管肿瘤、尤因氏瘤、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯氏肿瘤、睾丸肿瘤、肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室鼓膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、骨髓/脊髓发育不良疾病、重链病、神经内分泌肿瘤、施旺细胞瘤、和其它癌瘤、头颈癌、骨髓瘤形成诸如急性骨髓性白血病,包括成熟情况中的AML、未分化情况中的AML、急性前髓细胞性白血病、急性骨髓单核细

胞性白血病、和急性单核细胞性白血病、骨髓/脊髓发育不良综合征、和慢性骨髓增生性病征,包括慢性骨髓性白血病、中枢神经系统肿瘤,例如脑肿瘤(胶质瘤、神经母细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、和视网膜母细胞瘤)、实体瘤(鼻咽癌、基底细胞癌、胰腺癌、胆管癌、卡波西氏肉瘤、睾丸癌、子宫癌、阴道癌或宫颈癌、卵巢癌、原发性肝癌或子宫内膜癌、血管系统肿瘤(血管肉瘤和血管周细胞瘤)、血液学瘤形成和肿瘤样疾患例如何杰金氏淋巴瘤;非何杰金氏淋巴瘤(伯基特氏淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤/慢性淋巴细胞性白血病、蕈样肉芽肿病、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、毛细胞性白血病和淋巴浆细胞性白血病)、淋巴细胞前体细胞的肿瘤、包括B细胞急性成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、和T细胞急性成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、胸腺瘤、成熟T和NK细胞的肿瘤、包括外周T细胞白血病、成人T细胞白血病/T细胞淋巴瘤和大颗粒淋巴细胞白血病、溶骨性骨癌、和骨转移。

[0373] 如本文中所使用的,“有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾病(MDCMD)”的受试者指有形成MDCMD的素因,即形成MDCMD的遗传素因或者已经被暴露于能导致MDCMD的条件的受试者。“怀疑患有MDCMD”的受试者指具有一项或多项MDCMD症状的受试者。从上文看,会清楚的是,“有风险形成MDCMD”的受试者或怀疑患有MDCMD”的受试者都不是感兴趣物种内的所有个体。

[0374] 在任何上文的方法中,MDCMC可以是由基底引起的,并且Fc试剂用来阻止或改善MDCMC。

实施例

[0375] 实施例1:免疫学活性生物模拟物的构建体设计

[0376] 已经将编码来自人IgG1的Fc片段单体的序列(SEQ ID NO:1)克隆入包含选定的限制酶切割位点、IgK信号(下文进一步限定的)和表位标签的表达载体(pCDNA 3.1D/V5His TOPO Invitrogen)中以创建IgG1单体序列{限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1(铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签(V5和His)-终止},图17中所显示的(SEQ ID NO:19)。将该构建体转染入CHO细胞(CHO-002)中以进行蛋白质生成。另外,我们已经设计了具有如下通用结构的数种Stradomer结构:

[0377] a) {限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1(铰链-CH2-CH3)-XbaI位点IgG1(铰链-CH2-CH3)-终止}(SEQ ID NO:21)(还可参见图4A和图18);

[0378] b) {限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1(铰链-CH2-CH3)-XbaI位点IgG1(铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签(V5和His)-终止}(SEQ ID NO:23)(还可参见图19);

[0379] c) {限制酶位点-IgK信号-EcoRV位点-IgG3(铰链-CH2-CH3)-IgG1(铰链CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签(V5和His)-终止}(SEQ ID NO.:25)(还可参见图21);和

[0380] d) {限制酶位点-IgK信号-EcoRV位点-IgE(CH2)-IgG1(铰链-CH2-CH3)-IgG1(铰链-CH2)-IgE(CH4)-终止}(SEQ ID NO.:27)(还可参见图22)。

[0381] 使用PCR对IgG1Stradomer构建体a)(SEQ ID NO:21;图18)进行工程化改造。使用与IgG1的铰链序列(在5'末端)(SEQ ID NO:29)和与IgG1的C端(在3'末端)(SEQ ID NO:30)互补的引物来扩增IgG1铰链-Fc区。将限制性位点添加至引物以容许以符合读码框方式克隆与第一Fc域串联的第二Fc域,克隆入pCDNA克隆载体(pCDNA 3.1DN5His TOPO,

Invitrogen) 中。在C端引物的限制性位点前添加终止密码子以阻止此构建体的侧翼序列的连读。

[0382] 类似地制备Stradomer构建体b) (SEQ ID NO:23;图19), 并且其含有如上文所描述的IgG1 Fc-IgG1 Fc但还含有向构建体C端添加的两个表位标签。使用这些表位标签来鉴定或纯化蛋白质。在此第二种构建体中, 终止密码子之前以符合读码框方式存在两个表位标签, 即V5和His标签。

[0383] 通常常规分泌的蛋白质含有在蛋白质N端的疏水信号序列。对于Stradomer构建体, 我们使用从蛋白质切出的IgK信号序列METDTLLLWVLLLVPGSTG (SEQ ID NO:35), 因为它被哺乳动物细胞诸如中国仓鼠卵巢细胞分泌。预测的切割位点基于用于信号位点切割预测的算法 (SignalP 3.0)。

[0384] 制备与上文a) 和b) 类似的别的Stradomer构建体, 其含有如上文所描述的IgG1 Fc-IgG1 Fc构建体 (具有和没有表位标签) 但在构建体: IgG1 Fc-IgG3铰链-IgG1 (CH2-CH3) 中使用IgG3铰链域。

[0385] 实施例2: 免疫学活性生物模拟物的设计和测试

[0386] 经包被的IVIG和经包被的Fc刺激类似的表型变化

[0387] IVIG和Fc在包被至无菌平板孔的壁和底面上时对未成熟DC刺激几乎相同的CD1a和CD86水平变化, 并延迟CD11c的上调。由于公认的DC在ITP中的关键作用, 这些数据提供用于评估IVIG模拟物诸如Stradomer的功能的理性模型。我们还得出结论, 重组Fc完全重演由IVIG诱导的表型变化的实情提示, IVIG对DC的影响很可能是Fc介导的。

[0388] Stradomer产生

[0389] 我们已经构建了4种不同类的Stradomer以模拟IVIG对未成熟DC的影响。除非指明, 各自生成下文表3中所显示的串联Stradomer、构成簇Stradomer的簇Stradomer单元、构成核心Stradomer的核心Stradomer单元、和Fc片段Stradomer。为了获得下文所显示的人构建体之每一种的合适序列, 从自人PBMC提取的总RNA合成cDNA。为了自其它物种获得那些序列, 从那些物种的组织纯化RNA。使用随机引发来生成cDNA。使用cDNA以使用PCR来扩增想要的片段, 以便合成、克隆和随后通过序列分析表征DNA片段。如下生成最终的构建体, 即通过用PCR进行的交叠延伸进行缝合 (sewing) (Horton RM, Hunt HD, Ho SN, Pullen, JK和Pease LR. Engineering hybrid genes without the use of restriction enzymes: gene splicing by overlap extension. Gene 77:6168, 1989) 或利用现有的相容的限制性位点来融合合适的片段。

[0390] 例如, 在G-007的克隆中, 将IgECH4域直接融合至IgG1的CH2域, 在该蛋白质的3'端。这是通过制备含有IgG1CH2 (C端) 与IgECH4的N端氨基酸的交叠序列的引物来实现的。在一种情况中, 使用杂合引物与IgG1序列来扩增5', 并使用互补引物与来自IgECH4 C端的3'引物来扩增。混合来自这两个反应的产物, 并使用侧翼引物来扩增融合蛋白。序列分析证实该构建体。

[0391] 在许多情况中, 利用如下限制性位点, 其方便地存在于要连接的分子的末端。在限制性位点处于融合时, 所连接的序列的末端有可检测的剩余限制性序列。对下文表3中所显示的大多数构建体使用此办法。图24中提供了表3中所显示的Stradomer的氨基酸序列。显示了一些具有His标签的序列, 本领域中已知所述His标签可用于纯化蛋白质。

[0392] 表3

[0393] 串联Stradomer

	N端	铰链	CH2	CH3	铰链	CH2	CH3			
G-003		IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1			
G-004		IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG			
G-007	IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1			IgECh4	
G-011	IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1			
G-012	IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgECh4	
G-012	IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgECh4	
[0394] G-014		IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
G-016		IgG3	IgG3	IgG3	IgG1	IgG1	IgG1			
	(x-b)限制酶									
G-017	接头	IgG1	IgG	IgG1x-b	IgG1	IgG1	IgG1			
G-023		IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	Ig3H 32/62		
G-024		IgG3	IgG3	IgG3	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
G-025	107aa	IgG1	IgG1	IgG1						
G-026	107aa	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1			

[0395] Fc片段Stradomer和核心Stradomer

[0396] 构件

	N端	铰链	CH2	CH3	铰链	CH2	CH3
--	----	----	-----	-----	----	-----	-----

[0397] G-002 IgG1 IgG1 IgG1

G-022 IgG1 IgG1 IgG1 IgG3铰链

[0398] 簇Stradomer单元

	N端	铰链	CH2	CH3	铰链	CH2	CH3	
	G-008		IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgM CH3-CH4-TP
	G-009		IgG1	IgG1	IgG1	IgMCH3-CH4-TP		
	G-010	IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-018		IgG2	IgG2	IgG2	IgG1	IgG1	IgG1
	G-019	IgG2铰链	IgG1	IgG1	IgG			
	G-020	IgG2铰链	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
	G-021	IgG2铰链	IgG1	IgG1	IgG1			
[0399]	G-027	IgECh2-IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-028	ILZ	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-029	ILZ-IgECh2	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-030	ILZ	IgG2	IgG2	IgG2	IgG1	IgG1	IgG1
	G-031	ILZ-IgG2铰链	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-032	ILZ-ILZ	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-033	IgG2铰链-IgECh2		IgG1	IgG1	IgG		
	G-034	IgG2铰链-ILZ	IgG2	IgG2	IgG2	IgG1	IgG1	IgG1
	G-035	IgG2铰链-IgG2铰链	IgG1	IgG1	IgG1			
	G-036	IgG2铰链-ILZ	IgG1	IgG1	IgG1			

[0400] 要制备的

	N端	H	CH2	CH3	H	CH2	CH3	H	CH2	CH3
	401		IgG1	IgG1	IgG1	IgG3	IgG3	IgG3		
	402		IgG3	IgG1	IgG1	IgG3	IgG1	IgG1		
	403		IgG1	IgG3	IgG1	IgG1	IgG3	IgG1		
	404		IgG1	IgG1	IgG3	IgG1	IgG1	IgG3		
[0401]	405		IgG3	IgG3	IgG1	IgG3	IgG3	IgG1		
	406		IgG1	IgG1	无	IgG3	IgG3	无		
	407		IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3
	408		IgG1	IgG1	IgG1	IgG3	IgG3	IgG3	IgG1	IgG1
	409		IgG3	IgG3	IgG3	IgG1	IgG1	IgG1	IgG3	IgG3
	410		IgG3	IgG1	IgG1	IgG3	IgG1	IgG1	IgG3	IgG1

	411	IgG3	IgG3	IgG1	IgG3	IgG3	IgG1	IgG3	IgG3	IgG1
	412	IgG1	IgG1	IgG4CH4	IgG3	IgG3	IgG4CH4	IgG1	IgG1	IgGCH4
[0402]	413	IgG1	IgG1		IgG3	IgG3		IgG1	IgG1	
	414	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
	415	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3	IgG3

[0403] Stradomer蛋白质表达

[0404] 为了Stradomer的蛋白质表达,将编码上文所描述的Stradomer的质粒DNA转染入CHO悬浮细胞(Freestyle™ MAX CHO表达系统,Invitrogen CA)中。蛋白质表达后,通过使用蛋白A或蛋白G亲和柱进行的亲和柱层析来从培养液纯化所表达的Stradomer。如下分析纯化的Stradomer,即在还原性条件下进行SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳),接着是考马斯蓝染色以证实预期大小的单体蛋白质条带的存在,如以下所例示的:G-002:约35KD条带、G-004:约70KD条带、G-010:约45KD条带、G-011:约80KD条带、G-012:约85KD条带、G-018:约70KD条带、G-019:约35KD、G-028:约37KD条带。还可以将编码所描述的Stradomer的质粒DNA转染入其它哺乳动物细胞诸如HEK 293、BHK细胞、鼠NS0、和鼠SP2/0细胞中。

[0405] 多聚物形成

[0406] 我们观察到,这些构建体在进行转染、培养、和纯化时可以在非变性的和变性的蛋白质分析中产生预期大小的蛋白质。另外,我们观察到,某些化合物还展现出较大的条带,其按照大小标准是预期的二聚体蛋白质的多聚物。

[0407] 如下分析选定的Stradomer形成高阶化合物,即进行在非还原性条件(A)和还原性条件(B)下进行的SDS-PAGE,接着是Western印迹。SDS-PAGE分析显示与还原性条件相比在非还原性条件下形成Stradomer G-002、G-010、和G-019的高分子量化合物:

[0408] • G-002:在还原性条件下约35KD条带——在非还原性条件下在约70KD(二聚物)和135KD(四聚物)处的条带。

[0409] • G-010:在还原性条件下约45KD条带——在非还原性条件下在约90KD(二聚物)和180KD(四聚物)处的条带。

[0410] • G-019:在还原性条件下约35KD条带——在非还原性条件下在约70KD(二聚物)和140KD(四聚物)处的条带。

[0411] 二聚化蛋白质的四聚体和其它高阶多聚物会显著促成化合物的生物学活性,如通过未成熟树突细胞测定法所测量的(参见下文)。

[0412] Stradomer单体、Stradomer、和Stradomer的高阶多聚物维持识别位点。

[0413] 家兔抗人IgG(Fc)[Thermo Scientific 31789]识别表3中的每一种蛋白质。我们自此得出结论,这些蛋白质之每一种维持此抗体的识别位点。

[0414] 等离振子共振成像

[0415] 使用表面等离振子共振(SPR)技术(可经Biacore®购买得到)来评估表3中的Stradomer结合Fc γ R IIIa的能力。如下经由胺偶联将人Fc γ R IIIa直接固定化至CM5Biacore芯片,即将配体在乙酸盐pH5.0中稀释至5ug/ml的浓度。以5ul/分钟的速率将配体在指定的流动池上灌注,直至达到250的RU。然后用乙醇胺封闭流动池。将Stradomer和

IVIG在HBS-EP (0.01M HEPES pH 7.4; 0.15M NaCl; 3mM EDTA; 0.005% Surfactant P20) 中稀释至1000nM, 和连续稀释的500nM、250nM、125nM及最终的62.5nM。仅含有缓冲液 (HBS-EP) 的基线样品也包括在内。对所有样品都使用20ul/min的流速。注射总共60uL的样品, 达3分钟的注射时间。通过在流动池上灌注运行缓冲液达约10分钟的较长的一段时间来实现再生。

[0416] 在500nM, Stradomer G-010构建体相对于基线所测量的Req (平衡) 在人Fc γ RIIIa上灌注时是24.9RU, 而使用1:1结合模型, KD是 $1.95e-7$ 。在人Fc γ RIIIa上500nM的IVIG给出63.6RU的Req和使用1:1结合模型的 $1.89e-7$ 的KD。因此, 确定G-010结合Fc γ RIIIa。已经对其它生物模拟物化合物评估类似的结合能力。这里是一些其它例子:

	1:1 w质量传递				二价拟合	
	Rmax	Chi2	KD(M)	KA(1/M)	Rmax	Chi2
<u>对照:</u>						
	阴性(小鼠IgG2a)	2.05	0.451	4.7e-9	2.1e8	5.21 0.39
[0417]	阳性(IVIG)	87.7	6.8	1.9e-7	5.3e6	
<u>生物模拟物:</u>						
	002	6.46	1.12	2.2e-8	4.9e7	16.7 0.82
	004	30.2	1.74	4.8e-8	2.5e7	88.2 2.47
	011	25.9	0.361	5.5e-6	1.8e7	57.4 0.15

[0418] 我们得出结论, 按照等离振子共振分析这些蛋白质具有变化的结合重组Fc γ RIIIa的能力, 而且某些化合物诸如G-010具有二价曲线拟合, 这与通过二价抗体所看到的一致, 并且指明Stradomer对Fc γ RIIIa可以具有多价结合。

[0419] Stradomer模拟IVIG的生物学效应

[0420] 评估这些Stradomer的生物学功能。为了测定表3中的每种Stradomer模拟IVIG在患有ITP的个体中的功能效用的能力, 我们开发了使用未成熟树突细胞 (iDC) 进行的体外测定法。选择iDC作为靶细胞的基本原理基于如下发表的数据, 它表明DC自用IVIG处理的小鼠的过继转移给未接触抗原的动物赋予针对形成ITP的保护。(Siragam, V. 等. Intravenous immunoglobulin ameliorates ITP via activating Fc[gamma]receptors on dendritic cells. Nat Med 12, 688 (2006))。在我们的起始研究中, 我们评估所包被的 (意味着固定至平板的) 重组Fc (rFc) 和IVIG对人CD14+细胞 (在存在IL-4和GM-CSF的情况中培养的) 上的多种活化、成熟和共刺激标志物的表达的影响。在与在单独的细胞因子中培养的细胞比较时, 暴露于包被的IVIG或包被的rFc的细胞展现出CD86表达的显著增强和CD1a表达的下调以及CD11c上调的延迟。

[0421] 接着, 我们测定表3中的Stradomer是否模拟所包被的IVIG或所包被的Fc对iDC的所描述影响。这些化合物在被包被至平板孔壁和底面时确实模拟该效应: G-002、G-004、G-005、G-014、G-018、和G-019。这些化合物在被包被至平板孔壁和底面时没有模拟该效应: G-010、G-011、和G-012。

[0422] 这些化合物在可溶时确实模拟所包被的IVIG或所包被的Fc对iDC的效果: G-002、

G-010、G-014、G-018、和G-019。这些化合物在可溶时没有模拟该效果：G-004、G-005、G-011、和G-012。

[0423] 可以测试iDC暴露于所包被的IVIG是否会影响对促炎性刺激物的随后响应。

[0424] 我们从这些数据得出以下结论：

[0425] i. 挑选的Stradomer在组织培养平板上包被时模拟所包被的IVIG上调未成熟DC上的CD86表达和阻抑未成熟DC上的CD1a表达的功能能力，

[0426] ii. 以低剂量以可溶性形式施用的挑选的Stradomer模拟所包被的IVIG上调iDC上的CD86表达和阻抑iDC上的CD1a表达的功能能力，

[0427] iii. 某些Stradomer能在可溶性形式和包被形式两者中诱导表型变化，而其它Stradomer诸如G-010能在可溶性形式而非包被形式中诱导表型变化，

[0428] iv. 不同结构的Stradomer可以是有生物学活性的，如自G-002形成的Fc片段Stradomer和自G-010形成的簇Stradomer所证明的，

[0429] v. 在蛋白质分析上看到比通过Stradomer单体二聚化所预期的要大的结构，并且与IVIG相比，这些多聚体结构可以符合生物学活性，和

[0430] vi. 自二聚化Stradomer单体形成的Stradomer能展现出等离子共振上的二价拟合，其与多个Fc γ 受体的结合一致，而且提示Stradomer的多聚体三级结构的存在。

[0431] 实施例3：热聚集的生物模拟物比IVIG更具效力

[0432] Stradomer是聚集的免疫球蛋白的生物学活性模拟物，尤其是那些免疫球蛋白的聚集的Fc片段的生物学活性模拟物。在一些情况中，本文中所描述的生物模拟物的热聚集能提高生物学活性。我们得出结论，如本文中所描述的热聚集的生物模拟物能与IVIG一样有效力。

[0433] 实施例4：Fc片段展现出数种活性

[0434] 已经在上文所描述的实验中使用Fc片段作为阳性对照，其中包被蛋白质，由此固定至塑料，由此展现出模拟所包被的IVIG的生物学行为。还可以使用Fc片段作为核心Stradomer单元，诸如在其被附着至核心模块时，诸如脂质体、珠子、或清蛋白。此外，我们已经证明了，Fc片段在某些表达系统和某些细胞类型（诸如使用CHO-S细胞的Invitrogen FreestyleMax瞬时转染系统）中培养时能在蛋白质分析上形成高阶多聚物、在等离子共振成像上展现出二价结合样式、而且以可溶性形式在未成熟DC测定法中展现出与所包被的IVIG相当的深刻的（profound）生物学活性。因此，我们得出结论，在某些仔细控制的条件下，Fc片段形成Fc片段Stradomer。此效应可能是由于翻译后修饰，诸如糖基化变化。

[0435] 实施例5：作为经Fc包被的珠子的核心Stradomer相对于未包被的珠子可以改变吞噬细胞的潜力。

[0436] 使用Ficoll-Hypaque密度梯度离心从健康供体的暗黄覆盖层（buffy coat）分离PBMC。分离后，用PBS清洗PBMC两次。然后使用MACS分离柱（Miltenyi）来纯化CD14+细胞。对经纯化的细胞计数，并重悬至 2×10^5 /ml RPMI完全培养基，所述RPMI完全培养基含有800ug/ml GM-CSF和5ng/ml IL-4。然后将细胞在非组织培养但无菌的6孔平板的各孔中接种。接种后，以1:1的比率将用或不用饱和量的Fc或IVIG包被的非组织培养的、聚苯乙烯FITC微球（0.52um）中的CD14+细胞添加至细胞，并于37°C，5.0%CO₂温育6天，然后通过FACS分析微球吞噬。

[0437] 经IVIG包被的珠子和经Fc包被的珠子两者都充当核心Stradomer,由此相对于未包被的珠子可以改变吞噬作用的潜力。

[0438] 实施例6:具有改变的Fc γ RIII结合亲和力的免疫学活性生物模拟物的设计

[0439] 已经显示了,共享的一组IgG1残基牵涉对所有Fc γ R的结合。还已经表明了,IgG1分子中的别的残基牵涉对Fc γ RII和Fc γ RIII两者的结合。一些残基在被改变时展现出对一种或多种受体的结合。有趣的是,S298A/K334A的特定双突变增强对Fc γ IIIa的结合,并降低对Fc γ IIb的结合。已经在图16中显示的Stradomer构建体上注意到那些残基(在两个氨基酸处都使用星号)。因此,我们可以使用定点诱变以生成如下Stradomer分子,其具有由SEQ ID NO:17编码但具有相应的S298A/K334A突变的结构。

[0440] 实施例7:重组蛋白的表达

[0441] 存在许多表达系统,它们适合于在生成上文所讨论的组合物中使用。具体地,可以采用基于真核细胞的系统来生成核酸序列、或其关联的多肽、蛋白质和肽。许多此类系统是商品化的,而且是可广泛获得的。

[0442] 在一个优选的实施方案中,使用完善建立的用于重组生成免疫球蛋白蛋白质的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞遵循标准化的方案来生成本文中所描述的Stradomer。或者,例如可以利用转基因动物来生成本文中所描述的人Stradomer,一般而言,其通过使用完善建立的转基因动物技术向动物的奶中进行表达来实现。Lonberg N.Human antibodies from transgenic animals.Nat Biotechnol.2005年9月;23(9):1117-25;Kipriyanov SM,Le Gall F.Generation and production of engineered antibodies.Mol Biotechnol.2004年1月;26(1):39-60;还可参见Ko K,Koprowski H.Plant biopharming of monoclonal antibodies.Virus Res.2005Jul;111(1):93-100。

[0443] 昆虫细胞/杆状病毒系统能产生异源核酸区段的高水平蛋白质表达,诸如记载于美国专利号5,871,986,4,879,236(通过提及而将两者完整收入本文),而且其可以例如以名称MAXBAC® 2.0自INVITROGEN®购买和以名称BACPACK™ BACULOVIRUS EXPRESSION SYSTEM自CLONTECH®购买。

[0444] 表达系统的其它例子包括STRATAGENE®的COMPLETE CONTROL™诱导型哺乳动物表达系统,其利用合成的蜕皮激素诱导型受体。诱导型表达系统的另一个例子可购自INVITROGEN®,其携带T-REX™(受四环素调节的表达)系统,即一种使用全长CMV启动子的诱导型哺乳动物表达系统。INVITROGEN®还提供了一种称作甲醇毕赤酵母(Pichia methanolica)表达系统的酵母表达系统,其设计用于在甲基营养酵母甲醇毕赤酵母中高水平生成重组蛋白。本领域技术人员会知道如何表达载体诸如本文中所描述的表达构建体以生成其编码的核酸序列或其关联的多肽、蛋白质、或肽。一般而言,参见Recombinant Gene Expression Protocols,Rocky S.Tuan,Humana Press(1997),ISBN 0896033333;Advanced Technologies for Biopharmaceutical Processing,Roshni L.Dutton,Jeno M.Scharer,Blackwell Publishing(2007),ISBN 0813805171;Recombinant Protein Production With Prokaryotic and Eukaryotic Cells,Otto-Wilhelm Merten,Contributor European Federation of Biotechnology,Section on Microbial Physiology Staff,Springer(2001),ISBN0792371372。

[0445] 实施例8:免疫学活性生物模拟物的表达和纯化

[0446] 将实施例1和实施例2中所描述的核酸构建体转染入天然不表达Ig的细胞系中。所编码的多肽由于它们的分泌前导序列而作为分泌蛋白质表达,一般而言,所述分泌前导序列在运输出细胞过程中被内源蛋白酶除去,或者随后可以通过本领域中公知的技术进行切割和除去。使用本领域中公知的蛋白A或His标签层析办法来纯化这些分泌的免疫学活性生物模拟物,并通过还原性和/或非还原性SDS PAGE(十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳)来证实大小。

[0447] 实施例9:用于大规模生产的免疫学活性生物模拟物的表达和纯化

[0448] 虽然可以使用多种系统来生产大量的特定蛋白质,包括细菌、昆虫细胞或酵母,但是哺乳动物细胞中的表达能使由于蛋白质糖基化改变而引起的问题最小化。已经使用哺乳动物细胞(如CHO细胞)来过度生产与Ig主链融合的多种蛋白质。构建体中的Fc域变为如下标签,其容许使用蛋白质亲和柱纯化来从细胞上清液进行随后的纯化(Harris,CL,DM Lublin and BP Morgan Efficient generation of monoclonal antibodies for specific protein domains using recombinant immunoglobulin fusion proteins: pitfalls and solutions.,J.Immunol.Methods 268:245-258,2002)。以符合Ig恒定区(特别是CH2和CH3部分Fc域单体)的读码框的方式直接克隆了许多融合蛋白。已经使用与Ig一起表达的干扰素 γ 受体胞外域的表达的具体例子来生产大量的具有功能活性的蛋白质(Fountoulakis,M,C.Mesa,G.Schmid,R.Gentz,M.Manneberg,M.Zulauf,Z.Dembic和G.Garotta,Interferon gamma receptor extracellular domain expressed as IgG fusion protein in Chinese hamster ovary cells:Purification,biochemical, characterization and stoichiometry of binding,J.Biol.Chem..270:3958-3964, 1995)。

[0449] 实施例10:具有改变的Fc糖基化的免疫学活性生物模拟物的设计

[0450] 通过基本上与Shields等关于同抗体所描述的相同的方法,可以在缺乏用于将岩藻糖添加至蛋白质碳水化合物的酶促活性的突变型CHO细胞中制备脱岩藻糖化的Fc域。使用这些来表达相对于岩藻糖化形式的相同分子具有更强的Fc γ RIII结合亲和力的Stradomer。(Robert L.Shields等.Lack of Fucose on Human IgG1N-Linked Oligosaccharide Improves Binding to Human Fc RIR and Antibody-dependent Cellular Toxicity.J.Biol.Chem.,2002年7月;277:26733-26740 (doi:10.1074/jbc.M202069200))。

[0451] 已经显示了,Fc N-聚糖中的唾液酸化变化能提高生物学活性。Kaneko Y, Nimmerjahn F,Ravetch JV.Science.2006年8月4日;313(5787):627-8。如此,可以使用类似的方法来生成具有改变的唾液酸化的Stradomer分子。

[0452] 用于改变Stradomer Fc域的糖基化的备选手段包括用于生成具有特定糖基化结构的多肽的化学酶促技术。参见Li,B.,Song,H.,Hauser,S.和Wang,L.X.2006,A Highly Efficient Chemoenzymatic Approach Toward Glycoprotein Synthesis.Org.Lett.8: 3081-3084;还可参见国际专利申请号PCT/US07/70818。

[0453] 实施例11:Fc γ RIIIa(176V/F)多态性的融合构建体

[0454] 如先前所讨论的,IVIg的抗炎活性依赖于Fc域和Fc γ RIIIa之间的主要相互反应。可以使用(SPR)技术来有效定量这些相互作用以表征免疫学活性生物模拟物与两种公认的

Fc γ RIIIa多态性变体(176V/F)的结合和解离常数两者。为了限定我们的Fc域单体对照和Stradomer构建体的结合亲和力和解离,会在CHO细胞中生成Fc γ RIIIa HIS标签融合蛋白,其具有第176位的V(SEQ ID NO:33)和F(SEQ ID NO:31)多态性变体两者。可以使这些序列进入pCDNA3.1,并转染入CHO细胞中。使用亲和Ni²⁺柱从来自经转染细胞的上清液纯化这些Fc γ RIIIa融合蛋白以纯化蛋白质。通过cDNA测序和SDS PAGE两者来表征所有Fc γ RIIIa融合蛋白。

[0455] 可以利用本领域中的多种其它方案来表达Fc γ RIIIa,并表征与免疫学活性生物模拟物的相互作用。参见例如Robert L.Shields,等.High Resolution Mapping of the Binding Site on Human IgG1 for Fc γ RI,Fc γ RII,Fc γ RIII,and FcRn and Design of IgG1 Variants with Improved Binding to the Fc γ R.J.Biol.Chem.,Feb 2001;276:6591-6604 (doi:10.1074/jbc.M009483200)的材料和方法部分。

[0456] 实施例12:体外筛选免疫学活性生物模拟物功能

[0457] 为了测试免疫学活性生物模拟物(诸如那些在实施例1中所呈现的)的功能,设计体外测定法以重演如下机制,按照该机制表现出天然Fc域在体内诱导炎症。最近已经证明了,hIVIG抑制DC的成熟,并改变IL-10、IL-12和TNF- α 的分泌(Bayry,J等,Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin, Blood 101(2):758-765(2003))。我们的Stradomer介导与hIVIG类似的对DC的影响。在体外对DC成熟的抑制和对细胞因子分泌的改变可以充当限定许多Stradomer构建体的一些生物学活性的有效手段。可以使用以下实验参数来进一步证实上文所描述的Stradomer构建体:

[0458] 表4

组	实验条件	结果测量1 (FAGS)	结果测量2 ELISA/Elispot
[0459]	1 无	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23
	2 可溶性IVIG	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23
[0460]	3 固定的WIG	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23
	4 可溶性Fc	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23
	5 固定的Fc	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23
	6 可溶性Stradomer	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23
	7 固定的Stradomer	CD1a,14,40,80,83,86, HLADR	IL-10, IL-12, TNFa, IL-23

[0461] 在表4中所显示的一个优选的体外测定法中,测量可溶性的、免疫学活性生物模拟物(具有合适的结合亲和力)对人DC表型的影响。可溶性非交联的天然序列Fc域构建体可以充当对照。评估DC表面上的特定DC标志物,包括活化的标志物(CD80、CD83和CD86)以及Fc γ R。参见Prechtel AT,Turza NM,Theodoridis AA,Steinkasserer A.CD83 knockdown in monocyte-derived DCs by small interfering RNA leads to a diminished T cell stimulation.J Immunol.2007年5月1日;178(9):5454-64。另外,可以采用多重分析来评估我们的免疫学活性生物模拟物对DC细胞因子生成的影响。Jongbloed,Sarah L.等.Enumeration and phenotypic analysis of distinct dendritic cell subsets in

psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R15 (2005年12月16日在线发表的, doi:10.1186/1ar1864)。最后,为了证实DC如所预期的那样与单核细胞相互作用,将对照DC和暴露于免疫学活性生物模拟物的DC与纯化的单核细胞一起培养,并通过流式细胞术来评估活化性Fc γ RIIa受体及与单核细胞的活化状态有关的其它细胞表面决定簇的水平变化。

[0462] 在具体的实施方案中,Stradomer能减少免疫细胞上存在的Fc γ RIIa受体,由此增加抑制性Fc γ RIIb受体对Fc γ RIIa受体的比率,其导致对免疫细胞功能的抑制。

[0463] 实施例13:体内筛选免疫学活性生物模拟物功能

[0464] 许多自身免疫性疾病诸如特发性血小板减少性紫癜、多发性硬化、哮喘、和炎症肠病具有用于体内测试的建立的、本领域公认的动物模型。Wu GF, Laufer TM. The role of dendritic cells in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007年5月;7(3):245-52; Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev*. 2005年8月;206:296-305。例如,多种ITP模型是目前可用的。参见例如Crow AR等IVIG inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive immune thrombocytopenia independent of anti-idiotypic reactivity. *Br J Haematol*. 2001;115:679-686。可以在此类体内模型中证实设计用于调控免疫系统的免疫学活性生物模拟物适于每种特定自身免疫性疾病。重要的是,在许多这些模型中,hIVIG的施用可能导致外来物种(例如小鼠)抗人抗体响应,其具有遮掩或产生假阳性的抗炎性效应相关产物的潜力。

[0465] 我们依照以下方法建立了特发性血小板减少性紫癜的小鼠模型:通过连续尾静脉切断在C57BL6小鼠中测量血小板计数。在15 μ l柠檬酸盐缓冲液中稀释10 μ l血液。然后在HemaVet 950细胞计数器上对样品分析绝对血小板计数。对于ITP对照组中的小鼠,第2天开始,每天下午通过给予2 μ g大鼠抗小鼠CD41 (MWReg30) (一种来自BD Biosciences pharmingen的抗血小板抗体)的腹膜内注射来消滅血小板。IVIG预处理对照组中的小鼠每天早晨通过腹腔内注射而接受2g/kg (40mg/小鼠)人IVIG和与ITP对照组相同剂量的MWReg30。我们确定,IVIG在诱导型ITP的此模型中是对血小板计数高度保护性的,而且得出结论,此模型可用于针对IVIG对Stradomer测试免于血小板计数减少的保护的相对程度。可以在此模型中在多个浓度评估Stradomer以评估如下相对于IVIG的保护:

[0466] 实验中的各组

[0467] 1) 对照-无ITP,无IVIG

[0468] 2) ITP对照组-第2天开始每天傍晚的2 μ g MWReg30

[0469] 3) IVIG预处理组-第2天开始每天早晨的40mg IVIG和每天傍晚的2 μ g MWReg30

[0470] 4) 每天早晨IV相当于10¹²个Fc域的Stradomer

[0471] 5) 每天早晨IV相当于10¹¹个Fc域的Stradomer

[0472] 6) 每天早晨IV相当于10¹⁰个Fc域的Stradomer

[0473] 7) 每天早晨IV相当于10⁹个Fc域的Stradomer

[0474] 8) 每天早晨IV相当于10⁸个Fc域的Stradomer

[0475] 9) 每天早晨IV相当于10⁷个Fc域的Stradomer

[0476] 10) 每天早晨IV相当于10⁶个Fc域的Stradomer

[0477] 实施例14:证实免疫学活性生物模拟物在体内治疗ITP的功效

[0478] 在另一种ITP鼠模型中,可以使用正常B细胞功能缺陷的小鼠。正常B细胞功能缺陷用来消除通过向小鼠施用人Fc片段或Fc部分片段会产生的鼠抗人Fc片段抗体独特型-抗独特型效应和随后的假阳性结果。可以例如经由抗B细胞抗体的施用来产生B细胞功能缺陷,或者其出现在成熟B细胞缺陷的经遗传改造的小鼠诸如m链敲除小鼠(Jackson Labs品系B6.129S2-Igh6^{tm1Cgn}/J)中。

[0479] 用未修饰的或B细胞消滅的来自免疫活性动物的PBMC重建免疫缺陷型小鼠的免疫系统。随后使用本领域中定义明确的技术用抗血小板抗体来处理这些动物以模拟ITP。然后依照以下方案用免疫学活性生物模拟物处理动物:

[0480] 表5:[hIgG1 Fc域-hIgG1 Fc域](SEQ ID NO.:22)免疫学活性生物模拟物用于治疗ITP的体内功效。

[0481]

组	动物数目	用于重建小鼠的PBMC	处理	结果测量
1	5	无	IgG1 Fc	血小板计数
2	5	无	IgG1 Fc-IgG1 Fc Stradomer	血小板计数
3	5	未修饰的	IgG1 Fc	血小板计数
4	5	未修饰的	IgG1 Fc-IgG1 Fc Stradomer	血小板计数
5	5	B细胞消滅的	IgG1 Fc	血小板计数
6	5	B细胞消滅的	IgG1 Fc-IgG1 Fc Stradomer	血小板计数
7	5	未修饰的	hIVIG	血小板计数

[0482] 组1和组2在抗体输注后不会形成ITP,因为它们没有B细胞来产生进行血小板破坏所必需的抗血小板抗体。在组3和组4中,{hIgG1 Fc-hIgG1 Fc} Stradomer多肽和hIgG1 Fc单体多肽两者都有效改善ITP,因为内源鼠抗体与hIgG1 Fc域表位起反应以交联hIgG1 Fc单体多肽。比较而言,在没有内源鼠抗体的情况中,{hIgG1 Fc-hIgG1 Fc} Stradomer多肽(组6)在改善ITP方面比未交联的IgG1 Fc单体多肽(组5)更有效。组7充当治疗效果的阳性对照。

[0483] 实施例15:使用Stradomer蛋白(SEQ ID NO:18和22)的静脉内配制剂治疗患有ITP的患者

[0484] 以如下方式利用用由SEQ.ID.NO.:17和21编码的例示性Stradomer蛋白进行的ITP治疗方案,所述方式跟踪ITP hIVIG疗法的标准准则诸如美国血液学学会执行委员会用于诊断和治疗原发性免疫性血小板减少性紫癜的实践准则。参见George,JN,等.Idiopathic thrombocytopenic purpura:a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology.Blood.1996Jul 1;88(1):3-40;还可参见意大利儿科血液学家的2000年准则、2003年英国血液学家准则和2006年日本儿科血液学家准则。或者,用于ITP的Stradomer IV方案可以包括用上文治疗方案剂量的约0.1至约0.001倍的剂量进行的初始施用阶段。设计初始的低剂量阶段以使Stradomer施用的任何短期促炎效应最小化,而仍足以诱导长期的抗炎效应,随后其通过上文所描述的第二阶段标准剂量给药而得到增强和维持。此备选办法的基本原理在于Stradomer的一些实施方案可以具有短期炎性效应以及长期抗炎效应两者,其经由降低Fc γ R11a的表达来实现。可以使用(一剂或多剂)初始的低剂量来刺激长期的抗炎效应,而使短期的炎性效应最小化。

[0485] 一般而言,有效Stradomer剂量从约0.01%至约15%的有效hIVIG剂量,更优选地,约0.1%至约3%的有效hIVIG剂量。一般而言,ITP中的有效hIVIG剂量在每10-21天施用的约100mg/Kg至约2克/Kg的范围。

[0486] Stradomer静脉内配制剂会基本上与FDA批准的hIVIG配制剂相同,但可以排除一些hIVIG配制剂中存在的稳定剂。参见例如Gammagard S/D的产品插页,其由Baxter Healthcare Corporation经销且由FDA批准用于ITP治疗。

[0487] 实施例16:使用核心Stradomer的腹膜内施用来治疗患有ITP的患者

[0488] 通过用约1%至约0.001%的标准静脉内IVIG方案剂量的剂量进行的腹膜内施用来利用用代表固定至核心模块(诸如脂质体)的Fc片段的例示性Stradomer蛋白进行的ITP治疗方案。此备选办法的基本原理在于由以稳定的配制剂向腹膜内腔投递的核心Stradomer(其由所固定的Fc片段构成)会使多个Fc域可以用来与IVIG类似地但以实质性较低的剂量影响单核细胞衍生的效应细胞。

[0489] 实施例17:免疫学活性生物模拟物(Stradobody)的设计

[0490] 已经构建并转染了两种Stradobody。对于每种Stradobody,从自表达感兴趣抗体的杂交瘤细胞系制备的总RNA合成编码cDNA。建立杂交瘤细胞是本领域中公知的。通过BD SMART™ RACE扩增试剂盒(Clontech CA)来完成编码抗体重链和轻链可变区的感兴趣cDNA的扩增。许多其它方法可用于生成编码抗体可变区重链和轻链的cDNA(Sassano, M.等, 1994. *Nucleic Acids Res.* May 11; 22(9):1768-9; Jones, S.T., Bendig, M.M., 1991. *Biotechnology (NY)* Jan: 9(1):88-9.)。为了生成Stradobody,如下将重链可变区融合至Stradomer构建体,即通过用PCR进行的交叠延伸进行缝合(Hutton and Pease)或利用现有的相容的限制性位点来融合合适的片段。在CHO-S细胞中表达Stradobody蛋白,并通过蛋白A柱亲和纯化来从细胞上清液分离。通过利用表达抗原的细胞系进行的流式细胞术结合研究来证实纯化的Stradobody对感兴趣抗原的结合。

[0491] 采用标准的ADCC测定法来比较共享相同Fab区的Stradobody和单克隆抗体(单抗)诱导针对高的和低的抗原表达肿瘤细胞系的ADCC的潜力,所述标准的ADCC测定法以多种效应器对靶物比率采用作为效应器的NK细胞和作为靶物的抗原表达肿瘤细胞。选择如下Stradobody进行开发,所述Stradobody在针对高的表位表达细胞系的NK测定法中展现出与配对的单抗类似的结果,但是在针对低的表位表达细胞系的NK测定法中展现出优于配对的单抗的结果。

[0492] 实施例18:使用含有曲妥单抗之抗原结合域的Stradobody的静脉内配制剂治疗患有乳腺癌的患者

[0493] 以跟踪乳腺癌疗法标准准则的方式利用用含有如下Fab的例示性Stradobody进行的乳腺癌治疗方案,所述Fab是或者类似于来自具有针对her2/neu表位的活性的出售产品曲妥单抗的Fab。参见Romond, EH等Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *NEJM*. 2005年10月20日; 353:1673-1684; Seidman, AD等Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *Journal of Clinical Oncology*. 第19卷, 第10期(5月), 2001:2587-2595; Vogel, CL等 *Journal of Clinical Oncology*. 第20卷, 第3期(2月), 2002:719-726。

[0494] 一般而言,有效的Stradobody剂量会在其Fab与Stradobody一样的有效单克隆抗体的约1%至约500%,更优选地,约50%至约100%的有效单克隆抗体剂量的范围。在临床癌症治疗中的有效单克隆抗体剂量有所不同。对于Her-2neu单克隆抗体,一般而言,剂量在每7-21天施用的约2mg/Kg至约4mg/Kg的范围。

[0495] 实施例19:使用含有西妥昔单抗之抗原结合域的Stradobody的静脉内配制剂来治疗患有头颈癌或结肠癌的患者

[0496] 可以以跟踪头颈癌和结肠癌疗法标准准则的方式利用含有如下Fab的例示性Stradobody进行的乳腺癌治疗方案,所述Fab是或者类似于来自具有针对EGFR表位的活性的出售产品西妥昔单抗的Fab。参见Robert,F等Phase I Study of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Cetuximab in Combination With Radiation Therapy in Patients With Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 第19卷,第13期(7月),2001:3234-3243; Bonner,JA等Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck:A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*,2004ASCO Annual Meeting Proceedings (会后版本). 第22卷, No 14S (7月15日增刊),2004:5507; Shin,DM等Epidermal Growth Factor Receptor-targeted Therapy with C225and Cisplatin in Patients with Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research* 第7卷,1204-1213,2001年5月; Cunningham,D等.Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *NEJM*. 第351卷:337-345,2004。

[0497] 一般而言,有效的EGFR/HER1Stradobody剂量会在其Fab与Stradobody一样的有效单克隆抗体的约1%至约500%,更优选地,约50%至约100%的有效单克隆抗体剂量的范围。在临床癌症治疗中的有效单克隆抗体剂量有所不同。对于EGFR单克隆抗体,一般而言,剂量在约250-400mg/平方米(其是每7-21天施用的约5mg/Kg-25mg/Kg)的范围。

[0498] 实施例20:通过改变的糖基化增加的多聚化可以提高免疫学活性生物模拟物活性。

[0499] 所表达的蛋白质的糖基化样式依赖于表达该蛋白质的细胞系。通常用于蛋白质表达和纯化的中国仓鼠卵巢细胞(CHO细胞)导致不同于例如HEK293细胞的糖基化样式,HEK293细胞是人起源的,而且也通常用于内源蛋白质的蛋白质表达。因为糖基化样式能影响Fc片段和簇Stradomer单元的结合特性,因此可以如下实现多聚化增加,且因此实现所表达肽的生物学活性升高,即在与CHO不同的细胞系中或者在进行遗传变化以改变对N-聚糖的糖基化样式的细胞系(包括CHO)中进行表达,所述糖基化样式促进Fc片段或含有Fc域的肽之间的聚集增加。通过改变糖基化样式增加的Fc片段或选定的簇Stradomer单元的多聚化可以提高免疫学活性生物模拟物模拟hIVIG效应的能力。

[0500] 实施例21:成熟DC(mDC)暴露于IVIG或rFcF(重组Fc片段)改变它们的表型吗?

[0501] 通过标准的重组蛋白技术来生成要在此实验中使用的来自人IgG1的rFCF片段。人rFCF的两条链各自由人IgG1重链的铰链区(15个氨基酸)、CH2域(110个氨基酸)、和CH3域(106个氨基酸)组成。

[0502] 可以使用Miltenyi MACS分离柱自从健康人供体的血液获得的外周血单个核细胞

(PBMC) 分离CD14⁺细胞。在GM-CSF (800IU/mL) 和IL-4 (5ng/mL) 中于37°C以 2×10^5 /mL的终浓度培养细胞达5天。在培养的第3天,更新所有培养物中的培养基。在第5天,将脂多糖(LPS; 10 μ g/ml) 添加至合适的培养物以诱导向成熟DC的成熟。本领域中已知成熟的DC不表达实质水平的CD16、CD32或CD64。然后将细胞再培养2天,并通过二维荧光流式细胞术(FFC) 来对等分试样分析CD11c、CD80、CD83、CD86、CD1a、和CD14表达。然后将与LPS一起培养的剩余细胞于37°C放入装有可溶性或包被的IVIG或人rFcF (都在10 μ g/mL) 的孔中达24小时、收获、并通过二维FFC来分析上文所列出的标志物的表达。

[0503] 实验组如下:

[0504] (1) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; 无LPS (“7d-LPS”)

[0505] (2) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; LPS (“7d+LPS”)

[0506] (3) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; LPS; 所包被的WIG (“cIVIG”)

[0507] (4) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; LPS; 可溶性IVIG (“sIVIG”)

[0508] (5) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; LPS; 所包被的rFcF (“cFc”)

[0509] (6) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; LPS; 可溶性rFcF (“sFc”)

[0510] (7) CD14⁺细胞;GM-CSF; IL-4; LPS (“对照”)

[0511] 实施例22: iDC暴露于所包被的IVIG抑制经调理的红血球的吞噬吗?

[0512] 如实施例21中所描述的那样自健康人供体的人PBMC纯化CD14⁺细胞,并于37°C在先前实施例中所指明的浓度的GM-CSF和IL-4的情况中且在存在或没有包被的或可溶的IVIG的情况中培养6天。收获细胞,然后于37°C或4°C与Rho阳性人红血球一起温育2小时,所述Rho阳性人红血球是未包被的或用异硫氰酸荧光素(FITC) 偶联的抗D抗体包被的。与红血球一起温育后,针对APC偶联的CD1a对CD14⁺细胞染色。然后通过测量侧向射光散射(SSC-A)、前向光散射(FSC-A)、FITC荧光(FITC-A)、和APC荧光(CD1a)的二维FFC来评估吞噬。

[0513] 实施例23: 暴露于经包被的IVIG降低iDC刺激同种异体混合淋巴细胞反应的能力吗?

[0514] 如先前实施例中所描述的那样自健康人供体的血液分离CD14⁺细胞。然后将它们于37°C在存在或没有可溶的和包被的IVIG的情况中与GM-CSF和IL-4一起培养6天。所有这些试剂的浓度是如上文中所描述的。然后收获细胞,并以各种数目(其中最高剂量是每孔 2.5×10^4 个) 分配入96孔微量滴定组织培养板的孔中。自第二位人供体的PBMC纯化CD3⁺ T细胞,所述第二位人供体与分离CD14⁺细胞的供体是HLA不相容的。将T细胞添加至96孔组织培养板的各孔(每孔 10^5 个T细胞)。共培养5天后,将1 μ Ci的³H-胸苷添加至各个培养孔。然后将培养物再温育6小时,并测量³H-胸苷掺入(“cpm”) 作为培养物中细胞增殖程度的指示。测试3种不同iDC刺激物群体:一种通过仅与GM-CSF和IL-4一起培养来生成,一种通过与GM-CSF、IL-4、和包被的IVIG一起培养来生成,一种通过与GM-CSF、IL-4、和可溶性IVIG一起培养来生成。

[0515] 实施例24: iDC暴露于包被的和可溶性的rFcF和IVIG对iDC和mDC进行的细胞因子表达的影响

[0516] 在先前的实施例中所描述的条件下建立含有CD14⁺细胞、GM-CSF、和IL-4和rFcF(包被的或可溶性的) 或IVIG(包被的或可溶性的) 的培养物。代替对细胞测试细胞表面标志物的表达、吞噬能力、或刺激同种异体MLR的能力,测量细胞生成的细胞因子。包被的rFcF会

以类似于IVIG但不类似于可溶性rFcF的方式调控细胞进行的细胞因子生成。如此,抑制炎症性应答的细胞因子(例如白介素-4、白介素-6、和白介素-12)的水平会通过将细胞暴露于包被的rFcF而得到增强。此外,将细胞暴露于包被的rFcF会导致细胞生成增强炎症性应答的细胞因子(例如干扰素、白介素-23、和肿瘤坏死因子-I)的水平降低。

[0517] 实施例25:重组小鼠Fc片段

[0518] 使用标准的克隆和重组蛋白表达技术来生成来自小鼠IgG2a的重组Fc片段(rFcF)。小鼠rFcF的两条链各自由小鼠IgG2a重链的铰链区(21个氨基酸)、CH2域(110个氨基酸)、和CH3域(107个氨基酸)组成。小鼠IgG2a在被包被至平板孔的壁和底面时在人iDC测定法中是有活性。

[0519] 虽然已经详细描述了本发明及其优点,但是应当理解的是,本文可以在不背离如由所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围的前提下进行各种变化、替代和改变。此外,本申请的范围不意图局限于说明书中所描述的过程、设备、制品、物质组合物、手段、方法、和步骤的具体实施方案。如本领域普通技术人员会容易地从本发明的公开内容领会的,可以依照本发明利用目前现有的或以后要开发的、与本文中所描述的相应实施方案执行基本上相同的功能或实现基本上相同的结果的过程、设备、制品、物质组合物、手段、方法、或步骤。因而,所附的权利要求书在其范围内意图包括此类过程、设备、制品、物质组合物、手段、方法、或步骤。由此本文中通过提及而完整收入本文中提及或引用的所有美国和外国专利、专利申请公开文本、和非专利文献(包括但不限于摘要、科学期刊文章、书籍、产品文献和手册)。

[0520] 本发明涉及下述各项。

[0521] 1.一种分离的串联Stradomer,其包含两个或更多个联合的Stradomer单体,其中每个所述Stradomer单体包含两个或更多个Fc域单体,其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,且其中所述串联Stradomer经由所述两个或更多个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0522] 2.项1的分离的串联Stradomer,其中所述两个或更多个Stradomer单体是经由共价键、二硫键或化学交联而联合的。

[0523] 3.项1的分离的串联Stradomer,其中所述分离的串联Stradomer包含两个联合的Stradomer单体。

[0524] 4.项1的分离的串联Stradomer,其中所述分离的串联Stradomer包含两个联合的Stradomer单体,其中所述两个Stradomer单体都包含两个Fc域单体,且其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域。

[0525] 5.项4的分离的串联Stradomer,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链和IgG CH2域。

[0526] 6.项4的分离的串联Stradomer,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。

[0527] 7.项4的分离的串联Stradomer,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。

[0528] 8.项4的分离的串联Stradomer,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链、

IgG CH2域和IgG CH3域。

[0529] 9. 项4的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。

[0530] 10. 项4的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域或IgG3 CH2域。

[0531] 11. 项4的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。

[0532] 12. 项4的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。

[0533] 13. 项4的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0534] 14. 项4的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0535] 15. 项1的分离的串联Stradomer, 其中所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。

[0536] 16. 项1的分离的串联Stradomer, 其中所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。

[0537] 17. 项1的分离的串联Stradomer, 其中所述两个或更多个Fc域各自是相同免疫球蛋白Fc类的, 且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4。

[0538] 18. 项1的分离的串联Stradomer, 其中所述两个或更多个Fc域各自是不同免疫球蛋白Fc类的, 且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4。

[0539] 19. 一种分离的串联Stradomer, 其包含两个联合的Stradomer单体, 其中所述Stradomer单体之每一个包含两个Fc域单体, 其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域, 其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域, 且其中所述串联Stradomer经由所述两个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0540] 20. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域各自是相同免疫球蛋白Fc类的, 且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4。

[0541] 21. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述两个Fc域各自是不同免疫球蛋白Fc类的, 且所述免疫球蛋白Fc类选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4。

[0542] 22. 项19的分离的串联Stradomer, 其中至少一个所述Fc域包含IgG铰链和IgGCH2域。

[0543] 23. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。

[0544] 24. 项19的分离的串联Stradomer, 其中至少一个所述Fc域包含IgG铰链、IgGCH2域和IgG CH3域。

[0545] 25. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。

[0546] 26. 项19的分离的串联Stradomer, 其中至少一个所述Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰

链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。

[0547] 27. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。

[0548] 28. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。

[0549] 29. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0550] 30. 项19的分离的串联Stradomer, 其中所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。

[0551] 31. 项19的分离的串联Stradomer, 其进一步包含Fab域, 其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个Fc域单体, 其中所述Fab片段重链在所述两个Fc域单体氨基端或羧基端的位置中, 其中Fab片段轻链独立与每个Fab片段重链联合, 且其中所述Fab域具有抗原结合活性。

[0552] 32. 项31的分离的串联Stradomer, 其中所述Stradomer单体之每一个进一步包含免疫球蛋白铰链单体, 且其中所述免疫球蛋白铰链单体在所述Fab片段重链和所述两个Fc域单体之间的位置中。

[0553] 33. 一种核心Stradomer, 其包含与两个或更多个核心Stradomer单元连接的核心模块, 其中所述两个或更多个核心Stradomer单元之每一个包含至少一个Fc域, 且其中所述核心Stradomer单元之每一个独立选自下组:

[0554] (a) Fc片段, 其中所述Fc片段包含两个联合的Fc片段单体, 其中所述Fc片段单体之每一个包含Fc域单体, 且其中所述两个Fc片段单体的联合形成Fc域,

[0555] (b) Fc部分片段, 其中所述Fc部分片段包含两个联合的Fc部分片段单体, 其中所述Fc部分片段单体之每一个包含Fc域单体, 且其中所述两个Fc部分片段单体的联合形成Fc域,

[0556] (c) Fc域, 其中所述Fc域包含两个联合的Fc域单体, 且其中所述两个Fc域单体的联合形成Fc域,

[0557] (d) 串联Stradomer, 其中所述串联Stradomer包含两个或更多个联合的Stradomer单体, 其中所述Stradomer单体之每一个包含两个或更多个Fc域单体, 且其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域, 和

[0558] (e) 簇Stradomer, 其中所述簇Stradomer包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元, 其中所述簇Stradomer单元之每一个包含多聚化区和至少一个Fc域, 其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个联合的簇Stradomer单元单体, 其中所述簇Stradomer单元单体之每一个包含多聚化区单体和至少一个Fc域单体, 其中所述两个簇Stradomer单元单体的联合形成多聚化区和至少一个Fc域, 且其中所述两个或更多个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化以形成所述簇Stradomer,

[0559] 且

[0560] 其中所述核心Stradomer经由所述两个或更多个核心Stradomer单元之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个核心Stradomer单元之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

- [0561] 34. 项33的核心Stradomer,其中所述核心模块选自下组:免疫球蛋白J链、清蛋白、脂质体、珠、肽和聚乙二醇。
- [0562] 35. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个核心Stradomer单元各自独立是Fc片段。
- [0563] 36. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个核心Stradomer单元各自独立是串联Stradomer。
- [0564] 37. 项33的核心Stradomer,其中所述核心Stradomer包含两个核心Stradomer单元,其中所述两个核心Stradomer单元之每一个各自独立是串联Stradomer,其中所述串联Stradomer包含两个联合的Stradomer单体,其中所述两个Stradomer单体都包含两个Fc域单体,且其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域。
- [0565] 38. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个核心Stradomer单元的至少一个Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。
- [0566] 39. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的至少一个Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域。
- [0567] 40. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。
- [0568] 41. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的至少一个Fc域包含IgG铰链和IgG CH2域。
- [0569] 42. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。
- [0570] 43. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。
- [0571] 44. 项33的核心Stradomer,其中所述两个或更多个两个核心Stradomer单元的Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。
- [0572] 45. 项33的核心Stradomer,其中所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。
- [0573] 46. 项33的核心Stradomer,其中所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。
- [0574] 47. 一种簇Stradomer,其包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含多聚化区和至少一个Fc域,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个联合的簇Stradomer单元单体,其中所述簇Stradomer单元单体之每一个包含多聚化区单体和至少一个Fc域单体,其中所述两个簇Stradomer单元单体的联合形成多聚化区和至少一个Fc域,其中所述两个或更多个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化以形成所述簇Stradomer,且其中所述簇Stradomer经由第一Fc域特异性结合第一Fc γ 受体并经由第二Fc域特异性结合第二Fc γ 受体。
- [0575] 48. 项47的簇Stradomer,其中所述多聚化区选自下组: IgG2铰链、IgE CH2域、亮氨酸、异亮氨酸拉链和锌指。
- [0576] 49. 项47的簇Stradomer,其包含两个多聚化的簇Stradomer单元。
- [0577] 50. 项47的簇Stradomer,其包含三个多聚化的簇Stradomer单元。
- [0578] 51. 项47的簇Stradomer,其包含四个多聚化的簇Stradomer单元。

- [0579] 52. 项47的簇Stradomer,其包含五个多聚化的簇Stradomer单元。
- [0580] 53. 项47的簇Stradomer,其中至少一个所述Fc域包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。
- [0581] 54. 项47的簇Stradomer,其中所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。
- [0582] 55. 项47的簇Stradomer,其中至少一个所述Fc域包含IgG铰链和IgG CH2域。
- [0583] 56. 项47的簇Stradomer,其中所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH2域。
- [0584] 57. 项47的簇Stradomer,其中所述Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。
- [0585] 58. 项47的簇Stradomer,其中所述Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。
- [0586] 59. 项47的簇Stradomer,其中所述Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。
- [0587] 60. 项47的簇Stradomer,其中至少一个所述簇Stradomer单元包含两个或更多个Fc域。
- [0588] 61. 项47的簇Stradomer,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个或更多个Fc域。
- [0589] 62. 项47的簇Stradomer,其中所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。
- [0590] 63. 项47的簇Stradomer,其中所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。
- [0591] 64. 一种Stradobody,其包含两个或更多个联合的Stradomer单体和Fab域,其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个或更多个Fc域单体,其中所述Fab片段重链在所述两个或更多个Fc域单体的氨基端或羧基端的位置中,其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,其中Fab片段轻链独立与每个Stradomer单体的所述Fab片段重链联合,其中所述Fab域具有抗原结合活性,且其中所述Stradobody经由所述两个或更多个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。
- [0592] 65. 项64的Stradobody,其中所述两个或更多个Stradomer单体是经由共价键、二硫键或化学交联而联合的。
- [0593] 66. 项64的Stradobody,其中所述Stradomer单体之每一个进一步包含免疫球蛋白铰链单体,且其中所述免疫球蛋白铰链单体在所述Fab片段重链和所述两个Fc域单体之间的位置中。
- [0594] 67. 项64的Stradobody,其中所述Stradobody包含两个联合的Stradomer单体,其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个Fc域单体,且其中所述两个Stradomer单体的联合形成两个Fc域。
- [0595] 68. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。
- [0596] 69. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链、IgG CH2域和IgG CH3域。

- [0597] 70. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG铰链和IgG CH3域。
- [0598] 71. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG铰链和IgG CH3域。
- [0599] 72. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。
- [0600] 73. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链或IgG3铰链、IgG1 CH2域或IgG3 CH2域、和IgG1 CH3域或IgG3 CH3域。
- [0601] 74. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG1 CH3域。
- [0602] 75. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG3铰链、IgG3 CH2域、和IgG3 CH3域。
- [0603] 76. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域之每一个独立包含IgG1铰链、IgG1 CH2域、和IgG3 CH3域。
- [0604] 77. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域或IgG3 CH2域。
- [0605] 78. 项67的Stradobody,其中所述两个Fc域中至少一个包含IgG1铰链或IgG3铰链、和IgG1 CH2域。
- [0606] 79. 项64的Stradobody,其中所述第一和第二Fc γ 受体各自独立是Fc γ 受体I、Fc γ 受体II、Fc γ 受体III或Fc γ 受体IV。
- [0607] 80. 项64的Stradobody,其中所述第一和第二Fc γ 受体各自是Fc γ 受体IIIa。
- [0608] 81. 一种改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有所需要的受试者施用包含治疗有效量的项1的串联Stradomer和载体或稀释剂的药物组合物。
- [0609] 82. 一种改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有所需要的受试者施用包含治疗有效量的项33的核心Stradomer和载体或稀释剂的药物组合物。
- [0610] 83. 一种改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有所需要的受试者施用包含治疗有效量的项47的簇Stradomer和载体或稀释剂的药物组合物。
- [0611] 84. 一种改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有所需要的受试者施用包含治疗有效量的项64的Stradobody和载体或稀释剂的药物组合物。
- [0612] 85. 项81的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的串联Stradomer的异质混合物和载体或稀释剂。
- [0613] 86. 项82的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的核心Stradomer的异质混合物和载体或稀释剂。
- [0614] 87. 项83的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的簇Stradomer的异质混合物和载体或稀释剂。
- [0615] 88. 项84的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的Stradobody的异质混合物和载体或稀释剂。
- [0616] 89. 一种对抗体筛选对免疫系统细胞的特定活性的方法,包括:
- [0617] (a) 使所述免疫系统的同质细胞群体与候选抗体接触,
- [0618] (b) 测量(a)的细胞群体的活性,

- [0619] (c) 使与(a)中相同细胞类型的同质细胞群体与项1的串联Stradomer接触,
- [0620] (d) 测量(c)的细胞群体的活性,并
- [0621] (e) 比较(b)中测量的活性与(d)中测量的活性,由此在所述免疫系统的细胞上对抗体筛选特定活性。
- [0622] 90. 项89的方法,其中所述候选抗体和所述串联Stradomer是物种匹配的和同种型匹配的。
- [0623] 91. 项89的方法,其中(e)中的所述比较是(d)中测量的活性对(b)中测量的活性的比率。
- [0624] 92. 一种抑制单核细胞衍生细胞(MDC)的活性的方法,该方法包括使所述细胞与包含具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物接触。
- [0625] 93. 项92的方法,其中所述接触是体外的、体内的、或回体的。
- [0626] 94. 项92的方法,其中所述细胞在动物中。
- [0627] 95. 项94的方法,其中所述动物患有或者有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)。
- [0628] 96. 项92-95任一项的方法,其中所述细胞是树突细胞。
- [0629] 97. 项92-95任一项的方法,其中所述细胞是巨噬细胞或单核细胞。
- [0630] 98. 项92-95任一项的方法,其中所述细胞是破骨细胞。
- [0631] 99. 一种治疗方法,该方法包括给动物施用包含具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物,其中所述动物患有或者有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)。
- [0632] 100. 项94或99的方法,其中所述动物是人。
- [0633] 101. 项92-100任一项的方法,其中所述Fc试剂包含人Fc片段的功能性部分。
- [0634] 102. 项101的方法,其中所述人Fc片段是IgG1 Fc片段。
- [0635] 103. 项101的方法,其中所述人Fc片段是IgG3 Fc片段。
- [0636] 104. 项101的方法,其中所述人Fc片段是IgG2或IgG4 Fc片段。
- [0637] 105. 项92-104任一项的方法,其中所述Fc试剂包含IgG分子。
- [0638] 106. 项92-100任一项的方法,其中Fc试剂包含非人Fc片段的功能性部分。
- [0639] 107. 项92-106任一项的方法,其中所述基底包含合成聚合物。
- [0640] 108. 项107的方法,其中所述合成聚合物选自下组:尼龙、特氟隆、涤纶、聚氯乙烯、PEU(聚(酯型氨基甲酸酯))、PTFE(聚四氟乙烯)、和PMMA(甲基丙烯酸甲酯)。
- [0641] 109. 项92-107任一项的方法,其中所述基底包含金属或金属合金。
- [0642] 110. 项109的方法,其中所述金属或金属合金选自下组:不锈钢、铂、铌、钛、钽、镍-钛合金、和钴-铬合金。
- [0643] 111. 项92-110任一项的方法,其中所述基底包含动物组织或动物组织产物。
- [0644] 112. 项111的方法,其中所述动物组织是组织或器官移植体。
- [0645] 113. 项111或112的方法,其中所述动物组织是骨(例如成骨骨)或软骨。
- [0646] 114. 项92-113任一项的方法,其中所述基底包含蛋白质。
- [0647] 115. 项92-114任一项的方法,其中所述基底包含胶原。
- [0648] 116. 项92-115任一项的方法,其中所述基底包含角蛋白。
- [0649] 117. 项92-116任一项的方法,其中所述基底包含组织基质。

- [0650] 118. 项117的方法,其中所述组织基质是无细胞组织基质。
- [0651] 119. 项92-118任一项的方法,其中所述基底包含动物细胞(例如,组织修复细胞诸如成纤维细胞;间充质干细胞)。
- [0652] 120. 项92-119任一项的方法,其中所述基底是毛发移植栓。
- [0653] 121. 项92-120任一项的方法,其中所述基底包含多糖。
- [0654] 122. 项92-121任一项的方法,其中所述基底包含琼脂糖。
- [0655] 123. 项92-122任一项的方法,其中所述基底包含盐。
- [0656] 124. 项92-123任一项的方法,其中所述基底包含硫酸钙。
- [0657] 125. 项92-124任一项的方法,其中所述基底包含凝胶或乳膏。
- [0658] 126. 项92-125任一项的方法,其中所述基底包含硅。
- [0659] 127. 项92-126任一项的方法,其中所述基底包含硅橡胶。
- [0660] 128. 项92-127任一项的方法,其中所述基底包含天然纤维。
- [0661] 129. 项128的方法,其中所述天然纤维包含丝、棉、或羊毛。
- [0662] 130. 项92-129任一项的方法,其中所述基底是可植入的医学装置。
- [0663] 131. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是支架(例如,血管支架诸如冠状动脉支架;气道支架诸如气管内或鼻支架;胃肠支架诸如胆或胰腺支架;泌尿器支架诸如输尿管支架)。
- [0664] 132. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是外科缝线(例如,编织丝、铬肠线、尼龙、塑料、或金属缝线或外科夹(例如,动脉瘤夹))。
- [0665] 133. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是人工髌、人工髌关节、人工膝、人工膝关节、人工肩、人工肩关节、人工指或趾关节、骨板、骨桩、骨不愈合植入物、椎间盘植入物、骨粘固剂、或骨粘固剂间隔物。
- [0666] 134. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是动脉-静脉分流器。
- [0667] 135. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是可植入的金属丝。
- [0668] 136. 项92-130任一项的方法,其中所述基底选自下组:起搏器、人工心脏、心脏辅助装置、耳蜗植入物、可植入的除颤器、脊髓刺激器、中枢神经系统刺激器、和外周神经植入物。
- [0669] 137. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是假牙或牙冠。
- [0670] 138. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是大血管栓塞过滤装置或笼。
- [0671] 139. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是经皮装置。
- [0672] 140. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是皮肤或粘膜下层贴片。
- [0673] 141. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是可植入的药物投递装置。
- [0674] 142. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是大血管移植物,其中所述血管是例如颈动脉、股动脉、或主动脉。
- [0675] 143. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是皮下植入物。
- [0676] 144. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是角膜植入物、眼内透镜、或接触镜。
- [0677] 145. 项92-130任一项的方法,其中所述基底是片、珠、网、粉末颗粒、线、珠、或纤维。
- [0678] 146. 项92-145任一项的方法,其中所述基底包含固体、半固体或凝胶状物质。

- [0679] 147. 项92-146任一项的方法,其中所述基底包含脂溶性脂质。
- [0680] 148. 项92-147任一项的方法,其中所述基底包含脂质体。
- [0681] 149. 项95-148任一项的方法,其中所述MDCMC是炎性疾患、自身免疫性疾病、癌症、骨密度病症、急性感染、或慢性感染。
- [0682] 150. 项95-149任一项的方法,其中所述MDCMC是血液免疫学过程。
- [0683] 151. 项95-150任一项的方法,其中所述MDCMC是特发性血小板减少性紫癜、同种免疫性/自身免疫性血小板减少、获得性免疫性血小板减少、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、细小病毒B19相关红细胞再生障碍、获得性抗因子VIII自身免疫、获得性冯·威利布兰德病、未知意义的单克隆丙种球蛋白病和多发性骨髓瘤、败血病、再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍、戴-布二氏贫血、新生儿溶血病、免疫介导的嗜中性粒细胞减少症、血小板输注不应性、新生儿输血后紫癜、溶血性尿毒症综合征、系统性血管炎、血栓性血小板减少性紫癜、或埃文斯综合征。
- [0684] 152. 项95-149任一项的方法,其中所述MDCMC是神经免疫学过程。
- [0685] 153. 项95-149和152任一项的方法,其中所述MDCMC是格-巴二氏综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根性神经病、副蛋白血症IgM脱髓鞘性多神经病、朗-伊二氏肌无力综合征、重症肌无力、多灶性运动神经病、与抗GM1抗体有关的下位运动神经元综合征、脱髓鞘、多发性硬化和视神经炎、僵人综合征、具有抗Yo抗体的副肿瘤性小脑变性、副肿瘤性脑脊髓炎、具有抗Hu抗体的感觉神经病、癫痫、脑炎、脊髓炎、脊髓病尤其是与人T细胞亲淋巴细胞病毒-1有关的、自身免疫性糖尿病神经病变、或急性特发性自主神经异常神经病。
- [0686] 154. 项94-149任一项的方法,其中所述MDCMC是风湿性疾病过程。
- [0687] 155. 项95-149和154任一项的方法,其中所述MDCMC是川崎氏病、类风湿性关节炎、费耳提氏综合征、ANCA阳性血管炎、自发性多肌炎、皮肌炎、抗磷脂综合征、复发性自然流产、系统性红斑狼疮、幼年型特发性关节炎、雷诺氏、CREST综合征、或葡萄膜炎。
- [0688] 156. 项95-149任一项的方法,其中所述MDCMC是皮肤免疫学疾病过程。
- [0689] 157. 项95-149和156任一项的方法,其中所述MDCMC是中毒性表皮坏死松解症、坏疽、肉芽肿、自身免疫性皮肤起泡疾病包括寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮、和落叶型天疱疮、白癜风、链球菌中毒性休克综合征、硬皮病、系统性硬化症包括弥漫性和局限性皮肤系统性硬化症、特应性皮炎、或类固醇依赖性特应性皮炎。
- [0690] 158. 项95-149任一项的方法,其中所述MDCMC是肌肉骨骼免疫学疾病过程。
- [0691] 159. 项95-149和158任一项的方法,其中所述MDCMC是包涵体肌炎、坏死性筋膜炎、炎性肌病、肌炎、抗饰胶蛋白聚糖(BJ抗原)肌病、副肿瘤性坏死肌病、X连锁的形成空泡的肌病、青霉胺诱发的多肌炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、或心肌病。
- [0692] 160. 项95-149任一项的方法,其中所述MDCMC是胃肠免疫学疾病过程。
- [0693] 161. 项95-149和160任一项的方法,其中所述MDCMC是恶性贫血、自身免疫性慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、乳糜泻、疱疹性皮炎、隐源性肝硬化、反应性关节炎、克罗恩氏病、惠普尔氏病、溃疡性结肠炎、或硬化性胆管炎。
- [0694] 162. 项95-149任一项的方法,其中所述MDCMC是移植物抗宿主病、抗体介导的移植物排斥、骨髓移植后排斥、传染病后炎症、淋巴瘤、白血病、瘤形成、哮喘、具有抗β细胞抗体的1型糖尿病、斯耶格伦氏综合征、混合性结缔组织病、阿狄森氏病、伏格特-小柳-原田三氏

综合征、膜性增生性肾小球肾炎、古德帕斯丘氏综合征、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、韦格纳氏肉芽肿病、微多动脉炎、丘-施二氏综合征、结节性多动脉炎或多系统器官衰竭。

[0695] 163. 项149的方法,其中所述癌症选自下组:纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索癌、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯氏肿瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、骨髓/脊髓发育不良疾病、重链病、神经内分泌肿瘤、和施旺细胞瘤。

[0696] 164. 项149的方法,其中所述骨密度病症选自下组:骨质疏松、骨质减少、骨硬化症、特发性低促性腺素性性腺功能减退症、神经性厌食、不愈合性骨折、绝经后骨质疏松、维生素D缺乏或过量、原发性或继发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺疾病、或二膦酸盐毒性。

[0697] 165. 项149的方法,其中所述急性感染选自下组:真菌病症,包括念珠菌病、念珠菌血症、曲霉病;细菌病症,包括葡萄球菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、链球菌皮肤和口咽疾患,和革兰氏阴性败血症;分支杆菌感染,包括结核病;病毒感染,包括单核细胞增多症、呼吸道合胞体病毒、和带状疱疹;寄生虫感染,包括疟疾、血吸虫病、和锥虫病。

[0698] 166. 项149的方法,其中所述慢性感染选自真菌病症,包括甲真菌病;细菌病症,包括幽门螺杆菌;分支杆菌感染,包括结核病;病毒感染,包括埃巴病毒、人乳头瘤病毒、和单纯疱疹;寄生虫感染,包括疟疾和血吸虫病。

[0699] 167. 项95或99的方法,其中所述MDCMC是由所述基底引起的。

[0700] 168. 一种组合物,其包含可植入的或可附着的医学装置和与其结合的Fc试剂。

[0701] 169. 一种试剂盒,其包含可植入的或可附着的医学装置和Fc试剂。

[0702] 170. 项169的试剂盒,其进一步包含合适的容器。

[0703] 此外,本发明还涉及以下实施方案:

[0704] 1. 一种分离的串联Stradomer,其包含两个或更多个联合的Stradomer单体,其中每个所述Stradomer单体包含两个或更多个Fc域单体,其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,且其中所述串联Stradomer经由所述两个或更多个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0705] 2. 一种核心Stradomer,其包含与两个或更多个核心Stradomer单元连接的核心模块,其中所述两个或更多个核心Stradomer单元之每一个包含至少一个Fc域,且其中所述核心Stradomer单元之每一个独立选自下组:

[0706] (a) Fc片段,其中所述Fc片段包含两个联合的Fc片段单体,其中所述Fc片段单体之每一个包含Fc域单体,且其中所述两个Fc片段单体的联合形成Fc域,

[0707] (b) Fc部分片段,其中所述Fc部分片段包含两个联合的Fc部分片段单体,其中所述Fc部分片段单体之每一个包含Fc域单体,且其中所述两个Fc部分片段单体的联合形成Fc域,

[0708] (c) Fc域,其中所述Fc域包含两个联合的Fc域单体,且其中所述两个Fc域单体的联合形成Fc域,

[0709] (d) 串联Stradomer,其中所述串联Stradomer包含两个或更多个联合的Stradomer单体,其中所述Stradomer单体之每一个包含两个或更多个Fc域单体,且其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,和

[0710] (e) 簇Stradomer,其中所述簇Stradomer包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含多聚化区和至少一个Fc域,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个联合的簇Stradomer单元单体,其中所述簇Stradomer单元单体之每一个包含多聚化区单体和至少一个Fc域单体,其中所述两个簇Stradomer单元单体的联合形成多聚化区和至少一个Fc域,且其中所述两个或更多个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化以形成所述簇Stradomer,且

[0711] 其中所述核心Stradomer经由所述两个或更多个核心Stradomer单元之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个核心Stradomer单元之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0712] 3.一种簇Stradomer,其包含两个或更多个多聚化的簇Stradomer单元,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含多聚化区和至少一个Fc域,其中所述簇Stradomer单元之每一个包含两个联合的簇Stradomer单元单体,其中所述簇Stradomer单元单体之每一个包含多聚化区单体和至少一个Fc域单体,其中所述两个簇Stradomer单元单体的联合形成多聚化区和至少一个Fc域,其中所述两个或更多个簇Stradomer单元的多聚化区进行多聚化以形成所述簇Stradomer,且其中所述簇Stradomer经由第一Fc域特异性结合第一Fc γ 受体并经由第二Fc域特异性结合第二Fc γ 受体。

[0713] 4.一种Stradobody,其包含两个或更多个联合的Stradomer单体和Fab域,其中所述Stradomer单体之每一个包含Fab片段重链和两个或更多个Fc域单体,其中所述Fab片段重链在所述两个或更多个Fc域单体的氨基端或羧基端的位置中,其中所述两个或更多个Stradomer单体的联合形成两个或更多个Fc域,其中Fab片段轻链独立与每个Stradomer单体的所述Fab片段重链联合,其中所述Fab域具有抗原结合活性,且其中所述Stradobody经由所述两个或更多个Fc域之第一个特异性结合第一Fc γ 受体并经由所述两个或更多个Fc域之第二个特异性结合第二Fc γ 受体。

[0714] 5.一种改变受试者中的免疫应答的方法,包括给有所需要的受试者施用包含治疗有效量的项1的串联Stradomer、项2的核心Stradomer、项3的簇Stradomer或项4的Stradobody和载体或稀释剂的药物组合物。

[0715] 6.一种对抗体筛选对免疫系统细胞的特定活性的方法,包括:

[0716] (a) 使所述免疫系统的同质细胞群体与候选抗体接触,

[0717] (b) 测量(a)的细胞群体的活性,

[0718] (c) 使与(a)中相同细胞类型的同质细胞群体与项1的串联Stradomer接触,

[0719] (d) 测量(c)的细胞群体的活性,并

[0720] (e) 比较(b)中测量的活性与(d)中测量的活性,由此在所述免疫系统的细胞上对抗体筛选特定活性。

[0721] 7.一种抑制单核细胞衍生细胞(MDC)的活性的方法,该方法包括使所述细胞与包

含具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物接触。

[0722] 8.一种治疗方法,该方法包括给动物施用包含具有与其结合的Fc试剂的基底的组合物,其中所述动物患有或者有风险形成单核细胞衍生细胞介导的疾患(MDCMC)。

[0723] 9.一种组合物,其包含可植入的或可附着的医学装置和与其结合的Fc试剂。

[0724] 10.一种试剂盒,其包含可植入的或可附着的医学装置和Fc试剂。

[0725] 参考文献列表

[0726] 通过提及完整收入以下参考文献。

[0727] 1.Smiley,D.&MG,T.Southwestern internal medicine conference:High dose intravenous gamma globulin therapy:How does it work?Am JMed Sci 309,295-303 (1995).

[0728] 2.Nimmerjahn,F.&Ravetch,J.V.The antiinflammatory activity of IgG:the intravenous IgG paradox.J.Exp.Med.204,11-15(2007).

[0729] 3.Samuelsson,A.,Towers,T.L.&Ravetch,J.V.Anti-inflammatory Activity of IVIG Mediated Through the Inhibitory Fc Receptor.Science 291,484-486(2001).

[0730] 4.Follea,G.et al.Intravenous plasmin-treated gammaglobulin therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura.Nouv Rev Fr Hematol 27,5-10(1985).

[0731] 5.Solal-Celigny,P.,Bernard,J.,Herrera,A.&Biovin,P.Treatment of adult autoimmune thrombocytopenic purpura with high-dose intravenous plasmin-cleaved gammaglobulins.Scand J Haematol 31,39-44(1983).

[0732] 6.Debre,M.&Bonnet,M.-C.Infusion of Gc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura.Lancet 342,945-49(1993).

[0733] 7.Burdach,S.E.,Evers,K.&Geurson,R.Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: Comparative efficacy of 7S and 5S preparations.J Pediatr 109,770-775(1986).

[0734] 8.Siragam,V.et al.Intravenous immunoglobulin ameliorates ITP via activating Fe[gamma]receptors on dendritic cells.Nat Med 12,688(2006).

[0735] 9.Clarkson,S.et al.Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fe gamma-receptor antibody.N Engl JMed 314,1236-1239 (1986).

[0736] 10.Bleeker,W.K.et al.Vasoactive side effects of intravenous immunoglobulin preparations in a rat model and their treatment with recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase.Blood 95,1856-1861 (2000).

[0737] 11.Teeling,J.L.et al.Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers:studies in experimental immune thrombocytopenia.Blood 98,1095-1099(2001).

[0738] 12.Augener,W.,Friedman,B.&Brittinger,G.Are aggregates of IgG the effective part of high-dose immunoglobulin therapy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP)?Blut 50,249-252(1985).

- [0739] 13. Tankersley, D.L., Preston, M.S. & Finlayson, J.S. Immunoglobulin G dimer: An idiotype-anti-idiotype complex. *Molecular Immunology* 25, 41 (1988).
- [0740] 14. Robert L. Shields, Angela K. Namenuk, Kyu Hong, Y. Gloria Meng, Julie Rae, John Briggs, Dong Xie, Jadine Lai, Andrew Stadlen, Betty Li, Judith A. Fox, and Leonard G. Presta. High Resolution Mapping of the Binding Site on Human IgG1 for Fc γ R1, Fc γ R2, Fc γ R3, and FcRn and Design of IgG1 Variants with Improved Binding to the FcRn. *J. Biol. Chem.*, Feb 2001; 276:6591-6604; doi:10.1074/jbc.M009483200
- [0741] 15. Sondermann, P., Huber, R., Oosthuizen, V., and Jacob, U. (2000) *Nature* 406, 267-273
- [0742] 16. Robert L. Shields, Jadine Lai, Rodney Keck, Lori Y. O'Connell, Kyu Hong, Y. Gloria Meng, Stefanie H.A. Weikert, and Leonard G. Presta. Lack of Fucose on Human IgG1 N-Linked Oligosaccharide Improves Binding to Human Fc γ R3 and Antibody-dependent Cellular Toxicity. *J. Biol. Chem.*, Jul 2002; 277:26733-26740; doi:10.1074/jbc.M202069200
- [0743] 17. Ann Wright and Sherie L. Morrison. Effect of C2-Associated Carbohydrate Structure on Ig Effector Function: Studies with Chimeric Mouse-Human IgG1 Antibodies in Glycosylation Mutants of Chinese Hamster Ovary Cells. *J. Immunol.*, Apr 1998; 160:3393-3402.
- [0744] 18. Crow AR, et al. IVIg inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive immune thrombocytopenia independent of anti-idiotype reactivity. *Br J Haematol.* 2001; 115:679-686.
- [0745] 19. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. Jagadeesh Bayry, Sebastien Lacroix-Desmazes, Cedric Carbonneil, Namita Misra, Vladimira Donkova, Anastas Pashov, Alain Chevaller, Luc Mouthon, Bernard Weill, Patrick Bruneval, Michel D. Kazatchkine, and Srinivasa Kaveri. *Blood* 2003 101:758-765. Prepublished online August 29, 2002; DOI 10.1182/blood-2002-05-1447
- [0746] 20. R. Deng and J.P. Balthasar. Comparison of the effects of antibody-coated liposomes, IVIG, and anti-RBC immunotherapy in a murine model of passive chronic immune thrombocytopenia. *Blood*, March 15, 2007; 109 (6) : 2470-2476. Prepublished online as a Blood First Edition Paper on November 28, 2006; DOI 10.1182/blood-2006-04-018093.
- [0747] 21. Kabat, E.A., Wu, T.T., Perry, H.M., Gottesman, K.S., and Foeller, C. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda
- [0748] 22. U.S. Published Patent Application 20060074225.

序列表

<110> 马里兰大学巴尔的摩分校 (UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE)
Strome, Scott E
Schulze, Dan H
Block, David S
<120> 免疫球蛋白恒定区Fc受体结合剂
<130> 70089.0021WOU1
<150> 60/941,644
<151> 2007-06-01
<150> 61/015,547
<151> 2007-12-20
<150> 61/015,127
<151> 2007-12-19
<160> 98
<170> PatentIn version 3.4
<210> 1
<211> 699
<212> DNA
<213> 人 (Homo sapiens)
<220>
<221> misc_feature
<223> IgG1 Fc 域
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(699)
<400> 1
agt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca 48
Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tea gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa 96
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30
ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg 144
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45
gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac 192
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag 240
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 65 70 75 80
 cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac 288
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 85 90 95
 cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa 336
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 100 105 110
 gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag 384
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 115 120 125
 ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 432
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 130 135 140
 acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc 480
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 145 150 155 160
 agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac 528
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 165 170 175
 tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc 576
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 180 185 190
 tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc 624
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 195 200 205
 ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag 672
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 210 215 220
 aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 699
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 2
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> 人(Homo sapiens)
 <400> 2
 Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

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

<210> 3

<211> 684

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221> misc_feature

<223> IgG2 Fc 域

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (684)

<400> 3
 gag cgc aaa tgt tgt gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg 48
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 gca gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc 96
 Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30
 atg atc tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc 144
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45
 cac gaa gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag 192
 His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60
 gtg cat aat gcc aag aca aag cca cgg gag gag cag ttc aac agc acg 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 65 70 75 80
 ttc cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtt gtg cac cag gac tgg ctg aac 288
 Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95
 ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc 336
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
 100 105 110
 atc gag aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag 384
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125
 gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc 432
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 130 135 140
 agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg 480
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 145 150 155 160
 gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct 528
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 165 170 175
 ccc atg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc 576
 Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 180 185 190
 gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg 624
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195	200	205	
atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg 672			
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
210	215	220	
tct ccg ggt aaa 684			
Ser Pro Gly Lys			
225			
<210> 4			
<211> 228			
<212> PRT			
<213> 人 (Homo sapiens)			
<400> 4			
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val			
1	5	10	15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
	20	25	30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	35	40	45
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	50	55	60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr			
65	70	75	80
Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn			
	85	90	95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro			
	100	105	110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
	115	120	125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
	130	135	140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
145	150	155	160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
	165	170	175
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
	180	185	190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
	195	200	205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			

210	215	220
Ser Pro Gly Lys		
225		
<210> 5		
<211> 837		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<220>		
<221> misc_feature		
<223> IgG3 Fc 域		
<220>		
<221> CDS		
<222> (1) .. (837)		
<400> 5		
gag ctc aaa acc cca ctt ggt gac aca act cac aca tgc cca cgg tgc 48		
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys		
1 5 10 15		
cca gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc ccg tgc cca cgg tgc cca 96		
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro		
20 25 30		
gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc cca tgc cca cgg tgc cca gag 144		
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu		
35 40 45		
ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc cca tgc cca cgg tgc cca gca cct 192		
Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro		
50 55 60		
gaa ctc ctg gga gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 240		
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
65 70 75 80		
gat acc ctt atg att tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg 288		
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
85 90 95		
gac gtg agc cac gaa gac ccc gag gtc cag ttc aag tgg tac gtg gac 336		
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp		
100 105 110		
ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc 384		
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
115 120 125		
aac agc acg ttc cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac 432		

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 130 135 140
 tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc 480
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 145 150 155 160
 cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa acc aaa gga cag ccc cga 528
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
 165 170 175
 gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag 576
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 180 185 190
 aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac 624
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 195 200 205
 atc gcc gtg gag tgg gag agc agc ggg cag ccg gag aac aac tac aac 672
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn
 210 215 220
 acc acg cct ccc atg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc 720
 Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 225 230 235 240
 aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac atc ttc tca 768
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
 245 250 255
 tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cgc ttc acg cag aag agc 816
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
 260 265 270
 ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 837
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 275

<210> 6

<211> 279

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 6

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 Ala Pro
50	55	60
Glu Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys
65	70	75
Asp Thr Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val
85	90	95
Asp Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Gln Phe Lys	Trp Tyr Val Asp
100	105	110
Gly Val Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Phe
115	120	125
Asn Ser Thr Phe Arg Val	Val Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln Asp
130	135	140
Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu
145	150	155
Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys Thr Lys	Gly Gln Pro Arg
165	170	175
Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Glu	Glu Met Thr Lys
180	185	190
Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser Asp
195	200	205
Ile Ala Val Glu Trp Glu	Ser Ser Gly Gln Pro Glu	Asn Asn Tyr Asn
210	215	220
Thr Thr Pro Pro Met Leu	Asp Ser Asp Gly Ser Phe	Phe Leu Tyr Ser
225	230	235
Lys Leu Thr Val Asp Lys	Ser Arg Trp Gln Gln Gly	Asn Ile Phe Ser
245	250	255
Cys Ser Val Met His Glu	Ala Leu His Asn Arg Phe	Thr Gln Lys Ser
260	265	270
Leu Ser Leu Ser Pro Gly	Lys	
275		

<210> 7

<211> 687

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221> misc_feature

<223> IgG4 Fc 域

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (687)

<400> 7

```

gag tcc aaa tat ggt ccc ccg tgc cca tca tgc cca gca cct gag ttc 48
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1           5           10           15
ctg ggg gga cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
           20           25           30
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg 144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
           35           40           45
agc cag gaa gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg 192
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
           50           55           60
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65           70           75           80
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc gtg cac cag gac tgg ctg 288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
           85           90           95
aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
           100          105          110
tcc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca 384
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
           115          120          125
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag 432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
           130          135          140
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc 480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145          150          155          160
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
           165          170          175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc agg cta 576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
           180          185          190

```

acc gtg gac aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tea tgc tcc 624
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

ctg tct ctg ggt aaa 687
 Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210> 8
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> 人(Homo sapiens)
 <400> 8

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

195	200	205
Val Met His Glu Ala Leu	His Asn His Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu Ser
210	215	220
Leu Ser Leu Gly Lys		
225		
<210> 9		
<211> 48		
<212> DNA		
<213> 人(Homo sapiens)		
<220>		
<221> misc_feature		
<223> IgG1 铰链区		
<220>		
<221> CDS		
<222> (1) .. (48)		
<400> 9		
agt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca 48		
Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
1	5	10 15
<210> 10		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<400> 10		
Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
1	5	10 15
<210> 11		
<211> 36		
<212> DNA		
<213> 人(Homo sapiens)		
<220>		
<221> misc_feature		
<223> IgG2 铰链区		
<220>		
<221> CDS		
<222> (1) .. (36)		
<400> 11		
gag cgc aaa tgt tgt gtc gag tgc cca ccg tgc cca 36		
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro		

1 5 10
 <210> 12
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 12
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10
 <210> 13
 <211> 186
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> IgG3 较链区
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (186)
 <400> 13
 gag ctc aaa acc cca ctt ggt gac aca act cac aca tgc cca cgg tgc 48
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15
 cca gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc ccg tgc cca cgg tgc cca 96
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 20 25 30
 gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc cca tgc cca cgg tgc cca gag 144
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
 35 40 45
 ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc cca tgc cca cgg tgc cca 186
 Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 50 55 60
 <210> 14
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 14
 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> 15

<211> 36

<212> DNA

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> misc_feature

<223> IgG4 铰链区

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (36)

<400> 15

gag tcc aaa tat ggt ccc ccg tgc cca tca tgc cca 36

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 16

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 17

<211> 1588

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IgK/IgG1 Fc/IgG1 Fc

<220>

<221> CDS

<222> (45) .. (1550)

<400> 17

gtcagttaag cttggtaccg agetcggate cagtaccett cacc atg gag aca gac 56

Met Glu Thr Asp

1

aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt 104
Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly
5 10 15 20
gac gcg gca gat atc cag cac agt ggc ggc cgc tcg agt gag ccc aaa 152
Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys
25 30 35
tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 200
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
40 45 50
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 248
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
55 60 65
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 296
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
70 75 80
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 344
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
85 90 95 100
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 392
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
105 110 115
acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 440
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
120 125 130
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 488
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
135 140 145
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 536
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
150 155 160
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 584
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
165 170 175 180
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 632
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
185 190 195
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 680
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
200 205 210

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 728
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
215 220 225
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 776
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
230 235 240
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 824
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
245 250 255 260
ctg tct ccg ggt aaa agt cta gac ccc aaa tct tgt gac aaa act cac 872
Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
265 270 275
aca tgc cca ccg tgc cca gea cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc 920
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
280 285 290
ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc 968
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
295 300 305
cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag 1016
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
310 315 320
gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag 1064
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
325 330 335 340
aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc 1112
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
345 350 355
gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag 1160
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
360 365 370
tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc 1208
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
375 380 385
tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc 1256
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
390 395 400
cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg 1304
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
405 410 415 420

gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat 1352
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 425 430 435
 ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc 1400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 440 445 450
 gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg 1448
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 455 460 465
 tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg 1496
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 470 475 480
 cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tet ccg ggt aaa acc 1544
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr
 485 490 495 500
 ggt tga catcatcacc atcaccattg atgagttaa cccgctga 1588
 Gly
 <210> 18
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的构建体
 <400> 18
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser
 20 25 30
 Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 35 40 45
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 435 440 445
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 450 455 460
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 465 470 475 480
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 485 490 495
 Pro Gly Lys Thr Gly
 500

<210> 19

<211> 952

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IgG1 单体序列

<220>

<221> CDS

<222> (45)..(932)

<400> 19

gtcagttaag cttggtaccg agctcggatc cagtaccett cacc atg gag aca gac 56
 Met Glu Thr Asp

1

aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt 104
 Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly
 5 10 15 20

gac gcg gca gat atc cag cac agt ggc ggc cgc tcg agt gag ccc aaa 152
 Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys
 25 30 35

tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ceg tgc cca gea cct gaa ctc 200
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 40 45 50

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 248
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 55 60 65

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 296
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 70 75 80

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 344

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 85 90 95 100
 gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 392
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 105 110 115
 acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 440
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 120 125 130
 aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 488
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 135 140 145
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 536
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 150 155 160
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 584
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 165 170 175 180
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 632
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 185 190 195
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 680
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 200 205 210
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 728
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 215 220 225
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 776
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 230 235 240
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 824
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 245 250 255 260
 ctg tct ccg ggt aaa agt cta gag ggc ccg cgg ttc gaa ggt aag cct 872
 Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro
 265 270 275
 atc cct aac cct ctc ctc ggt ctc gat tet acg cgt acc ggt cat cat 920
 Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His
 280 285 290
 cac cat cac cat tgatgagtta aaccgctga 952

His His His His

295

<210> 20

<211> 296

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 20

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser

20 25 30

Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

85 90 95

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

100 105 110

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

115 120 125

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

165 170 175

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

180 185 190

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

195 200 205

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

210 215 220

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

225 230 235 240

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe
 260 265 270
 Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg
 275 280 285
 Thr Gly His His His His His His
 290 295

<210> 21

<211> 1588

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 无标签的IgG1 二聚物序列

<220>

<221> CDS

<222> (45)..(1550)

<400> 21

gtcagttaag cttggtaccg agctcggatc cagtaccett cacc atg gag aca gac 56

Met Glu Thr Asp

1

aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt 104

Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly

5 10 15 20

gac gcg gca gat atc cag cac agt ggc ggc cgc tcg agt gag ccc aaa 152

Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys

25 30 35

tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 200

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

40 45 50

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 248

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

55 60 65

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 296

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

70 75 80

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 344

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

85 90 95 100

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 392
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 105 110 115
 acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 440
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 120 125 130
 aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 488
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 135 140 145
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 536
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 150 155 160
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 584
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 165 170 175 180
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 632
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 185 190 195
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 680
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 200 205 210
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 728
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 215 220 225
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 776
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 230 235 240
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 824
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 245 250 255 260
 ctg tct ccg ggt aaa agt cta gac ccc aaa tct tgt gac aaa act cac 872
 Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 265 270 275
 aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc 920
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 280 285 290
 ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc 968
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 295 300 305

cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag 1016
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 310 315 320
 gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag 1064
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 325 330 335 340
 aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc 1112
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 345 350 355
 gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag 1160
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 360 365 370
 tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc 1208
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 375 380 385
 tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc 1256
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 390 395 400
 cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg 1304
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 405 410 415 420
 gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat 1352
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 425 430 435
 ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc 1400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 440 445 450
 gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg 1448
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 455 460 465
 tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg 1496
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 470 475 480
 cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa acc 1544
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr
 485 490 495 500
 ggt tga catcatcacc atcaccattg atgagttaaa cccgctga 1588
 Gly
 <210> 22

<211> 501
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的构建体
 <400> 22
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser
 20 25 30
 Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 35 40 45
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 165 170 175
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Asp Pro Lys Ser Cys

260	265	270
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
275	280	285
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
290	295	300
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
305	310	315
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
	325	330
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
	340	350
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
	355	360
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
	375	380
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
385	390	395
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
	405	410
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
	420	430
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
	435	440
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
	450	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
465	470	475
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
	485	490
		495
Pro Gly Lys Thr Gly		
500		

<210> 23

<211> 1636

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 带有表位标签的IgG1 二聚物序列

<220>

<221> CDS

<222> (45)..(1616)

<400> 23

gtcagttaag cttggtaccg agctcggatc cagtaccett cacc atg gag aca gac 56

Met Glu Thr Asp

1

aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt 104

Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly

5 10 15 20

gac gcg gca gat atc cag cac agt ggc ggc cgc tcg agt gag ccc aaa 152

Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys

25 30 35

tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 200

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

40 45 50

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 248

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

55 60 65

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 296

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

70 75 80

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 344

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

85 90 95 100

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 392

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

105 110 115

acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 440

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

120 125 130

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 488

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

135 140 145

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 536

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

150 155 160

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 584

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

165 170 175 180

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 632

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 185 190 195
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 680
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 200 205 210
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 728
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 215 220 225
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 776
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 230 235 240
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 824
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 245 250 255 260
 ctg tct ccg ggt aaa agt cta gac ccc aaa tct tgt gac aaa act cac 872
 Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 265 270 275
 aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc 920
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 280 285 290
 ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc 968
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 295 300 305
 cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag 1016
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 310 315 320
 gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag 1064
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 325 330 335 340
 aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc 1112
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 345 350 355
 gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag 1160
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 360 365 370
 tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc 1208
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 375 380 385
 tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc 1256

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 390 395 400
 cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg 1304
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 405 410 415 420
 gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat 1352
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 425 430 435
 ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc 1400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 440 445 450
 gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg 1448
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 455 460 465
 tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg 1496
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 470 475 480
 cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ttc 1544
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Phe
 485 490 495 500
 gaa ggt aag cct atc cct aac cct ctc ctc ggt ctc gat tct acg cgt 1592
 Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg
 505 510 515
 acc ggt cat cat cac cat cac cat tgatgagtta aaccgctga 1636
 Thr Gly His His His His His His
 520

<210> 24

<211> 524

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建体

<400> 24

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

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 165 170 175
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Asp Pro Lys Ser Cys
 260 265 270
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 275 280 285
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 290 295 300
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 305 310 315 320
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 325 330 335
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 340 345 350
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

355	360	365	
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
370	375	380	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
385	390	395	400
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	405	410	415
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	420	425	430
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	435	440	445
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	450	455	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
465	470	475	480
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	485	490	495
Pro Gly Lys Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu			
	500	505	510
Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His			
	515	520	

<210> 25

<211> 1763

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 带有表位标签的IgG3/IgG1二聚物序列

<220>

<221> CDS

<222> (45) .. (1760)

<400> 25

gtcagttaag cttggtaccg agctcggatc cagtaccett cacc atg gag aca gac 56

Met Glu Thr Asp

1

aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt 104

Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly

5

10

15

20

gac gcg gca gat atc gag ctc aaa acc cca ctt ggt gac aca act cac 152

Asp Ala Ala Asp Ile Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His

	25	30	35	
aca tgc cca cgg tgc cca gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc ccg				200
Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro				
	40	45	50	
tgc cca cgg tgc cca gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc cca tgc				248
Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys				
	55	60	65	
cca cgg tgc cca gag ccc aaa tct tgt gac aca cct ccc cca tgc cca				296
Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro				
	70	75	80	
cgg tgc cca gca cct gaa ctc ctg gga gga ccg tea gtc ttc ctc ttc				344
Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe				
85	90	95	100	
ccc cca aaa ccc aag gat acc ctt atg att tcc cgg acc cct gag gtc				392
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val				
	105	110	115	
acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac ccc gag gtc cag ttc				440
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe				
	120	125	130	
aag tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg				488
Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro				
	135	140	145	
cgg gag gag cag ttc aac agc acg ttc cgt gtg gtc agc gtc ctc acc				536
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr				
	150	155	160	
gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtc				584
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val				
165	170	175	180	
tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa acc				632
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr				
	185	190	195	
aaa gga cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg				680
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg				
	200	205	210	
gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc				728
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly				
	215	220	225	
ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc agc ggg cag ccg				776
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro				

230	235	240	
gag aac aac tac aac acc acg cct ccc atg ctg gac tcc gac ggc tcc 824			
Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
245	250	255	260
ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 872			
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
	265	270	275
ggg aac atc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cgc 920			
Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg			
	280	285	290
ttc acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggc ggc cgc tgc 968			
Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Arg Ser			
	295	300	305
agt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca 1016			
Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
	310	315	320
gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa 1064			
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
325	330	335	340
ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg 1112			
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
	345	350	355
gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac 1160			
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
	360	365	370
gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag 1208			
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
	375	380	385
cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac 1256			
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
	390	395	400
cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa 1304			
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
405	410	415	420
gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag 1352			
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
	425	430	435
ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 1400			
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu			

440	445	450	
acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc			1448
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
455	460	465	
agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac			1496
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
470	475	480	
tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc			1544
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
485	490	495	500
tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc			1592
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
505	510	515	
ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag get ctg cac aac cac tac acg cag			1640
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
520	525	530	
aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa agt cta gag ggc ccg cgg ttc			1688
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe			
535	540	545	
gaa ggt aag cct atc cct aac cct ctc ctc ggt ctc gat tct acg cgt			1736
Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg			
550	555	560	
acc ggt cat cat cac cat cac cat tga			1763
Thr Gly His His His His His His			
565	570		
<210> 26			
<211> 572			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的构建体			
<400> 26			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly			
20	25	30	
Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
35	40	45	
Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr			

50	55	60		
Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro				
65	70	75	80	
Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser				
	85	90	95	
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg				
	100	105	110	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro				
	115	120	125	
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala				
	130	135	140	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val				
	145	150	155	160
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr				
	165	170	175	
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr				
	180	185	190	
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu				
	195	200	205	
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys				
	210	215	220	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser				
	225	230	235	240
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp				
	245	250	255	
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser				
	260	265	270	
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala				
	275	280	285	
Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	290	295	300	
Gly Gly Arg Ser Ser 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 Lys Ser Leu Glu
 530 535 540
 Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
 545 550 555 560
 Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 565 570

<210> 27

<211> 2224

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 无表位标签的IgE(CH2)/IgG1(铰链-CH2-CH3)/IgG1(铰链-CH2)/IgE(CH4)融
合物

<220>

<221> CDS

<222> (45)..(2183)

<400> 27

gtcagttaag cttggtaccg agetcggatc cagtaccctt cacc atg gag aca gac 56
 Met Glu Thr Asp

1																			
aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt	104																		
Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly																			
5	10	15	20																
gac gcg gca gat atc gtc tgc tcc agg gac ttc acc ccg ccc acc gtg	152																		
Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val																			
	25	30	35																
aag atc tta cag tcg tcc tgc gac ggc ggc ggg cac ttc ccc ccg acc	200																		
Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr																			
	40	45	50																
atc cag ctc ctg tgc ctc gtc tct ggg tac acc cca ggg act atc aac	248																		
Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn																			
	55	60	65																
atc acc tgg ctg gag gac ggg cag gtc atg gac gtg gac ttg tcc acc	296																		
Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr																			
	70	75	80																
gcc tct acc acg cag gag ggt gag ctg gcc tcc aca caa agc gag ctc	344																		
Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu																			
85	90	95	100																
acc ctc agc cag aag cac tgg ctg tca gac cgc acc tac acc tgc cag	392																		
Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln																			
	105	110	115																
gtc acc tat caa ggt cac acc ttt gag gac agc acc aag aag tgt gca	440																		
Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Cys Ala																			
	120	125	130																
ggc ggc cgc tcg agt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc	488																		
Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys																			
	135	140	145																
cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc	536																		
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu																			
	150	155	160																
ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc egg acc cct gag	584																		
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu																			
165	170	175	180																
gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag	632																		
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys																			
	185	190	195																
ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag	680																		
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys																			

200	205	210	
ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc			728
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
215	220	225	
acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag			776
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
230	235	240	
gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa			824
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
245	250	255	260
gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc			872
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
265	270	275	
cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa			920
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
280	285	290	
ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag			968
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
295	300	305	
ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc			1016
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
310	315	320	
tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag			1064
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
325	330	335	340
cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac			1112
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
345	350	355	
cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa agt cta gac			1160
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Asp			
360	365	370	
ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gea cct			1208
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
375	380	385	
gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag			1256
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
390	395	400	
gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg			1304
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			

405	410	415	420	
gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac				1352
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp				
	425	430	435	
ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac				1400
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr				
	440	445	450	
aac agc acg tac cgg gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac				1448
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp				
	455	460	465	
tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc				1496
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu				
	470	475	480	
cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga				1544
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg				
485	490	495	500	
gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag				1592
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys				
	505	510	515	
aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac				1640
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp				
	520	525	530	
atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag				1688
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys				
	535	540	545	
acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc				1736
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser				
	550	555	560	
aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca				1784
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser				
565	570	575	580	
tgc tcc gtg atg cat gag get ctg cac aac cac tac acg cag aag agc				1832
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser				
	585	590	595	
ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggc ccg cgt get gcc ccg gaa gtc tat				1880
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Val Tyr				
	600	605	610	
gcg ttt gcg acg ccg gag tgg ccg ggg agc cgg gac aag cgc acc ctc				1928
Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp Pro Gly Ser Arg Asp Lys Arg Thr Leu				

615	620	625	
gcc tgc ctg atc cag aac ttc atg cct gag gac atc tcg gtg cag tgg			1976
Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe Met Pro Glu Asp Ile Ser Val Gln Trp			
630	635	640	
ctg cac aac gag gtg cag ctc ccg gac gcc cgg cac agc acg acg cag			2024
Leu His Asn Glu Val Gln Leu Pro Asp Ala Arg His Ser Thr Thr Gln			
645	650	655	660
ccc cgc aag acc aag ggc tcc ggc ttc ttc gtc ttc agc cgc ctg gag			2072
Pro Arg Lys Thr Lys Gly Ser Gly Phe Phe Val Phe Ser Arg Leu Glu			
	665	670	675
gtg acc agg gcc gaa tgg gag cag aaa gat gag ttc atc tgc cgt gca			2120
Val Thr Arg Ala Glu Trp Glu Gln Lys Asp Glu Phe Ile Cys Arg Ala			
	680	685	690
gtc cat gag gca gcg agc ccc tca cag acc gtc cag cga gcg gtg tct			2168
Val His Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gln Thr Val Gln Arg Ala Val Ser			
	695	700	705
gta aat ccc ggt aaa tgacatcatc accatcacca ttgatgagtt aaaccgctg a			2224
Val Asn Pro Gly Lys			
710			
<210> 28			
<211> 713			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的构建体			
<400> 28			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr			
	20	25	30
Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His			
	35	40	45
Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro			
	50	55	60
Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val			
65	70	75	80
Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr			
	85	90	95
Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr			

	100		105		110
Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr					
	115		120		125
Lys Lys Cys Ala Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys					
	130		135		140
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
145		150		155	160
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
	165		170		175
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	180		185		190
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
	195		200		205
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
	210		215		220
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
225		230		235	240
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys					
	245		250		255
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	260		265		270
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	275		280		285
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
	290		295		300
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					
305		310		315	320
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys					
	325		330		335
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
	340		345		350
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
	355		360		365
Lys Ser Leu Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro					
	370		375		380
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro					
385		390		395	400
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr					
	405		410		415

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 420 425 430
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 435 440 445
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 450 455 460
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 465 470 475 480
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 485 490 495
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 500 505 510
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 515 520 525
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 530 535 540
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 545 550 555 560
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 565 570 575
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 580 585 590
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Pro Arg Ala Ala
 595 600 605
 Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp Pro Gly Ser Arg Asp
 610 615 620
 Lys Arg Thr Leu Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe Met Pro Glu Asp Ile
 625 630 635 640
 Ser Val Gln Trp Leu His Asn Glu Val Gln Leu Pro Asp Ala Arg His
 645 650 655
 Ser Thr Thr Gln Pro Arg Lys Thr Lys Gly Ser Gly Phe Phe Val Phe
 660 665 670
 Ser Arg Leu Glu Val Thr Arg Ala Glu Trp Glu Gln Lys Asp Glu Phe
 675 680 685
 Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gln Thr Val Gln
 690 695 700
 Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys
 705 710

<210> 29

<211> 31
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> PCR 引物
 <400> 29
 gtctctagag gagcccaaat cttgtgacaa a 31
 <210> 30
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> PCR 引物
 <400> 30
 gcgtaccggt tcatttaccg ggggacaggg agag 34
 <210> 31
 <211> 603
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> N-末端 Fc γ 受体 IIIa-苯丙氨酸多态性变体
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (600)
 <400> 31
 atg tgg cag ctg ctc ctc cca act gct ctg cta ctt cta gtt tca gct 48
 Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
 1 5 10 15
 ggc atg cgg act gaa gat ctc cca aag gct gtg gtg ttc ctg gag cct 96
 Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
 20 25 30
 caa tgg tac agg gtg ctc gag aag gac agt gtg act ctg aag tgc cag 144
 Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
 35 40 45
 gga gcc tac tcc cct gag gac aat tcc aca cag tgg ttt cac aat gag 192
 Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
 50 55 60
 agc ctc atc tca agc cag gcc tcg agc tac ttc att gac gct gcc aca 240
 Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65	70	75	80	
gtc gac gac agt gga gag tac agg tgc cag aca aac ctc tcc acc ctc	288			
Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu				
	85	90	95	
agt gac ccg gtg cag cta gaa gtc cat atc ggc tgg ctg ttg ctc cag	336			
Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln				
	100	105	110	
gcc cct cgg tgg gtg ttc aag gag gaa gac cct att cac ctg agg tgt	384			
Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys				
	115	120	125	
cac agc tgg aag aac act gct ctg cat aag gtc aca tat tta cag aat	432			
His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn				
	130	135	140	
ggc aaa ggc agg aag tat ttt cat cat aat tct gac ttc tac att cca	480			
Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro				
	145	150	155	160
aaa gcc aca ctc aaa gac agc ggc tcc tac ttc tgc agg ggg ctt ttt	528			
Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe				
	165	170	175	
ggg agt aaa aat gtg tct tca gag act gtg aac atc acc atc act caa	576			
Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln				
	180	185	190	
ggt ttg cat cat cac cat cat cat tag	603			
Gly Leu His His His His His His				
	195	200		
<210> 32				
<211> 200				
<212> PRT				
<213> 人工序列				
<220>				
<223> 合成的构建体				
<400> 32				
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala				
1	5	10	15	
Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro				
	20	25	30	
Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln				
	35	40	45	
Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu				

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

<210> 33

<211> 603

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> N-末端Fc γ 受体IIIa -缬氨酸多态性变体

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (600)

<400> 33

```

atg tgg cag ctg ctc ctc cca act get ctg cta ctt cta gtt tca gct 48
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1           5           10           15
ggc atg cgg act gaa gat ctc cca aag get gtg gtg ttc ctg gag cct 96
Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
           20           25           30
caa tgg tac agg gtg ctc gag aag gac agt gtg act ctg aag tgc cag 144
Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
           35           40           45
gga gcc tac tcc cct gag gac aat tcc aca cag tgg ttt cac aat gag 192

```

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
 50 55 60
 agc ctc atc tca agc cag gcc tcg agc tac ttc att gac gct gcc aca 240
 Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
 65 70 75 80
 gtc gac gac agt gga gag tac agg tgc cag aca aac ctc tcc acc ctc 288
 Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
 85 90 95
 agt gac ccg gtg cag cta gaa gtc cat atc gcc tgg ctg ttg ctc cag 336
 Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
 100 105 110
 gcc cct cgg tgg gtg ttc aag gag gaa gac cct att cac ctg agg tgt 384
 Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
 115 120 125
 cac agc tgg aag aac act get ctg cat aag gtc aca tat tta cag aat 432
 His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
 130 135 140
 ggc aaa ggc agg aag tat ttt cat cat aat tct gac ttc tac att cca 480
 Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
 145 150 155 160
 aaa gcc aca ctc aaa gac agc ggc tcc tac ttc tgc agg ggg ctt gtt 528
 Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
 165 170 175
 ggg agt aaa aat gtg tct tca gag act gtg aac atc acc atc act caa 576
 Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
 180 185 190
 ggt ttg cat cat cac cat cat cac tag 603
 Gly Leu His His His His His His
 195 200
 <210> 34
 <211> 200
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的构建体
 <400> 34
 Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
 1 5 10 15
 Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro

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

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> IgK 信号序列

<400> 35

Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro
1				5					10					15	

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 36

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 37

<211> 88

<212> PRT

<213> 酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)

<400> 37

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Ile Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser
 20 25 30
Lys Ile Tyr His Ile Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile
 35 40 45
Gly Glu Arg Gly His Gly Gly Gly Ser Asn Ser Gln Val Ser His Arg
 50 55 60
Tyr Pro Arg Phe Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe Thr Glu Tyr Lys Lys
65 70 75 80
Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser
 85

<210> 38

<211> 524

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 38

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

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

	405	410	415
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	420	425	430
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	435	440	445
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	450	455	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
465	470	475	480
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	485	490	495
Pro Gly Lys Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu			
	500	505	510
Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His			
	515	520	
<210> 39			
<211> 499			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 39			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Gly Gly Arg Ser Ser			
	20	25	30
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
	35	40	45
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
	50	55	60
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
65	70	75	80
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
	85	90	95
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
	100	105	110
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
	115	120	125
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 450 455 460
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 465 470 475 480
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 485 490 495
 Pro Gly Lys
 <210> 40
 <211> 628
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 40
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr
 20 25 30
 Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His
 35 40 45
 Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro
 50 55 60
 Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val
 65 70 75 80
 Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr
 85 90 95
 Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr
 100 105 110
 Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr
 115 120 125
 Lys Lys Cys Ala Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 130 135 140
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

195	200	205
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
210	215	220
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
225	230	235
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
245	250	255
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
260	265	270
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
275	280	285
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
290	295	300
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
305	310	315
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
325	330	335
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
340	345	350
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
355	360	365
Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
370	375	380
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
385	390	395
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
405	410	415
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
420	425	430
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
435	440	445
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
450	455	460
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
465	470	475
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Pro		
485	490	495
Arg Ala Ala Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp Pro Gly		
500	505	510

Arg Asp Lys Arg Thr Leu Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe Met Pro Glu
 515 520 525
 Asp Ile Ser Val Gln Trp Leu His Asn Glu Val Gln Leu Pro Asp Ala
 530 535 540
 Arg His Ser Thr Thr Gln Pro Arg Lys Thr Lys Gly Ser Gly Phe Phe
 545 550 555 560
 Val Phe Ser Arg Leu Glu Val Thr Arg Ala Glu Trp Glu Gln Lys Asp
 565 570 575
 Glu Phe Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gln Thr
 580 585 590
 Val Gln Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys Phe Glu Gly Lys Pro
 595 600 605
 Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His
 610 615 620
 His His His His
 625
 <210> 41
 <211> 629
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 41
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr
 20 25 30
 Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His
 35 40 45
 Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro
 50 55 60
 Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val
 65 70 75 80
 Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr
 85 90 95
 Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr
 100 105 110
 Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr
 115 120 125

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

435	440	445
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
450	455	460
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
465	470	475
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		480
	485	490
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		495
	500	505
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		510
	515	520
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		525
	530	535
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		540
	545	550
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		555
	565	570
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		575
	580	585
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Phe Glu Gly Lys		590
	595	600
Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His		605
	610	615
		620
His His His His His		
625		
<210> 42		
<211> 713		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 化学合成的stradomer单体		
<400> 42		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr		
	20	25
		30
Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His		
	35	40
		45
Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro		

50	55	60
Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val		
65	70	75
Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr		
	85	90
Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr		
	100	105
Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr		
	115	120
Lys Lys Cys Gly Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
	130	140
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
145	150	155
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	165	170
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
	180	185
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	195	200
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	210	220
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
225	230	235
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
	245	250
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
	260	265
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
	275	280
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
	290	295
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
305	310	315
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
	325	330
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
	340	345
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
	355	360
		365

Lys Ser Leu Asp Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 370 375 380
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 385 390 395 400
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 405 410 415
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 420 425 430
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 435 440 445
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 450 455 460
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 465 470 475 480
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 485 490 495
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 500 505 510
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 515 520 525
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 530 535 540
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 545 550 555 560
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 565 570 575
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 580 585 590
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Pro Arg Ala
 595 600 605
 Ala Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp Pro Gly Arg Asp
 610 615 620
 Lys Arg Thr Leu Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe Met Pro Glu Asp Ile
 625 630 635 640
 Ser Val Gln Trp Leu His Asn Glu Val Gln Leu Pro Asp Ala Arg His
 645 650 655
 Ser Thr Thr Gln Pro Arg Lys Thr Lys Gly Ser Gly Phe Phe Val Phe
 660 665 670
 Ser Arg Leu Glu Val Thr Arg Ala Glu Trp Glu Gln Lys Asp Glu Phe

675	680	685
Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gln Thr Val Gln		
690	695	700
Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys		
705	710	
<210> 43		
<211> 733		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 化学合成的stradomer单体		
<400> 43		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Gly Gly Arg Ser Ser		
	20	25
		30
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
	35	40
		45
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
	50	55
		60
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
65	70	75
		80
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
	85	90
		95
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
	100	105
		110
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
	115	120
		125
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
	130	135
		140
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
145	150	155
		160
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
	165	170
		175
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
	180	185
		190
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
	195	200
		205
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		

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

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

<210> 44

<211> 566

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 44

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Ser Ser Lys Pro His Leu Val
 20 25 30
 Thr Gln Leu Thr His Ala His Gly Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 35 40 45

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 50 55 60
 Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro
 65 70 75 80
 Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 85 90 95
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 100 105 110
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 115 120 125
 Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 130 135 140
 Lys Thr Lys Leu Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
 145 150 155 160
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 165 170 175
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 180 185 190
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 210 215 220
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 225 230 235 240
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
 245 250 255
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 260 265 270
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 275 280 285
 Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 290 295 300
 Gly Gly Arg Ser Ser 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
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
	405	410
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	420	425
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
	435	440
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
	450	455
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
	465	470
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
	485	490
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
	500	505
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
	515	520
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Phe Glu Gly		
	530	535
Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly		
	545	550
His His His His His His		
	555	560
	565	

<210> 45

<211> 529

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 45

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Gly Gly Arg Ser Ser		
	20	25
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
		30

35	40	45
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
50	55	60
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
65	70	75
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
85	90	95
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
100	105	110
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
115	120	125
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
130	135	140
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
145	150	155
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
165	170	175
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
180	185	190
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
195	200	205
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
210	215	220
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
225	230	235
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
245	250	255
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu		
260	265	270
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
275	280	285
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
290	295	300
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
305	310	315
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
325	330	335
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
340	345	350

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 355 360 365
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 370 375 380
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 385 390 395 400
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 405 410 415
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 420 425 430
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 435 440 445
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 450 455 460
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 465 470 475 480
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 485 490 495
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn
 500 505 510
 Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His
 515 520 525

His

<210> 46

<211> 559

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 46

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

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
385	390	395	400
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	405	410	415
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
	420	425	430
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
	435	440	445
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	450	455	460
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
465	470	475	480
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
	485	490	495
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
	500	505	510
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
	515	520	525
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	530	535	540
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
545	550	555	
<210> 47			
<211> 806			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 47			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly			
	20	25	30
Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
	35	40	45
Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr			
	50	55	60
Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro			
65	70	75	80

Pro	Pro	Cys	Pro	Arg	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	85	90	95	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	100	105	110	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	115	120	125	
Glu	Val	Gln	Phe	Lys	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	130	135	140	
Lys	Thr	Lys	Leu	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	145	150	155	160
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	165	170	175	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	180	185	190	
Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	195	200	205	
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	210	215	220	
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	225	230	235	240
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Asn	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	245	250	255	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	260	265	270	
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Ile	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	275	280	285	
Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	290	295	300	
Gly	Gly	Arg	Ser	Ser	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 Lys Ser Leu Glu			
	530	535	540
Gly Pro Arg Phe Glu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
545	550	555	560
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
	565	570	575
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	580	585	590
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	595	600	605
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	610	615	620
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
625	630	635	640
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
	645	650	655
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	660	665	670
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	675	680	685
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	690	695	700

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro																			
145						150					155								160
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser																			
						165					170								175
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp																			
						180					185								190
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn																			
						195					200								205
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val																			
						210					215								220
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu																			
225						230					235								240
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys																			
						245					250								255
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr																			
						260					265								270
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr																			
						275					280								285
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu																			
						290					295								300
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu																			
305						310					315								320
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys																			
						325					330								335
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu																			
						340					345								350
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly																			
						355					360								365
Lys Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser																			
						370					375								380
Thr Arg Thr Gly His His His His His His																			
385						390													
<210> 49																			
<211> 634																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> 化学合成的stradomer单体																			
<400> 49																			

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

305	310	315	320
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	325	330	335
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	340	345	350
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	355	360	365
Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	370	375	380
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
385	390	395	400
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	405	410	415
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	420	425	430
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	435	440	445
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	450	455	460
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
465	470	475	480
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	485	490	495
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	500	505	510
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	515	520	525
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	530	535	540
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
545	550	555	560
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	565	570	575
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	580	585	590
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	595	600	605
Lys Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser			
610	615	620	

Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 625 630
 <210> 50
 <211> 296
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 50
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser
 20 25 30
 Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 35 40 45
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 165 170 175
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe
 260 265 270
 Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg
 275 280 285
 Thr Gly His His His His His His
 290 295
 <210> 51
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 51
 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
 Asp Glu Leu 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
 245 250
 <210> 52
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 52
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser
 20 25 30
 Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 35 40 45
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 165 170 175
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe
 260 265 270
 Glu Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg
 275 280 285
 Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 290 295 300
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 305 310 315 320
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
 325 330 335
 <210> 53
 <211> 738
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 53
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Gly Gly Arg Ser Ser
 20 25 30
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 35 40 45
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 50 55 60
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 65 70 75 80
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 85 90 95
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 100 105 110

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

420	425	430
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	Thr Pro Pro
435	440	445
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
450	455	460
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
465	470	475
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
485	490	495
Pro Gly Lys Phe Glu Asp Gln Asp Ile Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile		
500	505	510
Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr		
515	520	525
Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp		
530	535	540
Thr Arg Gln Asn Gly Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile Ser Glu		
545	550	555
Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys		
565	570	575
Glu Asp Asp Trp Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His		
580	585	590
Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly		
595	600	605
Val Ala Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu		
610	615	620
Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly		
625	630	635
Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro		
645	650	655
Leu Ser Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln		
660	665	670
Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu		
675	680	685
Glu Trp Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His Glu Ala		
690	695	700
Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys		
705	710	715
Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr		
725	730	735

Cys Tyr
 <210> 54
 <211> 510
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 54
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser
 20 25 30
 Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 35 40 45
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 165 170 175
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

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

<210> 55

<211> 394

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 55

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365
 Lys Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser
 370 375 380
 Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 385 390
 <210> 56
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 56
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val Lys
 20 25 30
 Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile
 35 40 45
 Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn Ile
 50 55 60
 Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr Ala
 65 70 75 80
 Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu Thr
 85 90 95
 Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln Val
 100 105 110
 Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Cys Glu Pro
 115 120 125
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 130 135 140
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 145 150 155 160

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 165 170 175
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 180 185 190
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 195 200 205
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 210 215 220
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 245 250 255
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 260 265 270
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 275 280 285
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 290 295 300
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 305 310 315 320
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 325 330 335
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 340 345 350
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Phe Glu Gly Lys
 355 360

<210> 57

<211> 519

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 57

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 50 55 60
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
 65 70 75 80
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 85 90 95
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
 100 105 110
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 115 120 125
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 130 135 140
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 145 150 155 160
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 165 170 175
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 180 185 190
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 195 200 205
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 210 215 220
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 225 230 235 240
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Ser Ser
 245 250 255
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 260 265 270
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 275 280 285
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 290 295 300
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 325 330 335
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 340 345 350
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

355	360	365
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
370	375	380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
385	390	395
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
405	410	415
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
420	425	430
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
435	440	445
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
450	455	460
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
465	470	475
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu		
485	490	495
Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr		
500	505	510
Gly His His His His His His		
515		
<210> 58		
<211> 488		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 化学合成的stradomer单体		
<400> 58		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu		
20	25	30
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu		
35	40	45
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
50	55	60
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln		
65	70	75
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 405 410 415
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 435 440 445
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 450 455 460
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485
 <210> 59
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 59
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 20 25 30
 Cys Pro Pro Cys Pro Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 35 40 45
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 50 55 60
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 65 70 75 80
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 85 90 95
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 100 105 110
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 115 120 125
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 130 135 140
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 145 150 155 160

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 165 170 175
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 180 185 190
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 195 200 205
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 210 215 220
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 225 230 235 240
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 245 250 255
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 260 265 270
 Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu
 275 280 285
 Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 290 295 300
 <210> 60
 <211> 272
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 60
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 20 25 30
 Cys Pro Pro Cys Pro Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 35 40 45
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 50 55 60
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 65 70 75 80
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 85 90 95
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 100 105 110

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 115 120 125
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 130 135 140
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 145 150 155 160
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 165 170 175
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 180 185 190
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 195 200 205
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 210 215 220
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 225 230 235 240
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 245 250 255
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 260 265 270

<210> 61

<211> 264

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 61

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
	100	105	110
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
	115	120	125
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
	130	135	140
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
	145	150	155
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr			
	165	170	175
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
	180	185	190
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
	195	200	205
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
	210	215	220
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
	225	230	235
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
	245	250	255
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	260		
<210> 62			
<211> 538			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 62			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu			
	20	25	30
Cys Pro Pro Cys Pro Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
	35	40	45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
	50	55	60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
65	70	75	80

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro																			
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala																			
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val																			
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr																			
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr																			
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu																			
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys																			
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser																			
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp																			
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser																			
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala																			
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys																			
Ser Leu Asp Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro																			
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro																			
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr																			
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn																			
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg																			
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val																			
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser																			
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys																			

385	390	395	400
Gly Gln Pro Arg	Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg	Glu
	405	410	415
Glu Met Thr Lys	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys	Leu Val Lys Gly	Phe
	420	425	430
Tyr Pro Ser Asp	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu	
	435	440	445
Asn Asn Tyr Lys	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	Gly Ser Phe	
	450	455	460
Phe Leu Tyr Ser	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly	
465	470	475	480
Asn Val Phe Ser	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His	Tyr	
	485	490	495
Thr Gln Lys Ser	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu	Glu Gly Pro	
	500	505	510
Arg Phe Glu Gly	Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser		
	515	520	525
Thr Arg Thr Gly	His His His His His		
	530	535	
<210>	63		
<211>	507		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	化学合成的stradomer单体		
<400>	63		
Met Glu Thr Asp	Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly	Asp Ala Ala Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu		
	20	25	30
Cys Pro Pro Cys	Pro Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
	35	40	45
His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
	50	55	60
Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
65	70	75	80
Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
	85	90	95
Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		

	100		105		110
Lys Thr	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val				
	115		120		125
Ser Val	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr				
	130		135		140
Lys Cys	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr				
145		150		155	160
Ile Ser	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu				
	165		170		175
Pro Pro	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys				
	180		185		190
Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser				
	195		200		205
Asn Gly	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp				
210		215		220	
Ser Asp	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser				
225		230		235	240
Arg Trp	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala				
	245		250		255
Leu His	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	260		265		270
Ser Leu	Asp Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro				
	275		280		285
Cys Pro	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro				
290		295		300	
Pro Lys	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr				
305		310		315	320
Cys Val	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn				
	325		330		335
Trp Tyr	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg				
	340		345		350
Glu Glu	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val				
	355		360		365
Leu His	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser				
	370		375		380
Asn Lys	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys				
385		390		395	400
Gly Gln	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu				
	405		410		415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 420 425 430
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 435 440 445
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 450 455 460
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 465 470 475 480
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 485 490 495
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 500 505
 <210> 64
 <211> 511
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 64
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr
 20 25 30
 Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His
 35 40 45
 Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro
 50 55 60
 Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val
 65 70 75 80
 Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr
 85 90 95
 Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr
 100 105 110
 Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr
 115 120 125
 Lys Lys Cys Gly Gly Gly Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro
 130 135 140
 Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe
 145 150 155 160

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

465	470	475	480
Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu			
	485	490	495
Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His			
	500	505	510
<210> 65			
<211> 480			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 65			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr			
	20	25	30
Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His			
	35	40	45
Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro			
	50	55	60
Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val			
65	70	75	80
Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr			
	85	90	95
Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr			
	100	105	110
Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr			
	115	120	125
Lys Lys Cys Gly Gly Gly Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro			
	130	135	140
Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe			
145	150	155	160
Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly			
	165	170	175
Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp			
	180	185	190
Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln			
	195	200	205
Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr			

210	215	220
Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys		
225	230	235
Lys Cys Gly Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
	245	250
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
	260	265
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
	275	280
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
290	295	300
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
305	310	315
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
	325	330
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
	340	345
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
	355	360
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
370	375	380
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
385	390	395
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
	405	410
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
	420	425
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
	435	440
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
450	455	460
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	475
		480
<210> 66		
<211> 332		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 化学合成的stradomer单体		

<400> 66
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Leu Gly Gly Gly Ser Ile Lys
 20 25 30
 Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile
 35 40 45
 Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu Arg Gly His
 50 55 60
 Gly Gly Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 65 70 75 80
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 85 90 95
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 100 105 110
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 115 120 125
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 130 135 140
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 145 150 155 160
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 165 170 175
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 180 185 190
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 195 200 205
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 210 215 220
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 225 230 235 240
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 245 250 255
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 260 265 270
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 275 280 285
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu
 290 295 300

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
 305 310 315 320
 Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 325 330
 <210> 67
 <211> 301
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 67
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Leu Gly Gly Gly Ser Ile Lys
 20 25 30
 Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile
 35 40 45
 Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu Arg Gly His
 50 55 60
 Gly Gly Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 65 70 75 80
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 85 90 95
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 100 105 110
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 115 120 125
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 130 135 140
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 145 150 155 160
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 165 170 175
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 180 185 190
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 195 200 205
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 210 215 220

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

<210> 69

<211> 413

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 69

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

130	135	140
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
145	150	155
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	165	170
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
	180	185
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
	195	200
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	210	220
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
225	230	235
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
	245	250
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
	260	265
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	275	280
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Ser Ser Glu Pro		
	290	295
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
305	310	315
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
	325	330
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
	340	345
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
	355	360
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
	370	375
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
385	390	395
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
	405	410
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
	420	425
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
	435	440
		445

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 450 455 460
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 465 470 475 480
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 485 490 495
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 500 505 510
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 515 520 525
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys
 530 535 540
 Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His
 545 550 555 560
 His His His His His
 565

<210> 71

<211> 534

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 71

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

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

435	440	445	
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
450	455	460	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
465	470	475	480
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
485	490	495	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
500	505	510	
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
515	520	525	
Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
530			
<210> 72			
<211> 344			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 72			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Asp Ile Leu Gly Gly Gly Ser Ile Lys			
20	25	30	
Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile			
35	40	45	
Glu Asn Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu Arg Gly His			
50	55	60	
Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Arg Ser			
65	70	75	80
Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
85	90	95	
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
100	105	110	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
115	120	125	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
130	135	140	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			

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

<210> 73

<211> 313

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 73

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

50	55	60
Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Arg Ser		
65	70	75
Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
	85	90
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
	100	105
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
	115	120
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
	130	140
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
	145	150
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
	165	170
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
	180	185
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
	195	200
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
	210	215
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
	225	230
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
	245	250
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
	260	265
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
	275	280
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
	290	295
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		300
305	310	

<210> 74

<211> 372

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 74

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 195 200 205
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 210 215 220
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 225 230 235 240
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 245 250 255
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 260 265 270
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 275 280 285
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 290 295 300
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 305 310 315 320
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 325 330 335
 Leu Ser Pro Gly Lys
 340
 <210> 76
 <211> 412
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 76
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 20 25 30
 Pro Cys Pro Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val
 35 40 45
 Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr
 50 55 60
 Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn
 65 70 75 80

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

385	390	395	400
Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His			
	405	410	
<210> 77			
<211> 381			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 77			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro			
	20	25	30
Pro Cys Pro Asp Ile Val Cys Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val			
	35	40	45
Lys Ile Leu Gln Ser Ser Cys Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr			
	50	55	60
Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr Ile Asn			
65	70	75	80
Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr			
	85	90	95
Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu			
	100	105	110
Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln			
	115	120	125
Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Cys Gly			
	130	135	140
Gly Gly Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
145	150	155	160
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
	165	170	175
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	180	185	190
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	195	200	205
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	210	215	220
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			

225	230	235	240
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
	245	250	255
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	260	265	270
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	275	280	285
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	290	295	300
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
305	310	315	320
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
	325	330	335
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	340	345	350
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	355	360	365
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	370	375	380
<210> 78			
<211> 575			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 78			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro			
	20	25	30
Pro Cys Pro Asp Ile Leu Gly Gly Gly Ser Ile Lys Gln Ile Glu Asp			
	35	40	45
Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile Glu Asn Glu Ile			
	50	55	60
Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu Arg Gly His Gly Gly Gly Ser			
65	70	75	80
Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro			
	85	90	95
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			

100	105	110
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
115	120	125
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
130	135	140
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser		
145	150	155
Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu		
165	170	175
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala		
180	185	190
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
195	200	205
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
210	215	220
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
225	230	235
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
245	250	255
Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
260	265	270
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
275	280	285
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
290	295	300
Leu Ser Pro Gly Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
305	310	315
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
325	330	335
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
340	345	350
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
355	360	365
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
370	375	380
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
385	390	395
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
405	410	415

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 420 425 430
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 435 440 445
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 450 455 460
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 465 470 475 480
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 485 490 495
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 500 505 510
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 515 520 525
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 530 535 540
 Ser Leu Glu Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu
 545 550 555 560
 Leu Gly Leu Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 565 570 575

<210> 79

<211> 544

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 79

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

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

	405	410	415
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
	420	425	430
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	435	440	445
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	450	455	460
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
465	470	475	480
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
	485	490	495
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	500	505	510
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	515	520	525
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	530	535	540
<210> 80			
<211> 315			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的stradomer单体			
<400> 80			
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro			
	20	25	30
Pro Cys Pro Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys			
	35	40	45
Pro Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
	50	55	60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
65	70	75	80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
	85	90	95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
	100	105	110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			

115	120	125
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
130	135	140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
145	150	155
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
165	170	175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
180	185	190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
195	200	205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
210	215	220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
225	230	235
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
245	250	255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
260	265	270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Gly		
275	280	285
Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp		
290	295	300
Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His		
305	310	315
<210> 81		
<211> 284		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 化学合成的stradomer单体		
<400> 81		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro		
20	25	30
Pro Cys Pro Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys		
35	40	45
Pro Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		

50	55	60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
65	70	75
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
	85	90
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
	100	105
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
	115	120
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
130	135	140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
145	150	155
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
	165	170
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
	180	185
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
	195	200
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
210	215	220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
225	230	235
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
	245	250
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
	260	265
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	275	280

<210> 82

<211> 344

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 82

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro			
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro			

Thr Gly His His His His His His

340

<210> 83

<211> 313

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的stradomer单体

<400> 83

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

20 25 30

Pro Cys Pro Asp Ile Leu Gly Gly Gly Ser Ile Lys Gln Ile Glu Asp

35 40 45

Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile Glu Asn Glu Ile

50 55 60

Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu Arg Gly His Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

130 135 140

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

145 150 155 160

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

165 170 175

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

180 185 190

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

195 200 205

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

210 215 220

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

225 230 235 240

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 245 250 255
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 260 265 270
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 275 280 285
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 290 295 300
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 305 310
 <210> 84
 <211> 531
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的stradomer单体
 <400> 84
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 20 25 30
 Pro Cys Pro Asp Ile Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 35 40 45
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 165 170 175

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 260 265 270
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 275 280 285
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 290 295 300
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 305 310 315 320
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 325 330 335
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 340 345 350
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 355 360 365
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 370 375 380
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 385 390 395 400
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 405 410 415
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 420 425 430
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 435 440 445
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 450 455 460
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 465 470 475 480
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

	485	490	495
Ser Pro Gly Lys	Ser Leu Glu Gly	Pro Arg Phe Glu Gly	Lys Pro Ile
	500	505	510
Pro Asn Pro Leu	Leu Gly Leu Asp	Ser Thr Arg Thr	Gly His His His
	515	520	525
His His His			
	530		
<210>	85		
<211>	500		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	化学合成的stradomer单体		
<400>	85		
Met Glu Thr Asp	Thr Leu Leu Leu	Trp Val Leu Leu	Leu Trp Val Pro
1	5	10	15
Gly Ser Thr Gly	Asp Ala Ala Glu	Arg Lys Cys Cys	Val Glu Cys Pro
	20	25	30
Pro Cys Pro Asp	Ile Glu Arg Lys	Cys Cys Val Glu	Cys Pro Pro Cys
	35	40	45
Pro Ala Pro Pro	Val Ala Gly Pro	Ser Val Phe Leu	Phe Pro Pro Lys
	50	55	60
Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu	Val Thr Cys Val
65	70	75	80
Val Val Asp Val	Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Gln	Phe Asn Trp Tyr
	85	90	95
Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys	Pro Arg Glu Glu
	100	105	110
Gln Phe Asn Ser	Thr Phe Arg Val	Val Ser Val Leu	Thr Val Val His
	115	120	125
Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys	Val Ser Asn Lys
	130	135	140
Gly Leu Pro Ala	Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys	Thr Lys Gly Gln
145	150	155	160
Pro Arg Glu Pro	Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser	Arg Glu Glu Met
	165	170	175
Thr Lys Asn Gln	Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys	Gly Phe Tyr Pro
	180	185	190
Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp Glu	Ser Asn Gly Gln	Pro Glu Asn Asn

195	200	205
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
210	215	220
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
225	230	235
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
245	250	255
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser		
260	265	270
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
275	280	285
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
290	295	300
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
305	310	315
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
325	330	335
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
340	345	350
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
355	360	365
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
370	375	380
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
385	390	395
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
405	410	415
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
420	425	430
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
435	440	445
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
450	455	460
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
465	470	475
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
485	490	495
Ser Pro Gly Lys		
500		

<210> 86

<211> 159

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 86

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

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 87

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 88

<211> 110

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 88

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

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

<210> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 89

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

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 90

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

<210> 91

<211> 109

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 91

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

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 92

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

<210> 93

<211> 62

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 93

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> 94

<211> 110

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 94

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

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 95

Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu
1				5					10					15	
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
			20					25					30		

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

<210> 96

<211> 12

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 96

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
 1 5 10

<210> 97

<211> 110

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 97

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

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 98

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

正常的 IgG1 Fc 片段单体

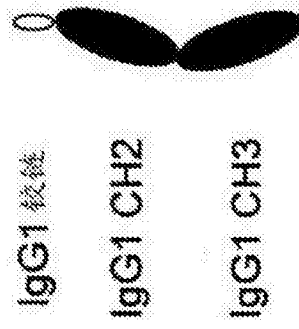


图1A

正常的 IgG1 Fc 片段

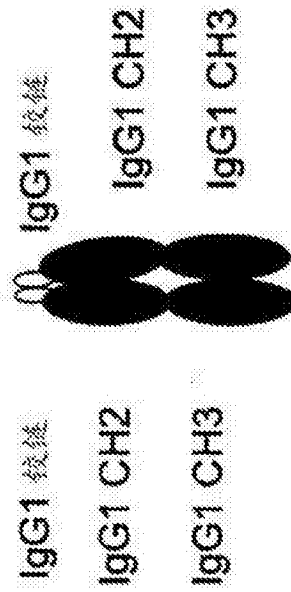


图1B

正常的 IgG3 Fc 片段单体

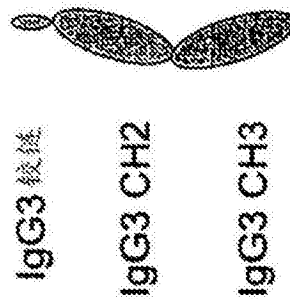


图1C

两个二聚化的IgG1 Fc片段经由
 “粘性的”蛋白质-蛋白质相互作用而粘在一起
 ~在文献中有时称为Fc片段二聚物

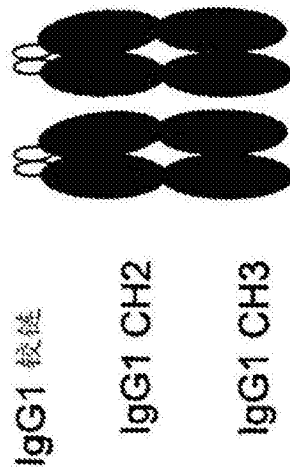


图2A

正常的IgG3 Fc片段

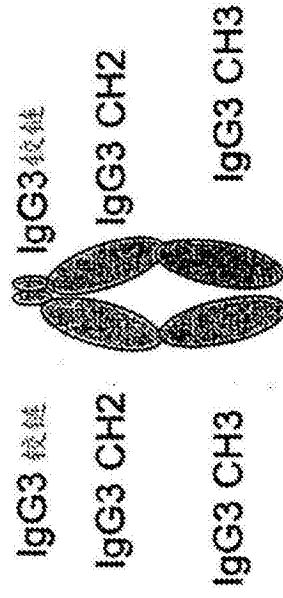


图1D

多个二聚化的IgG1 Fc片段经由“粘性的”
蛋白质-蛋白质相互作用而粘在一起
~在文献中有时称为Fc片段多聚物

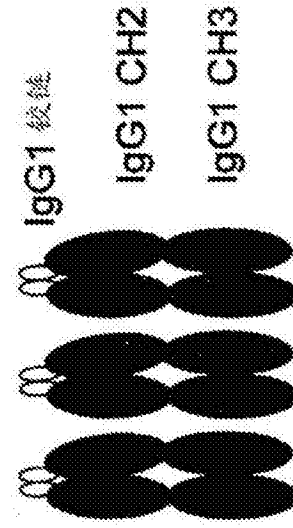


图2B

正常的免疫球蛋白 IgG1 结构

- 可以是单克隆抗体
- 含有Fc单体的二聚物
- 在文献中有时称为IVIG单体

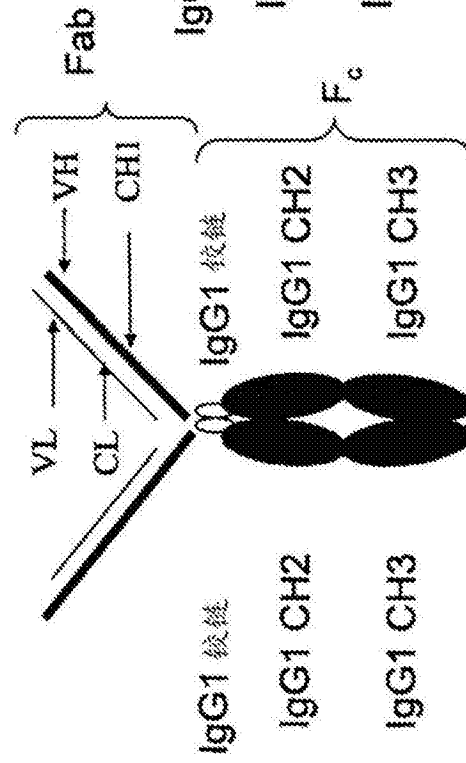


图 3A

正常的免疫球蛋白 IgG3 结构

- 可以是单克隆抗体
- 含有Fc单体的二聚物
- 在文献中有时称为IVIG单体

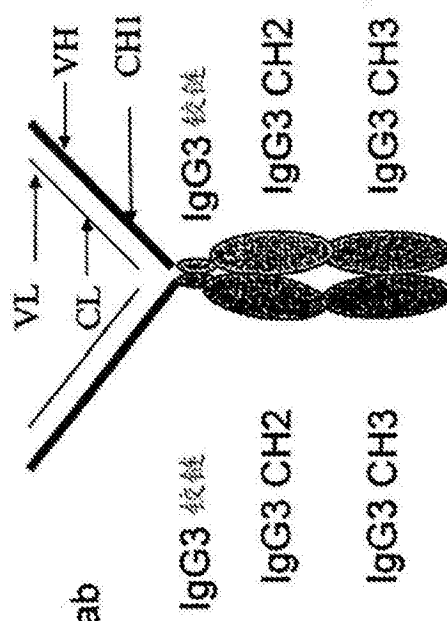


图 3B

IgG1 Fc - IgG3 Fc- IgE Fc 3-stradomer
单体

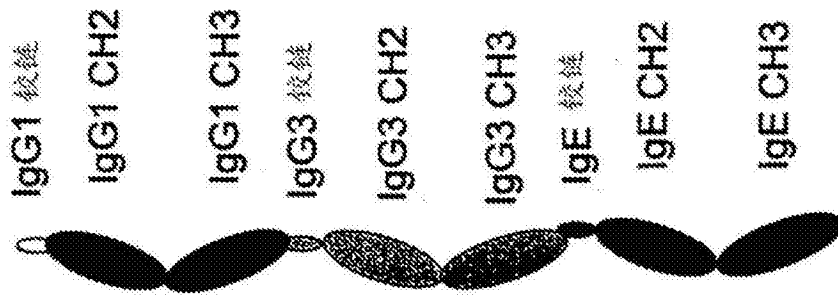


图4B

2 (IgG1 Fc) stradomer 单体

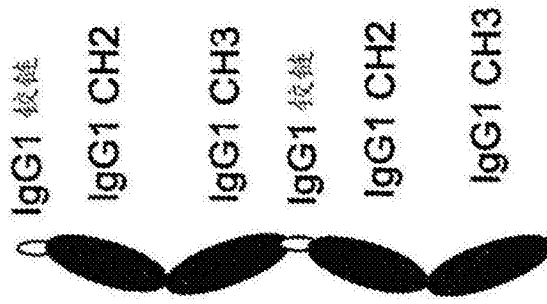


图4A

自二聚化的IgG1-Fc-IgG3-Fc-IgE-Fc串联stradomer

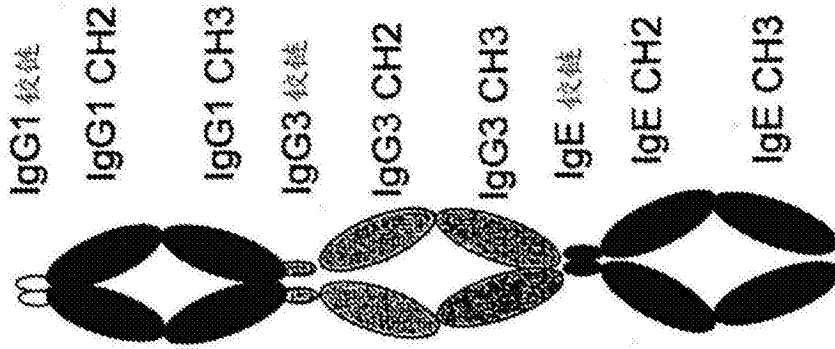


图5B

自二聚化的2 (IgG1-Fc) 串联stradomer

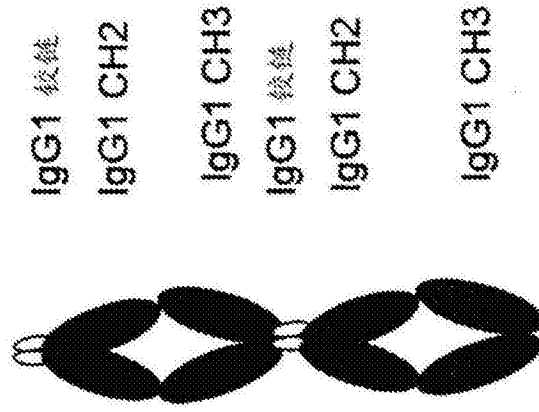


图5A

IgG1 Fc-IgG1 (铰链-CH2) stradomer 单体

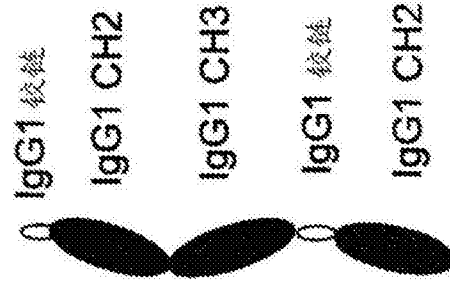


图6A

IgG1 (铰链-CH2) -IgG3 (铰链-CH2)
-IgE (铰链-CH2) 3-stradomer 单体

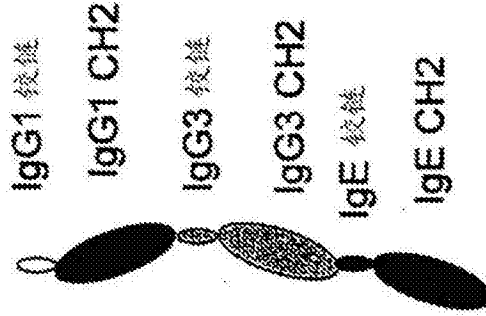


图6B

自二聚化的IgG1 Fe-IgG1 (铰链-CH2)
串联stradomer

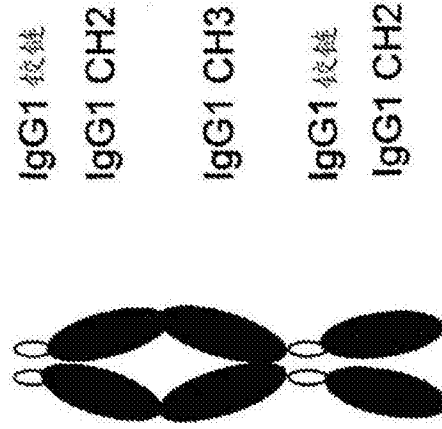


图7A

自二聚化的IgG1 (铰链-CH2)
~IgG3 (铰链-CH2) ~IgE (铰链-CH2)
串联stradomer

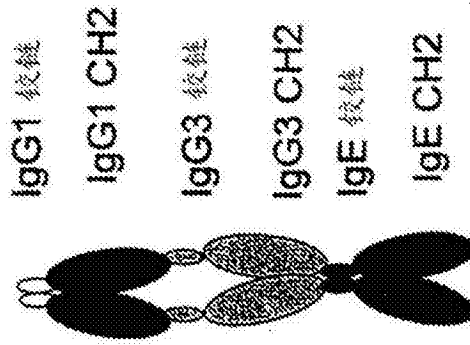
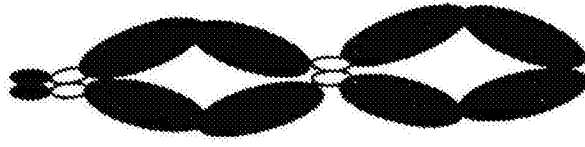


图7B

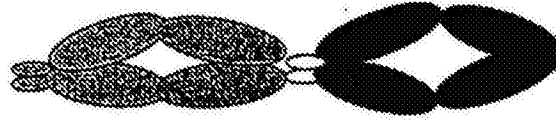
IgE (铰链) - IgG1 Fc - IgG1 (铰链 - CH2)
- IgE (CH3) 串联stradomer



IgE 铰链
IgG1 铰链
IgG1 CH2
IgG1 CH3
IgG1 铰链
IgG1 CH2
IgE CH3

图7C

IgG3 Fc - IgG1 Fc 串联stradomer



IgG3 铰链
IgG3 CH2
IgG3 CH3
IgG1 铰链
IgG1 CH2
IgG1 CH3

图7D

IgG1 Fc - IgG3 Fc - IgE 3 Fc stradobody

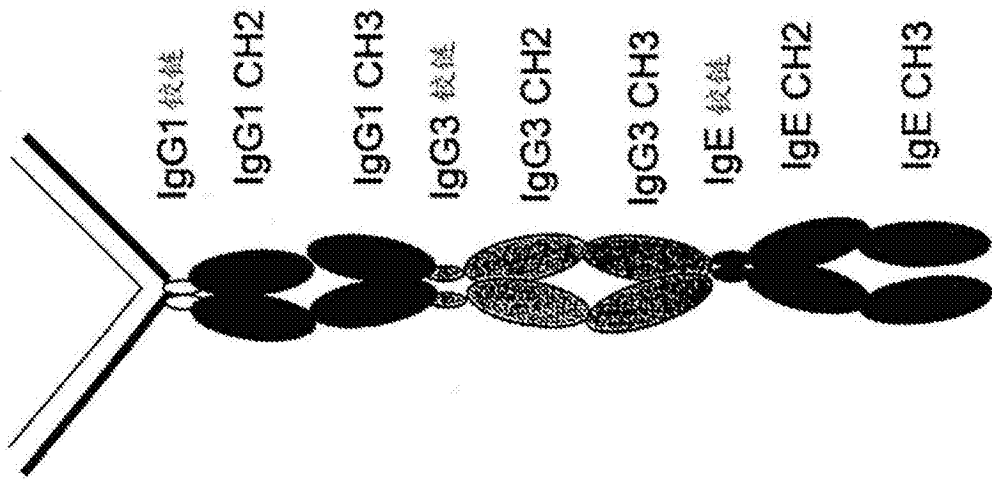


图8B

2 (IgG1 Fc) stradobody

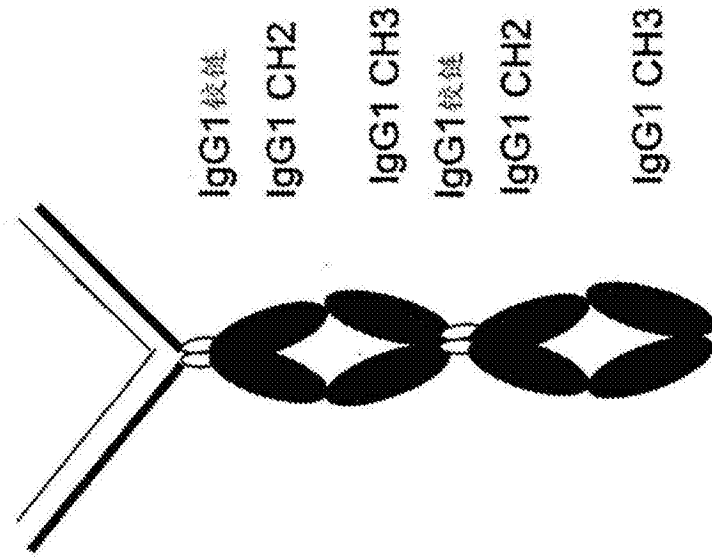


图8A

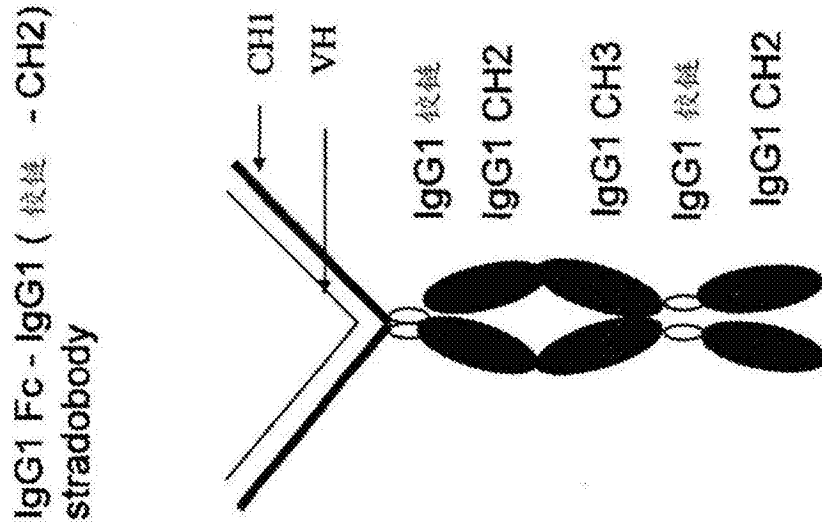


图9A

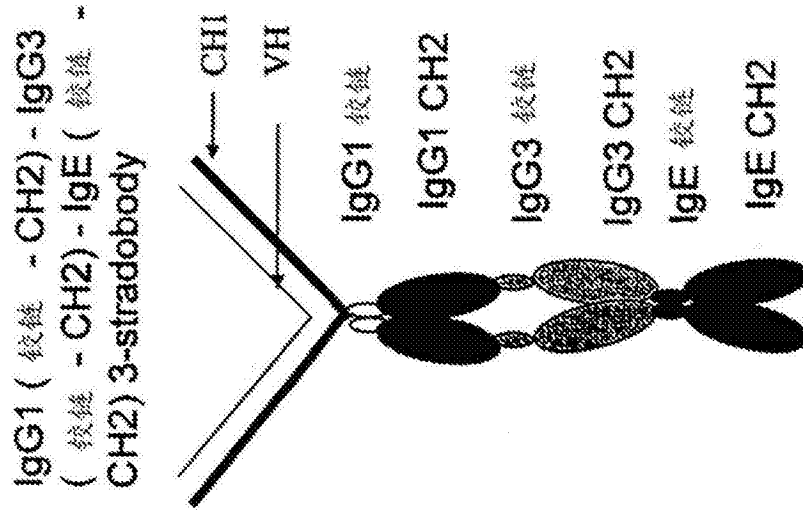


图9B

IgG1 (铰链 -CH2)- IgG3 CH3 -- IgM
CH4 stradomer 单体

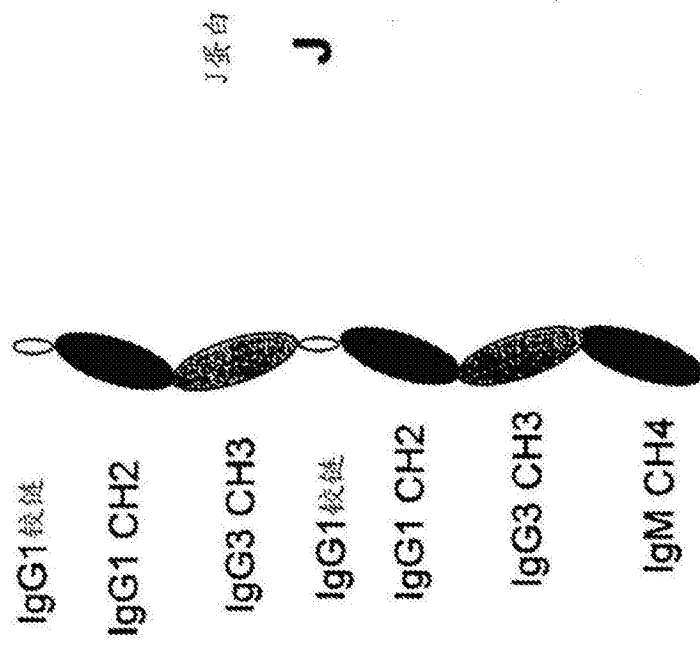


图10A

5 [2{IgG1 (铰链 -CH2)- IgG3 CH3) -
IgM CH4] - J 核心 stradomer

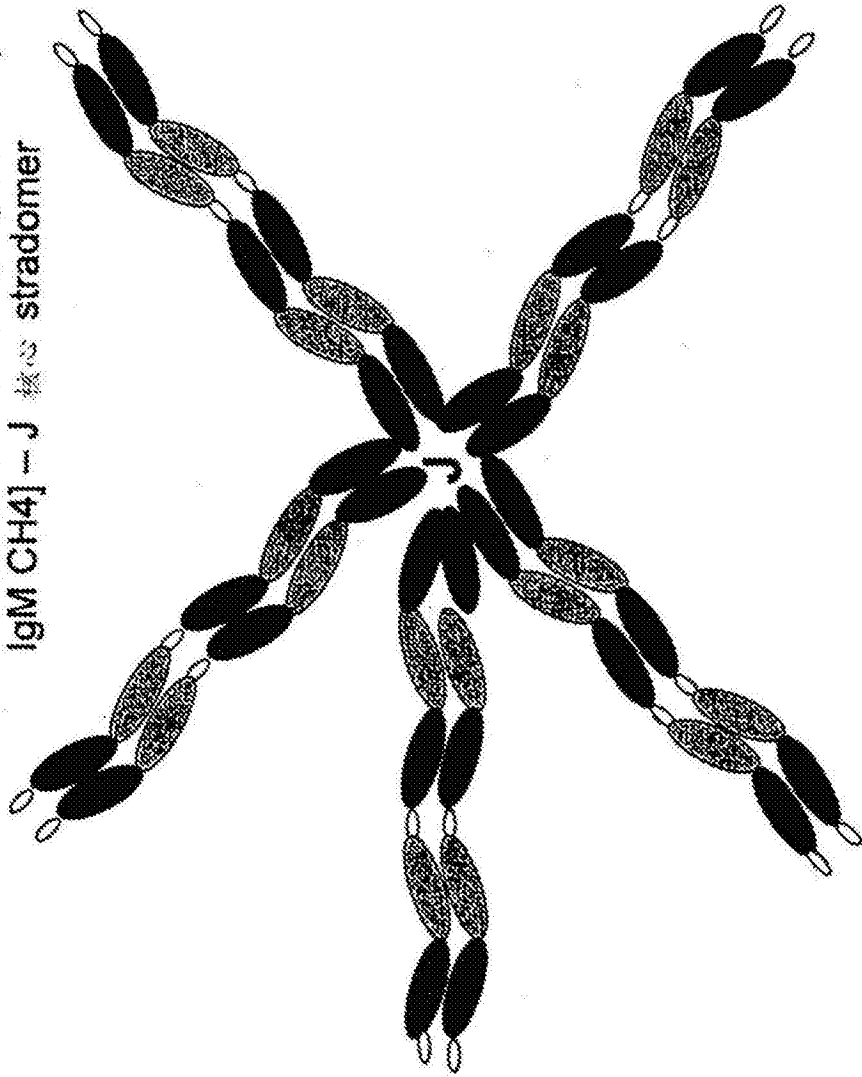


图10B

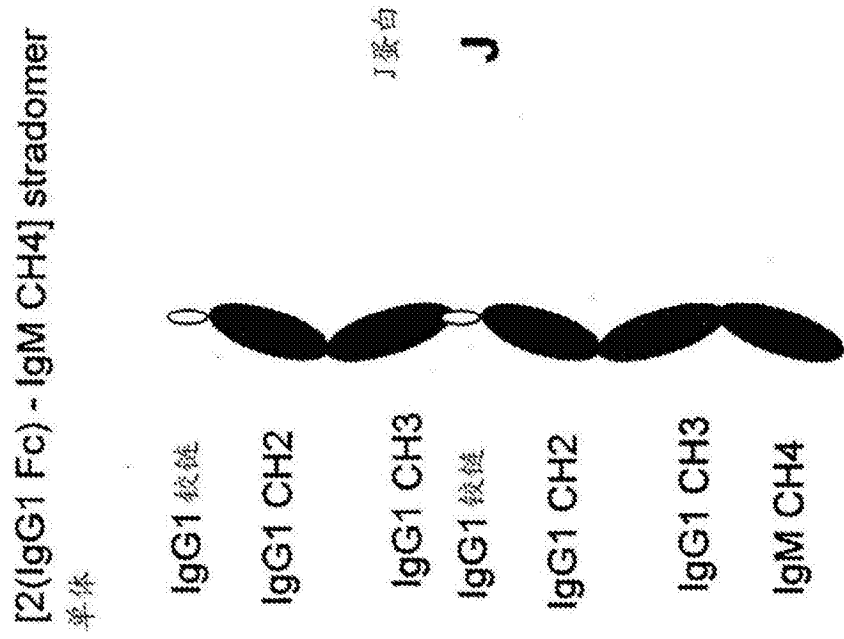


图10C

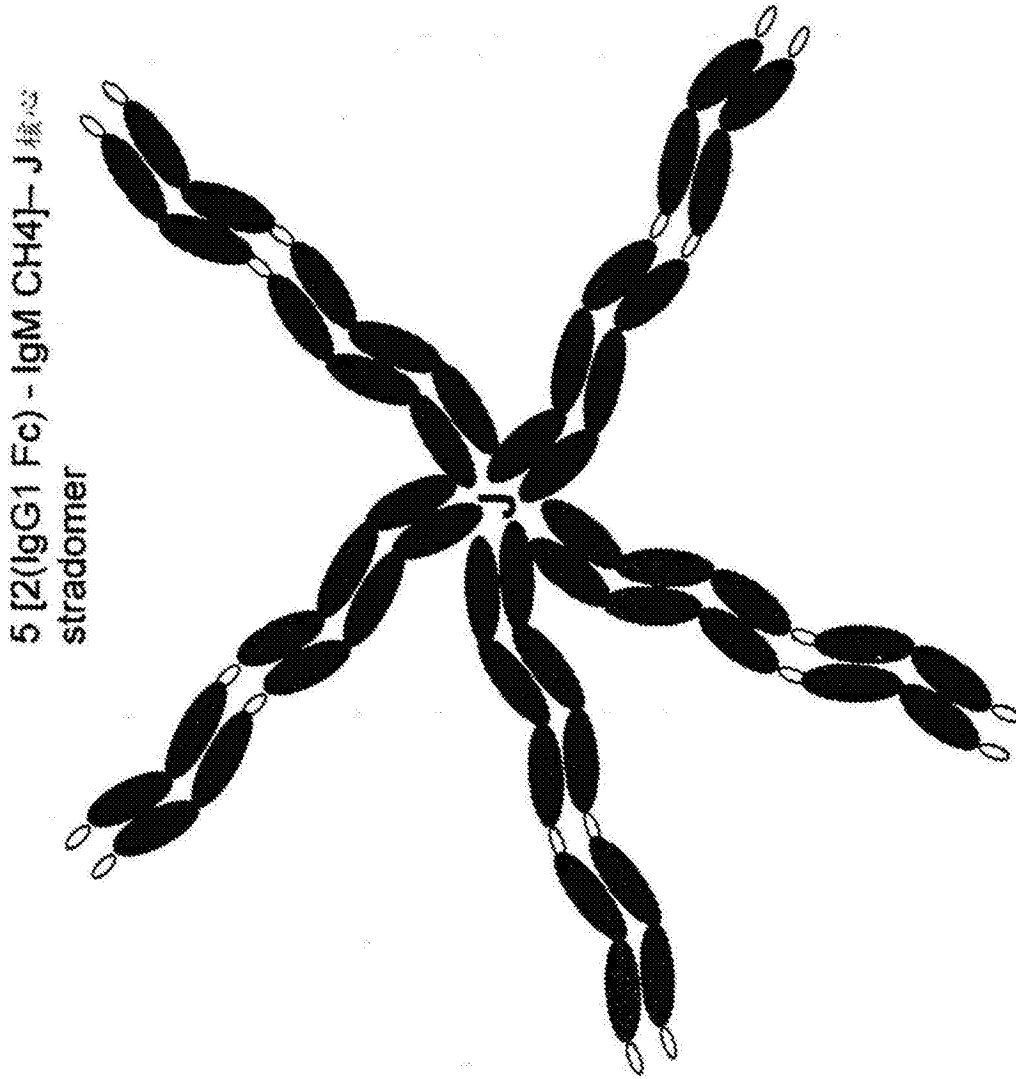


图10D

stradomer 单体如何能适当地二聚化或扣上拉链的图解

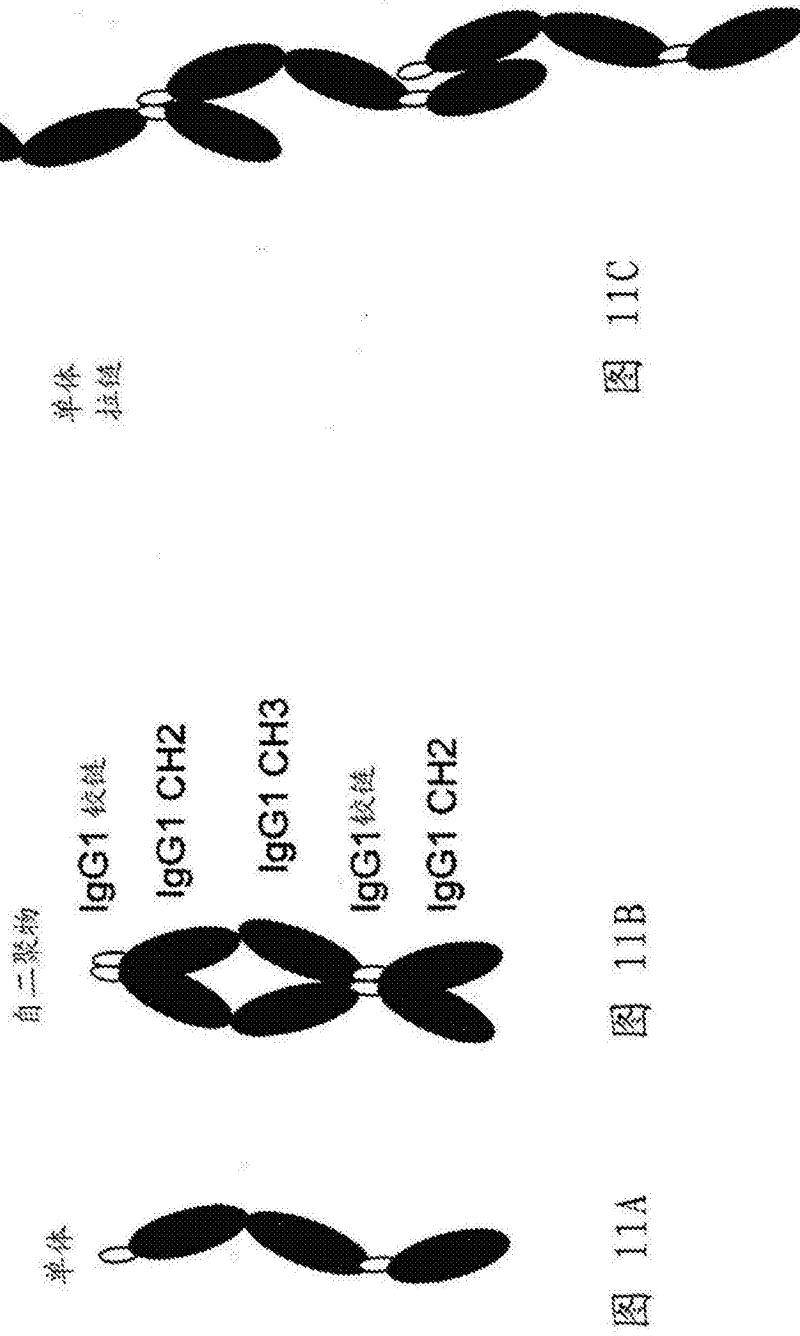


图 11C

图 11B

图 11A

IgG3 Fc - IgG1 Fc stradomer
单体

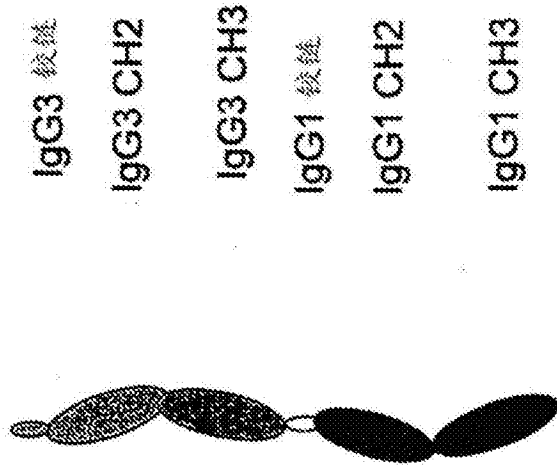


图12A

IgG3 Fc - IgG1 Fc - IgG3 Fc
分支的 stradomer 二聚物

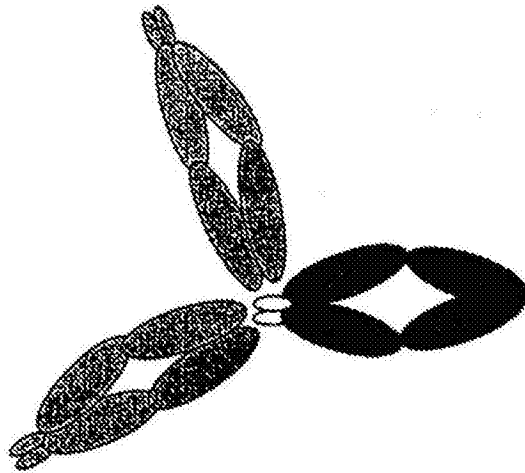
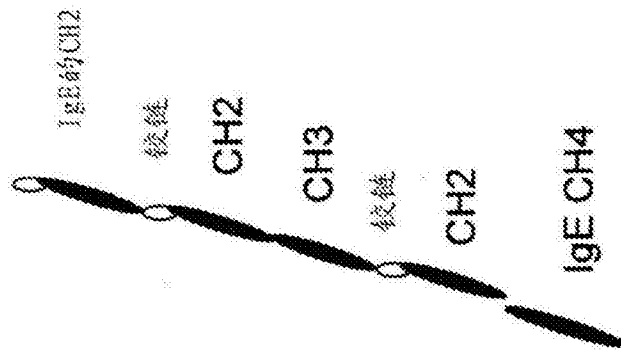


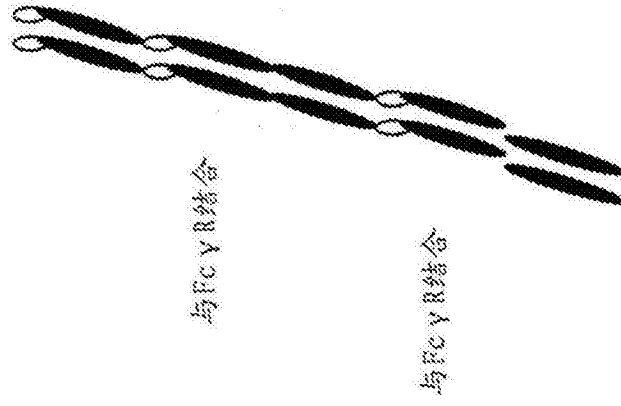
图12B

IgE CH2 - IgG1 Fc - IgG1 (铰链 - CH2)
 - IgE CH4 stradomer



Stradomer 单体

图 13A



串联 stradomer

图 13B

由通过接头接合的两个IgG1 Fc域构成的Stradomer

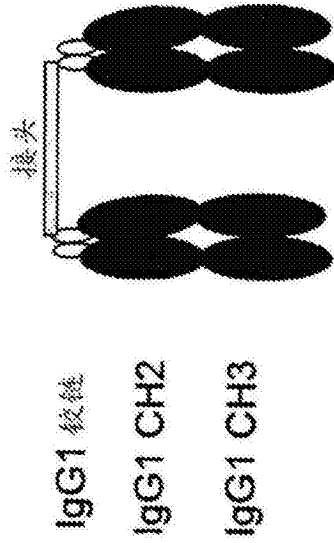


图14A

由通过接头接合的两个串联stradomer
构成的Stradomer

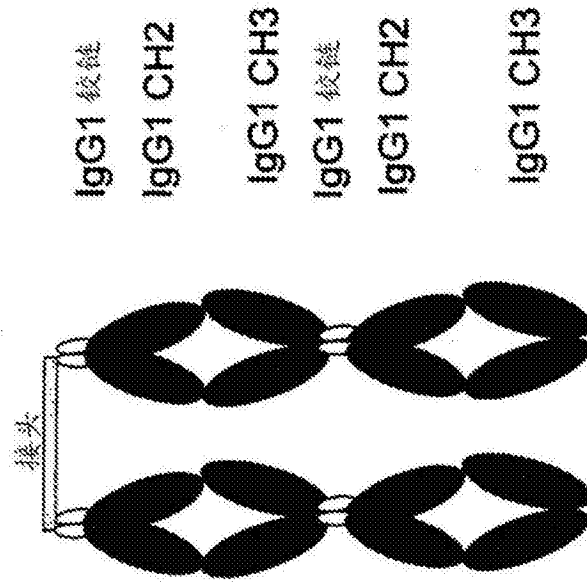


图14B

121 K E O P R E P Q V V T L F P S R E E M T
 361 AAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGSTGTACACCTCCCCCATCCCGGAGGGAGATGACC
 141 K N D V S L T C L V K G F Y P S D I A V
 421 AAAGACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGCTCAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTG
 161 E W E S N G O P E N N Y K T T P P M L D
 481 GAGTGGGAGAGCAATGGGCACCCGGAGAACAACTACAGACCACACCTCCCATGCTGGAC
 181 S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q
 541 TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGCTCACCTGGACAAAGAGCAGSTGGCAGCAG
 201 G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K
 601 GSSAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGGAG
 221 S L S L S P G K
 661 AGCTCTCCTTGTCTCCGGTAAA

c. IgG3 Fc 片段

1 E L K T P L G D T T H T C F R C P E P K
 1 GAGCTCAAAACCCCACTTGGSTGACACAACCTCACACATSCCCACGGTSCCCAGAGCCCAAA
 21 S C D T P P F C F R C P E P K S C D T P
 61 TCTTGTGACACACCTGCCCGTGCACAGGTGCCAGAGCCCAATCTTGTGACACACCT
 41 F P C F R C P E P K S C D T P P F C P R
 121 CCCCCATGCCACGGTSCCCGAGGSCCAATCTTGTGACACACCTCCCCCATGGCCACGG
 61 C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K
 181 TGCCAGCACCTGAACTCTGGAGGACCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAG
 81 D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H
 241 GATACCTTATGATTTCCCGACCCCTGAGGTACAGTGCAGTGGTGGTGGTGGACCTGAGCCAC
 101 E D F E V Q F K W Y V D G V E V H N A K
 301 GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAGTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAG
 121 T K P R E E Q F N S T F R V V S V L T V
 361 ACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTTCACAGCAGGTTCCGTGTGCTCAGGCTCTCACCCTG
 141 L R Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L
 421 CTGCACCAGGACTGCTGAAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGCTTCCACAAAGCCCTC
 161 P A P I E K T I S K T K G O P R E E Q V
 481 CCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAACCAAGGACAGCCCCGAGAACACAGGTC
 181 Y T L F P S R E E M T K N D V S L T C L
 541 TACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCCTG
 201 V K G F Y P S D I A V E W E S S G D P C
 601 GTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGCCAGCCGGAG
 221 N N Y N T T P P M L D S D G S F F L Y S
 661 AACAACCTCAACACCACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGTCCCTTCTTCTCTACAGC
 241 K L T V D K S R W Q Q G N I F S C S V M
 721 AAGCTCACCGTGGACAGAGCAGSTGGCAGCAGGGGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATG
 261 H E A L H N R F T Q K S L S L S P G K

图15续

781 CATGAGGCTCTGCBCAACCCTTCAOBCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

D. IgG4 Fc 片段

1 E S K Y G P P C P S C P A P E F L G G P
 1 GAGTCCAAATATGGTCCCCCGTGGCCATCATGCCACACACCTGAGTTCCTGGGGGACCA

21 S V F L F P P K P K D T L M I S E T P E
 61 TCAGTCTTCTGTTCCECCAAAACCCAAGACACTTCTCATGATCTCCCGGAOCCTGAG

41 V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y
 131 GTCCACGTGGGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCACACTGGTAC

61 V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S
 181 GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCACACGC

81 T Y R V V S V L T V V H Q E W L N G K E
 241 ACGTACCGTGTGGTCAGCTCCTCACCGTCTGTCACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAG

101 Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K
 301 TACAAGTGCAAGGTCTCCACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAACCATCTCCAAA

121 A K G G P R E P Q V Y T L P P S Q E E M
 361 GCCAAGGGCCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATLCCAGGAGAGATG

141 T K N O V S L T C L V K G P Y E S D I A
 421 ACCAAGARCCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCAGCCGACATCGCC

161 V E W E E N G Q P E N N Y K T T P F V L
 481 GTGGAGTGGGAGACCAATGGCCAGCCGGAGAACCAETACAAGACCACGCCTCCCGTGCPTG

181 D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q
 541 GACTCCGACGGCTCCTCTTCCCTTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAG

201 E S N V F S C S V N H E A L H N H Y T Q
 601 GAGGGGAATGTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG

221 K S L S L S L G K
 661 AAGAGCCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

图15续

IgK/IgG1 Fc 片段 /IgG1 Fc 片段 - SEQ ID NO:17 和 18

```

1           M E T D T L
1 GTCAGTTAAGCTTGGTACCGEAGCTCGGATCCAGTACCCCTTCACCATGGGACAGACAGAC
      HindIII           BamHI
      KpnI

21  L L W V L L L W V F G S T G D A A D I Q
61 TCCTGCATATGGGTACTGCTGCTCTGSGTTCAGSTTCCACTGGTGACGGCGGACAGATATCC
      EcoRV

41  H S G G R S S E P K S C D K T H T C P P
121 AGCACAGTGGCGGCGCTCGASTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCAC
      NotI   XhoI

61  C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K
181 CGTGCACAGCACTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTTCTTCTTCCCCCAAAGCCCA

91  E T L M I S R T P E V T C V V V D V S H
241 AAGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC

101 E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K
301 ACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCACACTGCTACGTTGACGGGCGTGGAGGTGCATGATGCCA

121 F K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V
361 AGACAAAGCTCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCCGTTACCGGGTGGTCAAGCTCTCTCACG

141 L H Q D W L N G K E Y K C K V S N N A L
421 TCCTGCACCCAGCACTGCTGATGCAAGGACTACAAGTGCAGGTTCTTCAACCAAGCC

161 P A P I E N T I S K A K G Q F R E P Q V
481 TCCAGCCCCCATCGAGAAACCATTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGACCCACAGG

181 Y T L P P E R D E L Y K N Q V S I T C L
541 TGTACACCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACLAGSTCAGCCCTGACCTGCC

201 V K G F Y F S D I A V E W E S N G Q P E
601 TGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGCGTGGAGTGGAGSAGCAATGGSCAGCCGG

221 N N Y K Y T F P V L D S D G S E F P L Y S
661 AGAACAACTACAGAACACGCCCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTTACA

241 K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M
721 GCAASCFCACCTGGACAGAGCAGGTGSCAGCAGGGGAAAGCTTCTTCTCATGCTCCRTGA

261 H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K S
781 TGCATGAGGCTCTGCACCAACCCCTACACCCAGAGAGGCTTCTCCCTGCTCCGGGTAAAA

281 L D E K E C D K T H T C P P C P A P E L
841 GTCTAGACCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAAC
      XbaI

301 L E G P S V F L F P P K P K D T L M I S
901 TCCTGGGGGACCGTCACTCTTCTTCTTCCCCCAAAGCCAGGACACCCCTCATGATCT

321 R T F E V T C V V V D V S H E D P E V K
961 CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAGACCCCTGSGGTCA

```

图16

```

341 F N W Y V D G V E V R N A K T K E R E E
1021 AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG

351 D Y N S T Y R V V S V L T V L H O D R L
1081 AGCAGTACACACAGCAAGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGC

381 N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K
1141 TGAATGGCAAGGAGTACAAAGTGCAGGTCTCCAAACAAGCCCTGCCAGCCCCATCGAGA

401 T I S K A K G O P R E P Q V Y T L P P S
1201 AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGGAACCAAGGTGTACACCCCTGCCCCCAT

421 E D E L T K N O V S L T C L V K G F Y P
1261 CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCCAGGTCAGCCTGACCTSCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

441 S D I A V E W E S N G O P E N N Y K T T
1321 CCAGCGACATCCCGTGGAGTGGGAGACCAATGGGCAGCCCGGAGAACAACACTACAAGACCA

461 F F V L D S E G S F F L Y S K L T V D K
1381 CGCCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAGCTCACCGTGGACA

481 S R W O G S N V F S C S V M H E R L H N
1441 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCCTEATGCATGAGGCTCTGCACA

501 H Y T Q K S L S L S P G K T G *
1501 ACCACTACACCCAGAGAGGCTCTCCCTPTCTCCGGGTAAAACCGGTTGACATCATCACC

1551 ATCACCATTGATGAGTTAAACCCGCTGA

```

图16续

IgG1 单体 - SEQ ID NO:19 和 20

限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1(铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-
表位标签(V5和His)-终止

```

1 METDYL
1 GTCAGTTAAGCTTGGTACCCGAGCTCGGGATCCAGTACCCTTCACCATGGAGACAGACACAC
   HindIII BsaBI
   KpnI
21 LLWVLLLVYPGSDADIQ
61 TCCTGCTATGGTACTGCTGCTCGGGTCCAGGTTCCACTGCTGACGGCGAGATATCC
   EcoRV
41 HSGGRSSEPKSCDKTHTCP
121 AGCACAGTGGCGCCCTCGAGTGGAGCCAAATCTTGTGACAAAATCACACATGCCAC
   NotI XhoI
61 CPAPELLLGGPSVFLPPKPK
181 CGTCCAGCCCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTTCTTCCCCCAAACCCA
81 DPLMIKRTFREVYCVVVDVSH
241 AGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
101 EDFEVKFNWYVDGVEVHNAK
301 KCGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGCCGTGGAGGTGCATATGCCA
121 TKPREEQYNSTYRVVSVLTV
361 AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAGTACCGGGTGGTCCAGCTCCTCAGCG
141 LHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
421 TCCGCAACCAGGACTGGCTGAAATGGCAAGSAGTACAGTGCAGGCTCTCCAAACAGCCC
161 PAPIEKTIISKAKGQPREFOV
481 TCCAGCCCCATCGAAGAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCCAGCCCCGAGAACCCAGG
181 YTLPPSRDELTKNQVSLTCL
541 TGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCCAGGTCCAGCTGACCTGCC
201 VKGFYPSDIAVEWESNGQPE
601 TGGTCAAAGGCTTCATATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGG
221 NNYKTFPPVLDSDGSEFLYS
661 AGAACAACTACAAGACCAAGCCCTCCCTGCTGGACTCCGAGGGCTCTCTTCTCTTACA
241 KLTVDKSRWQQGNVFPSCSYM
721 GCRAGCTCACCGTGGACAAAGACAGGTGGCAGCAGGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGA
261 HEALHNHYTQKSLSLSPK
781 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACCGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
281 LEGFRFEGKPIFNPLELGLDS
841 GTCYAGAGGGCCCGCTTCGAAGGTAAAGCCTATCCCTAAGCCCTCTCTCGGTCTCGATT
   XbaI BstBI
301 TRTGHHHHH
901 CTAGCCGTACCGTCTCATCACCATCACCATTGATGAGTTAAACCCCGCTGA
   AgeI

```

图17


```

961 COCGGACCCCTGAGGTCACATGGCTGGTGGTGGACCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGSTCA
341 F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E
1021 AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGGTGGAGGTGCATBATGCCAAGACAAAGCCGGGGGAGG
361 O Y N S T Y R V V S V L T V L H O D W I
1081 AGCAGTACAACAGCACGTACCCGGGTGGTCCAGCGTCTCACCGTCCCTGCAECAGGACTGSC
381 N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K
1141 TGAATGGCAAGGAGTACAGGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGA
401 T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
1201 AAACCATCTCTCAAAGCCAAAGGGCAGGCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCAT
421 R D E L T K N Q V S L T C I V K E F Y P
1261 CCCAGGATGAGCTGACCAAGAACCCAGGTCCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTATC
441 S D I A V E W E S N G Q F E N N Y K T T
1321 CCAGCCACATCGCCCTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCCGAGAACCACTACAGACCA
461 P P V L D S D E S F F L Y S K L T V D K
1381 CGCCTCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCGTGGACA
481 S R W O Q G N V F S C S V M H E A L H N
1441 AGAGCAGSTGGCAGCAGGGGAACCTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
501 H Y T Q K S L S L S P G K T G
1501 ACCCTACACGCAGAGAGCCCTCTCCTGCTCCGGSTAAAACCGGTTGACATCATCACC
1561 ATCACCATTEATGAGTTAAACCCGCTEA

```

图18续

具有表位标签的IgG1二聚物序列 - SEQ ID NO:23 和 24

限制酶位点-IgK信号-限制酶位点-IgG1(铰链-CH2-CH3)-XbaI位点
-IgG1(铰链-CH2-CH3)-限制酶位点-表位标签(V5和His)-终止

```

1                                     M E T D T L
1  GTCAGTTAAGCTTGGTACCGAGCTCGGATCCAGTACCTTCACCCATGGAGACAGGACACAC
      HindIII           BamHI
      KpnI

21  L L W V L L L W V P G S T G D A A D I Q
81  TCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACCGGGCAGATATCC
      EcoRV

41  H S G G R S S E P K S C D K T H T C P P
121 AGCACAGTGGCCGGCCGCTCGAGTGAACCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCAC
      NotI   XhoI

51  C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K
181 CFTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCACTCTTCCCTTCCGCCCAAAACCCA

81  D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H
241 AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACACATGCCGTGGTGGTGGACCTGAGCC

101  E D F E V K F N W Y V D G V E V H N A K
301 ACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA

121  T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V
361 AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAAACAGCACCGTACCGGGTGTTCAGCGTCCCTCACC

141  L H Q D W L N G K E Y K C N V S N K A L
421 TECTGCACCCAGGACTGGCTGATGGCAAGGAGTACAACTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC

161  P A P I E K T I S N A K G Q P R E P Q V
481 TCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGG

181  Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L
541 TGTACACCCCTCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAAACAGGTTCAGCCTGACTGCC

201  V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E
601 TGGTCAARGGCTTCTATCCAGTGCATCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGCCGG

221  N N Y K F T P F V L D S D G S F F L Y S
661 AGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA

241  K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M
721 SCAAGCTCACCGTGGACAAAGGCAAGTGGCAGCAGGSAACGTTCTTCTCATGCTCCGTA

261  H E A L H N H Y T O K S L S L S P G K S
781 TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

281  L D P K S C D K T H T C P P C P A P E L
841 GTCAGACCCCAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACTGAC
      XbaI

301  L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S
901 TCCTGGGGGACCGTCACTCTTCCCTTCCGCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCT

```

图19

```

321  R T P E V T C V V V D V S H E D P E V S
961  CCCGGACCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGAGACCTGAGGTCA

341  F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E
1021 AGTTCAACTGCTACGTGGACGCGCTGGAGGTGCATATATGCCAAGACAAAGCCCGGGGAGG

361  Q Y N S T Y R V V S V L T V L H O D W L
1081 AGCAGTACACAGCAGCAGTACCAGGCTCAGCGTCCCTCACCGTCTCTGCACCAGGACTGGC

381  N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K
1141 TGRATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCTCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGA

401  T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
1201 AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCAGGGTGTACACCCTTCCCCCAT

421  R D E L T K N O V S L T C L V K G F Y P
1261 CCCGGGATGAGCTGAOCAAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGTCAAAGGCTTCTATC

441  S D I A V E W E E N G Q P E N N Y K T T
1321 CCAGCGACATCGCCGCTGGAGTGGGAGGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACAGACCA

461  P P V I D S D G S F P L Y S K L T V D K
1381 CCGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCCSTGGACA

481  S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N
1441 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGCTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA

501  H Y T Q K S L S L S P G K F E G K P I P
1501 ACCACTACACCCAGAGAGACCTCTCCTGTCTCCGGGTAATTCGAAGGTAAGCCATCC
      BstBI

521  N P L L G L D S T R Y G H H H H H H *
1561 CTACCCCTCTCCTCGGCTCGATTCTACCGGTACCGGTATCATCTCACCATCACCATTTGAT
      AgeI

1621 GAGTTAABCCCGCTGA

```

图19续

A. FcgβIIIa (F 位于 176)

```

ATGTGSCAGCTGCTCCTCCCAACTGCTCTGCTACTTCTAGTTTCAGCTGGCATGCGGACT
M W Q L L L L P T A L L L L L V S A G M R T
GAAGATCTCCCAAAGSCTGTGGTGTCTCTGGAGCCTCAATGGTACAGGGTGTCTCAGAAAG
E D L F K A V V F L E P Q W Y R V L E K
GACAGTGTGACTCTGAAGTGCAGGGAGCCTACTCCCTGAGGACAATCCACACAGTGG
D S V T L K C Q G A Y S P E D N S T Q W
TTTCACAATGAGAGGCTCATCTCAAGCCAGGCTCGAGCTACTTCATTGACGCTGCCACA
F H N E S L I S S Q A S S Y F I D A A T
GTCGACGACACTGGAGAGTACAGGTGCCAGACAAACCTCTCCACCTCAGTGACCCGGTG
V D D S G E Y R C Q T N L S T L S D P V
CAGCTAGAACTCCATATCGGCTGGCTGTGCTCCAGGCCCTCGGTGGGTGTTCAAGGAG
Q L E V H I G W L L L Q A P R W V F K E
GAAGACCTATTCCCTGAGGTGTACAGCTGGAAGAACACTGCTCTGCATAAGGTCCACA
E D F I H L R C H S W K N T A L R K V T
TATTTACAGAAATGGCAAGGSCAGGAATATTTTCATCATAATCTGACTTCTACATTCOA
Y L Q N G K S R K Y F H H N S D F Y I P
AAAGCCACACTCAAGACAGCGGCTCTACTTCTGACGGGGCTTTTGGGAGTAAAAAT
K A T L K D S G S Y F C R G L Y G S K N
GTGTCTTAGAGACTGTGAACATCAACATCACTCAAGGTTTG cat cat csc cat cat
V S S E T V N I T I T Q G L h h h h h
cat TAG
h *

```

B. FcgβIIIa (V 位于 176)

```

ATGTGSCAGCTGCTCCTCCCAACTGCTCTGCTACTTCTAGTTTCAGCTGGCATGCGGACT
M W Q L L L L P T A L L L L L V S A G M R T
GAAGATCTCCCAAAGSCTGTGGTGTCTCTGGAGCCTCAATGGTACAGGGTGTCTCAGAAAG
E D L F K A V V F L E P Q W Y R V L E K
GACAGTGTGACTCTGAAGTGCAGGGAGCCTACTCCCTGAGGACAATCCACACAGTGG
D S V T L K C Q G A Y S P E D N S T Q W
TTTCACAATGAGAGGCTCATCTCAAGCCAGGCTCGAGCTACTTCATTGACGCTGCCACA
F H N E S L I S S Q A S S Y F I D A A T
GTCGACGACACTGGAGAGTACAGGTGCCAGACAAACCTCTCCACCTCAGTGACCCGGTG
V D D S G E Y R C Q T N L S T L S D P V
CAGCTAGAACTCCATATCGGCTGGCTGTGCTCCAGGCCCTCGGTGGGTGTTCAAGGAG
Q L E V H I G W L L L Q A P R W V F K E
GAAGACCTATTCCCTGAGGTGTACAGCTGGAAGAACACTGCTCTGCATAAGGTCCACA
E D F I H L R C H S W K N T A L R K V T
TATTTACAGAAATGGCAAGGSCAGGAATATTTTCATCATAATCTGACTTCTACATTCOA
Y L Q N G K S R K Y F H H N S D F Y I P
AAAGCCACACTCAAGACAGCGGCTCTACTTCTGACGGGGCTTTTGGGAGTAAAAAT
K A T L K D S G S Y F C R G L Y G S K N
GTGTCTTAGAGACTGTGAACATCAACATCACTCAAGGTTTG cat cat csc cat cat
V S S E T V N I T I T Q G L h h h h h
csc TAG
h *

```

图20

具有表位标签的 IgG3/IgG1 二聚物序列 - SEQ ID NO:25 和 26

限制酶位点 -IgK 信号 -EcoRV 位点 -IgG3 (铰链 -CH2-CH3)-
IgG1 (铰链 -CH2-CH3) -限制酶位点 -表位标签 (V5 和 His) -终止

```

1                                     M E T D T L
1  GTCAGTTAAGCTTGGTACCCAGCTCGATCCAGTACCTTCACCATGGAGACAGACACAC
      HindIII                               BamHI
      KpnI
21  L L W V L L L W V F G E T G D A A D I E
61  TCCTGCTATGGTACTGCTGCTCTGGGTCCAGGTTCCACTGGTGACGGGCAGATATCG
      EcoRV
41  L K Y F L G D T T H T C P R C P E F K S
121 AGCTCAAAACCCACCTTGGTGACACAACCTCACACATGCCACGGTGCCCCAGAGCCAAAT
61  C D T P P P C P R C P E F K S C D T P P
181 CTTGTGACACACTTCCCCCGTGCCACGGTGCCACAGGCCCAATCTTGTGACACACCTC
61  P C F R C P E F K S C D T P P P C P R C
241 CCCATGCCCCACGGTGCCACAGGCCCAATCTTGTGACACACTTCCCCCATGGCCACGGT
101 P A P E L L G G F S V F L F P P K P K D
301 GCCCAGCACTGAACTCCCTGGGAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGG
121 T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E
361 ATACCTTATGATTCCTCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACG
141 D P E V Q F K W Y V D G V E V H N A K T
421 AAGACCCGAGGTCCAGTTCRASTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
161 K P R E E Q F N S T P R V V S V L T V L
481 CAAAGCGCGGGGAGGAGCACTTCAACAGCACGTTCCCTGTGTGTCAGCGTCTCCACCGTCC
181 H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P
541 TSCACCAGGACTGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCACCAAAGCCCTCC
201 A P I E K T I S K T K G Q P R E F Q V Y
601 CAGCCCLATCGAGAAAACCATCTCCAAARCCAAAGGACAGGCCCCGAGRACCACAGGTGT
221 T L P P S R E E M T K N Q V S I T C L V
661 ACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCRGGCTGACCTGCCTGG
241 K G F Y P S D I A V E N E S S G Q P E N
721 TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACTCGCCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGA
261 N Y N T T P F M L D S D G S F F L Y S K
781 ACACTACACACACCAGCCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA
281 L T V D K S R W Q Q S N I F S C S V M H
841 AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGACATCTTCTCATGCTCCGTGATGC
301 E A L H N R F T Q K E L S L S P G R G G
901 ATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCAAGCAGAAAGCCCTCCTCCTGCTCCCGGTAAAGGCS

```

图21

NotI

321 R S S E P K R C D K T H T C P P C P A F
 961 GCCGCTCGAGTGGAGCCCAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCAC
 XhoI

341 E L L G G P S V F L E P P K P K D T L M
 1021 CTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACCCCTCA

361 I S R T F E V T C V V V D V S H E D P E
 1081 TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTTGAGCCAGGAAGACCTG

381 V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R
 1141 AGGTCAGATTCAACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG

401 E E Q Y N S T Y E V V S V L T V L H O D
 1201 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTTACCGGGTGGTCCGCTCCTCACCCTCTGCACCAGG

421 W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I
 1261 ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAGSTCTCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCA

441 E K T I S K A K G Q P E E P Q V Y T L P
 1321 TCCGAAAACCATCTCCBAAGCCAAAAGGCGAGCCCGGAGAACACAGGTTGACACCTGC

461 P S R D E I T K N Q V S L T C L V K G F
 1381 CCCCATCCCGGATGAGCTGACCRAGAACCAGGTCAGCCTGAOCTGCCTGGTCAAAGGCT

481 Y P E D I A V E W E S N G O P E N N Y K
 1441 TTTBTCCCAGCGACATCCCLGTGGAGTGGGAGAGCRAATGGGCGCCGGGAGAACACTACA

501 T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T Y
 1501 AGACCACGCCCTCCCGTCTGGACTCCGACCGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCC

521 D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L
 1561 TGGACAGAGCAGGTTGGCAGCAGGGGAACGTCCTTCTCATGCTCCGTTGATGCAATGAGGCTC

541 H N H Y T Q K S L S L S P G K S L E G P
 1621 TGACACCCACTACACGCRGAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGSTAAAAGTCTAGAGGGCC
 XbaI

561 R F E G K P I P N P L L G L D S T R T G
 1681 CCCGGTTCCGAGGTAAAGCCATCCCTAACCCCTCTCCTCGGCTCTCGATTCTACGGGTACCG
 BstBI AgeI

581 H H H H H *
 1741 GTATTCATCACCATCACCAATTGA

图21续

没有标签的 IgE (CH2) / IgG1 (铰链 CH2 CH3) / IgG1 (铰链 CH2)
-IgE (CH4) 融合物 SEQ ID NO: 27 和 28

限制酶位点 -IgK 信号 -EcoRV 位点 -IgE (CH2) -IgG1 (铰链
-CH2-CH3) -IgG1 (铰链 -CH2) -IgE (CH4) -终止

```

1 METDTL
1 GTCAGTTAAGCTTGGTACCCAGCTCGGATCCAGTACCCTTCACCATGGAGACAGACACAC
      HindIII          BamHI
      KpnI
21 LLWVLLLVVFGSTGDAADIY
61 TCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACCGGCAGATATCG
      EcoRV
41 CERDFTFPPTVKILQSSCDGS
121 TCTGCTCCAGGGACTTCACCCCGCCACCGTGAAGATCTTACAGTCGTCCTCGCAGCGCG
61 GHFFPTIQLLLCLVSGYTFGT
181 GCGGGCACTTCCCCCGACCATCCAGCTCTGTGCTCTCTGGGTACACCCCGGGA
81 INIFWLESGQVM DV DLS T A S
241 CTATCAACATCACCTGGCTGGAGGACGGCAGTTCATGAGCGTGGACTTETCCACCGCT
101 T T Q E G E L A S T Q S E L T L S Q K H
301 CTACCCCGCAGGAGGGTGAAGTGGCCCTCCACACCAAAGCGAGCTCACCCCTCAGCCAGAAGC
121 W L S D R T Y T C O V T Y O G H T F E D
361 ACTGGCTGTGACGCGCACCTACACCTGCCAGTCACTATCAAGGTACACACCTTTGAGG
141 S T K K C A G G R S S E P K S C D K T H
421 ACAGCACCAGAAGTGTGAGGCGGCGCTCCAGTGAAGCCLAAATCTTGTGACAAAATCTC
      NotI XhoI
161 T C P P C P A P E L L G G F S V F L F F
481 ACACATGCCACCGTGCCTCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTC
181 P K F K D T L M I S R T P E V T C V V V
541 CCECAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG
201 D V S R E D F E V K F N W Y V D G V E V
601 TGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACCGCGTGGAGG
221 H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S
661 TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGLAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCA
241 V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S
721 GCCTCCTCACCTCCTGACACAGGACTGGCTGASTGGCAAGGATCAAGTGCAGGTCT
261 N K A L P A P I E K T I S K A K G O P R
781 CCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCC
281 E P Q V Y T L P P E R D E L T K N O V S
841 GAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCLARGAACCGGTCA
301 L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N
901 GCTGACTGCTGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA

```

图22

721 V S V N F G K
2161 CCGTGTCTGTAAATCCGGTAAATGACATCATCACCATCACCATTGATGAGTTAAACCCG

741
2221 CTGA

图22续

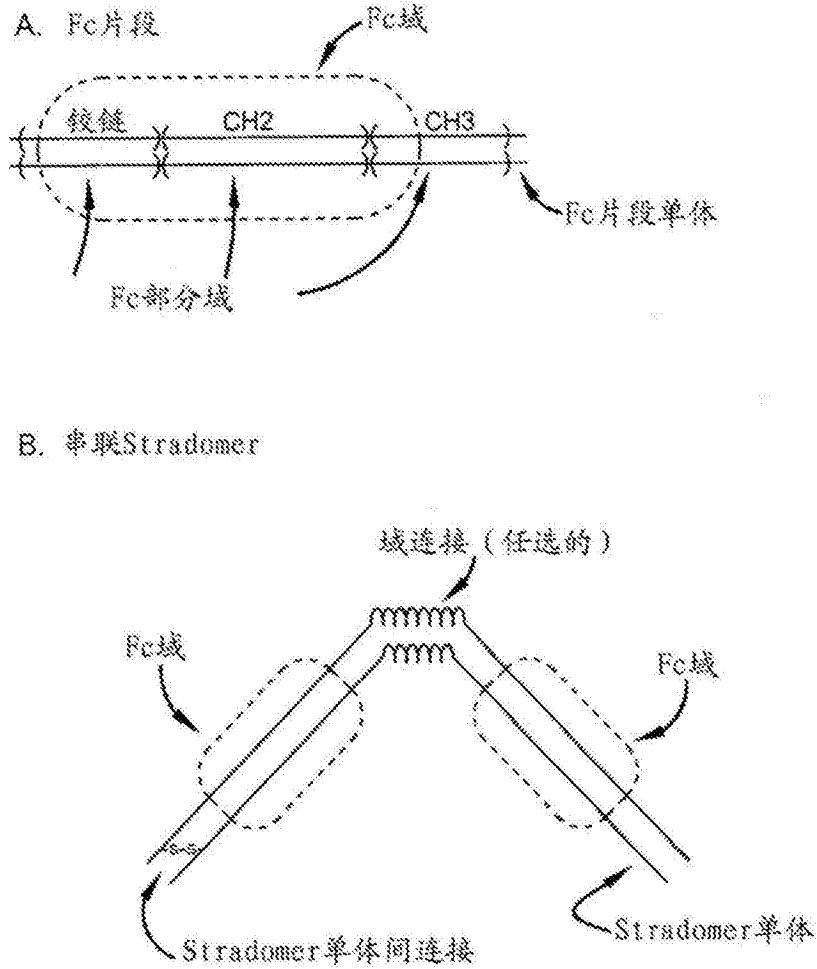
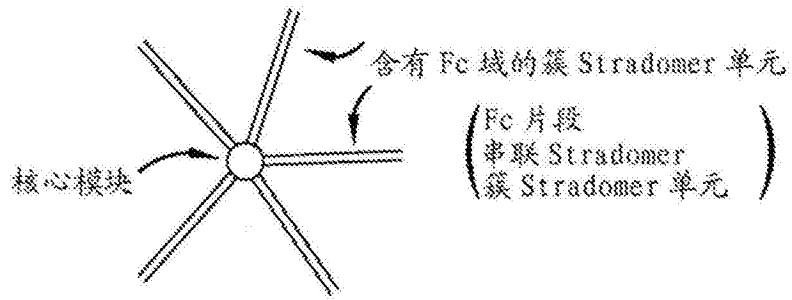


图23

C. 核心 Stradomer



D. 簇 Stradomer

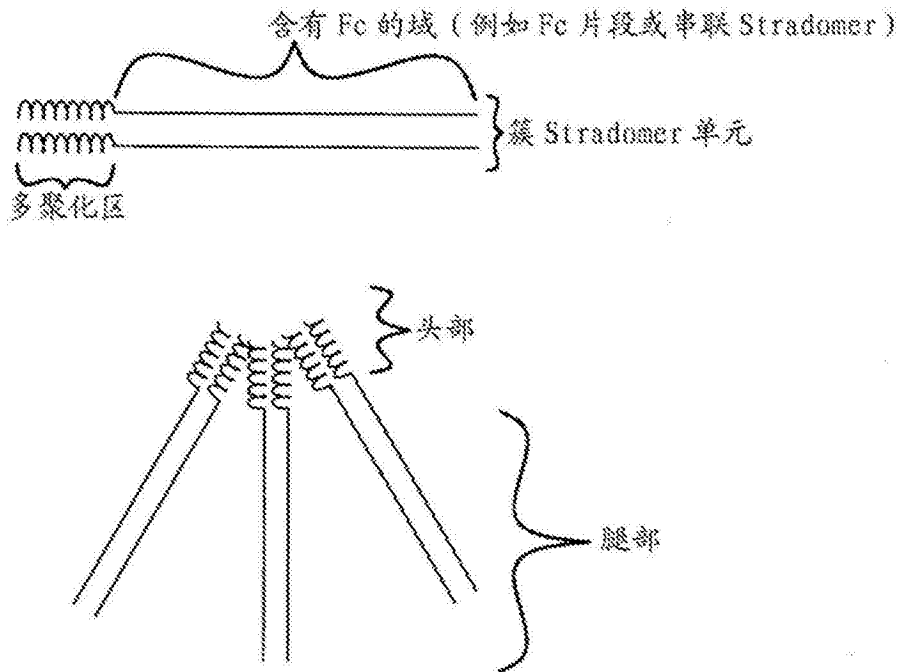


图23续

串联Stradomer氨基酸序列

具有标签的G-003 (SEQ ID NO:38)

```

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIQHGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSPFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSP
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEKPIPNPLLGLD
STRTGHHHHHH

```

没有标签的G-004 (SEQ ID NO:39)

```

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIQHGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSPFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSP
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

```

具有标签的G-007 (SEQ ID NO:40)

```

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFFPTIQLLC
LVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYT
CQVTYQGHTFEDSTKKKCGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGPRAAPEVYAFATPEWPGR
DKRTLACLIQNFMPEDISVQWLHNEVQLPDARHSTTQPRKTKGSGFFVFSRLEVTRA
EWEQKDEFICRAVHEAASFSQTVQRAVSVNFGKFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHH
H

```

没有标签的G-011 (SEQ ID NO:41)

```

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFFPTIQLLC
LVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYT
CQVTYQGHTFEDSTKKKCGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQG

```

图24

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEGKPIPNFLGLDSTRTGHHHH
 HH

没有标签的 G-012 (SEQ ID NO:42)

METDTLLLVLLLWVPGSTGDAADI VCSRDFTFPPTVKILQSSCDGGGHFPPTIQLLC
 LVSGYTFGTINITWLEDGQVMDVLDSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYT
 CQVTYQGHTEFEDSTRKCGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
 SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGPAAPEVYAFATPEWPGRDKRT
 LACLIQNFMPEDISVQWLHNEVQLPDARHSTTQPRKTKGSGFFVFSRLEVTRAWEQ
 KDEFICKRAVHEAASPSQTVQRAVSVNPGK

没有标签的 G-014 (SEQ ID NO:43)

METDTLLLVLLLWVPGSTGDAADIQHGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLT
 VDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
 VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEF
 FLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEEPKSCDKTHTCP
 PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
 SDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

具有标签的 G-016 (SEQ ID NO:44)

METDTLLLVLLLWVPGSTGDAADISSKPHLVTQLTHAHGCPPEPKSCDTPFPFCPRCP
 EPKSCDTPFPFCPRCPPEPKSCDTPFPFCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPE
 VTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKLREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTTPMLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVM
 HEALHNRYTQKSLSLSPGKGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
 DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEGKPIPNFLGLDSTRTGHHHHHHH

图24续

具有标签的 G-017 (SEQ ID NO:45)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIQHGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQOGNMFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNMFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEFGKPIPNP
LLGLDSTRTGHHHHH

没有标签的 G-023 (SEQ ID NO:46)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIELKTPFGDTTHTCPRCPEPKSCDTFPPCPRCP
EPKSCDTFPPCPRCPEPKSCDTFPPCPRCPGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQOGNMFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQOGNMFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

具有标签的 G-024 (SEQ ID NO:47)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIELKTPFGDTTHTCPRCPEPKSCDTFPPCPRCP
EPKSCDTFPPCPRCPEPKSCDTFPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKLREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNMFSCVM
HEALHNRYTQKSLSLSPGKGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQO
GNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQOGNMFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEFGKPIPNP LLGLDSTR
TGHHHHH

具有标签的 G-025 (SEQ ID NO:48)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIEDTCGELEFQNDSEIVKTI SVKVIDDEEYEKKN
TFFLEIGKPRLVEMSEKALLLNELGGFTITGKYLFGQPVFRKVVHAREHPI LSTVIT
IADEYDDKQPLTSKEKEEGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

图24续

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQOG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKFEKPIFNPLLGLDSTRTGHHHHHH

具有标签的 G-026 (SEQ ID NO:49)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADI EDTCGELEFQND EIVKTI SVKVIDDEEYEKKNK
TFFLEIGKPRLVEMSEKKALLNELGGFTITGKYLFQQPVFRKVVHAREHPILSTVIT
IADEYDDKQPLTSKEKEEGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTFEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQOG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKFEKPIFNPLLGLDSTRTGHHHHHH
PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYS
KLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKFEKPIFNPLLGLDSTRT
GHHHHHH

核心 Stradomer

具有标签的 G-002 IgG1 Fc (SEQ ID NO:50)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADIQHSGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKL
TVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKFEKPIFNPLLGLD
STRTGHHHHHH

没有限制酶位点没有标签的 G-002 IgG1 Fc位点 (SEQ ID NO:51)

METDTLLLWVLLWVPGSTGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQOGNVF
SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

没有标签的 G-022 IgG1 Fc (SEQ ID NO:52)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADIQHSGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKL
TVDKSRWQOGNVFSCSVNHEALHNHYTQKSLSLSPGKSELEGPRFEELKTPFGDTTHT
CPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA

簇 Stradomer

没有标签的 G-008 (SEQ ID NO:53)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADIQHGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

图24续

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLT
 VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
 VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEF
 FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEDQDIAIRVFAIP
 PSFASIFLTQKSTKLTVTLTDLTFTYDSVTISWTRQNGEAVKTHHTNISESHFNATFSAV
 GEASICEDDWNNGERFTCTVTHDLPSPKQTI SRPKGVALHRPDVYLLPFAREQLN
 LRESATITCLVTGFSFADVFVQWNRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILT
 VSEEWNTGETYTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTCY

没有标签的G-009 (SEQ ID NO:54)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADIQHSGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
 SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKRPFEDQDIAIRVFAIP
 PSFASIFLTQKSTKLTVTLTDLTFTYDSVTISWTRQNGEAVKTHHTNISESHFNATFSAV
 GEASICEDDWNNGERFTCTVTHDLPSPKQTI SRPKGVALHRPDVYLLPFAREQLN
 LRESATITCLVTGFSFADVFVQWNRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILT
 VSEEWNTGETYTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTCY

具有标签的G-010 (SEQ ID NO:55)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFPPTIQLLCL
 LVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTCQV
 TYQGHTEFEDSTKCKGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
 SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKFEKPIPNPFLGLDSTRTRGRRHHHHH

没有标签没有限制酶位点 (SEQ ID NO:56)

METDTLLLWVLLWVPGSTGVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFPPTIQLLCLLVSGY
 TPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTCQV
 TYQGHTEFEDSTKCKECPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGKFEK

G-018

具有标签 (SEQ ID NO:57)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAADIERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV
 VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISNKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

图24续

PKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTG
HHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:58)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIERKCCVECPFCPPAPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLT
VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLFAPIEKTI SRTKQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP
PKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVOKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-019

具有标签 (SEQ ID NO:59)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIERKCCVECPFCPRSSSEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEGKPI
PNPLLGLDSTRTGHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:60)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIERKCCVECPFCPRSSSEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

没有标签没有限制酶位点 (SEQ ID

NO: 61)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGERKCCVECPFCPEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSV
FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

G-020.

具有标签 (SEQ ID NO:62)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIERKCCVECPFCPRSSSEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHT
CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

图24续

KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGKSLGPR
FEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:63)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIERKCCVECPPCPRSSSEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGKSLDEPKSCDKTHT
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK.

G-027

具有标签 (SEQ ID NO:64)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFFPTIQLLC
LVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVLDSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYT
CQVYQGHYFEDSTKKCGGGDIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFFPTIQLLCLVS
GYTPGTINITWLEDGQVMDVLDSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTQV
TYQGHYFEDSTKKCGGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGKSLGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:65)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFFPTIQLLC
LVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVLDSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYT
CQVYQGHYFEDSTKKCGGGDIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHFFPTIQLLCLVS
GYTPGTINITWLEDGQVMDVLDSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTQV
TYQGHYFEDSTKKCGGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK.

G-028

具有标签 (SEQ ID NO:66)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENETARIKK
LIGERGHGGGSSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEA
LHNYHTQKLSLSLSPGKSLGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHH

没有标签 (SEQ ID NO:67)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENETARIKK
LIGERGHGGGSSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

图24续

CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYF
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALH
 LNNHYTQKSLSLSPGK.

G-029 (SEQ ID NO:68)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
 LIGERGHGGGDIIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHPPTIQLLCLVSGYTPGTINIT
 WLEDGQVMQVLDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTCQVTYQGHTFEDS
 TKKCGGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYFSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALH
 NHYTQKSLSLSPGKSLEGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:69)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
 LIGERGHGGGDIIVCSRDFTPPTVKILQSSCDGGGHPPTIQLLCLVSGYTPGTINIT
 WLEDGQVMQVLDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKHWLSDRTYTCQVTYQGHTFEDS
 TKKCGGGRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYFSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALH
 NHYTQKSLSLSPGK.

G-030

具有标签 (SEQ ID NO:70)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
 LIGERGHILGGGDIERKCCVECPFPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY
 KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYFSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALH
 NHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SR
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYFSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSV
 MSVHEALHNNHYTQKSLSLSPGKSLEGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:71)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
 LIGERGHILGGGDIERKCCVECPFPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY
 KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYFSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALH
 NHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SR
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYFSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSV
 MSVHEALHNNHYTQKSLSLSPGK.

图24续

G-031

具有标签 (SEQ ID NO:72)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
LIGERGHDIERKCCVECPFCPRSSSEPKSCDKTHTCFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLEGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHH
HH.

没有标签 (SEQ ID NO:73)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
LIGERGHDIERKCCVECPFCPRSSSEPKSCDKTHTCFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-032

具有标签 (SEQ ID NO:74)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
LIGERGHILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGHGGGSSEPKSC
DKTHTCFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKS
LEGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHHHH

没有标签 (SEQ ID NO:75)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAADILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKK
LIGERGHILGGGSIKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGHGGGSSEPKSC
DKTHTCFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-033

具有标签 (SEQ ID NO:76)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAERKCCVECPFCPDIVCSRDFTFPTVKILQSSCDG
GGHFPPTIQLLCLVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSEITL
SQKHWLSDATYTCQVYTCQHTFEDSTEKCCGGRSSEPKSCDKTHTCPFCPAPELLGG
FSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLEGPRFEGKPIPNPLL
LDSTRTGHHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:77)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAERKCCVECPFCPDIVCSRDFTFPTVKILQSSCDG
GGHFPPTIQLLCLVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSEITL

图24续

SQKHWSDRITYTCQVITYQGHTFEDSTXKCGGGRSSEPKSCDKTHTCPFCFAPELLGG
 PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL
 PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYS
 KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-034

具有标签 (SEQ ID NO:78)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAERKCCVECPFCPDILGGGSIKQIEDKIEEILSKI
 YHIENEIARIKKLIGERGHGGGSSERKCCVECPFCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM
 I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVV
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPFCFAPELLGGPSVFLFPP
 KPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSR
 WQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTPGH
 HHHHH

没有标签 (SEQ ID NO:79)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAERKCCVECPFCPDILGGGSIKQIEDKIEEILSKI
 YHIENEIARIKKLIGERGHGGGSSERKCCVECPFCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM
 I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVV
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPFCFAPELLGGPSVFLFPP
 KPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSR
 WQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-035

具有标签 (SEQ ID NO:80)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAERKCCVECPFCPDIERKCCVECPFCPRSSSEPKSC
 DKTHTCPFCFAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKS
 LEGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTPGHHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:81)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAERKCCVECPFCPDIERKCCVECPFCPRSSSEPKSC
 DKTHTCPFCFAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-036

图24续

具有标签 (SEQ ID NO:82)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAERKCCVECPDILGGGSIKQIEDKIEEILSKI
YHIENEIARIKKLIGERGHGGGSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEGKPIPNPLLGLDSTRTGHHHH
HH.

没有标签 (SEQ ID NO:83)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAERKCCVECPDILGGGSIKQIEDKIEEILSKI
YHIENEIARIKKLIGERGHGGGSSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK.

G-037

具有标签 (SEQ ID NO:84)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAERKCCVECPDIERKCCVECPDIPAPPVAGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTFRVVSVLTVYHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSLGPRFEGKPIPN
NPLLGLDSTRTGHHHHHH.

没有标签 (SEQ ID NO:85)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDAERKCCVECPDIERKCCVECPDIPAPPVAGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTFRVVSVLTVYHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSSEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK.

其它序列

G-106 J 链 (SEQ ID NO:86)

MKNHLLFWGLAVFIKAVHYKAQEDERIVLVDNCKKCARITSRIIRSSDPNEDIVE
RNIRIIVPLNNBENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNIC
DEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVETALTPDACYPD

图24续

人 IgG1

铰链-EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:87)

CH2- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAK (SEQ ID NO:88)

CH3- GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYT
QKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:89)

人 IgG2

铰链-RKCCVECPFCP (SEQ ID NO:90)

CH2- APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY
VDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PAPIEKTISKTK (SEQ ID NO:91)

CH3- GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQ
KLSLSLSPGK (SEQ ID NO:92)

人 IgG3

铰链-ELKTPGLDTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPK
SCDTPPPCPRCP (SEQ ID NO:93)

CH2- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQF
KWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKTK (SEQ ID NO:94)

CH3- GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQP
ENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFQK
SLSLSPGK (SEQ ID NO:95)

人 IgG4

铰链-ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO:96)

CH2- APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAK (SEQ ID NO:97)

CH3- GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFPSCVMHEALHNHYTQ
KLSLSLGLK (SEQ ID NO:98)

图25