

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07K 14/025

A61K 47/48

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00806109.2

[43] 公开日 2002 年 4 月 24 日

[11] 公开号 CN 1346366A

[22] 申请日 2000.4.3 [21] 申请号 00806109.2

[30] 优先权

[32] 1999.4.10 [33] DE [31] 19916224.7

[86] 国际申请 PCT/DE00/00976 2000.4.3

[87] 国际公布 WO00/61616 德 2000.10.19

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.10

[71] 申请人 诺凡贝尔分子医学股份公司

地址 德国艾尔朗根

[72] 发明人 W·贝特林 C·雷泽尔

J·瓦尔特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张广育 刘 玥

权利要求书 10 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

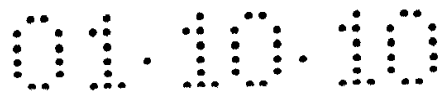
[54] 发明名称 作为活性物质载体的多瘤病毒蛋白 2 或 3 片段

[57] 摘要

本发明涉及一种合成的生物活性分子,用于将一种活性成分固定到多瘤病毒的病毒蛋白 1(VP1)。根据本发明,衍生自多瘤病毒的病毒蛋白 2(VP2)或 3(VP3)的氨基酸序列 A1 被结合至活性成分的一个末端。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4





12. 权利要求 9 到 11 任一项的方法，其中合成的生物活性分子至少部分是通过遗传工程制备的。

13. 权利要求 9 到 12 任一项的方法，其中另一种氨基酸序列 (A2) 具有甘氨酸和/或具有功能侧链基团的氨基酸。

5 14. 权利要求 13 的方法，其中功能侧链基团选自氨基、巯基、羧基、羟基、胍、苯基、吲哚和咪唑基。

15. 权利要求 9 到 14 任一项的方法，其中偶联工具是通过一种氨基酸优选甘氨酸、半胱氨酸或通过赖氨酸结合的甘氨酸结合到氨基酸序列 (A1) C 或 N-末端的活性基团。

10 16. 权利要求 15 的方法，其中活性基团具有以下成分之一：具有单溴乙酰基的氨基酸，具有单氯乙酰基的氨基酸，具有 3-硝基-2-吡啶次磺基 (Npys) 的氨基酸。

17. 权利要求 9 到 16 任一项的方法，其中活性物质通过硫醚或二硫键与氨基酸序列 (A1) 或另一种氨基酸序列 (A2) 结合。

15 18. 权利要求 9 到 17 任一项的方法，其中活性物质通过接头与氨基酸序列 (A1) 或另一种氨基酸序列 (A2) 结合。

19. 制备权利要求 1 的合成生物活性分子的方法，具有以下步骤：

aa) 合成衍生自多瘤病毒病毒蛋白 2 (VP2) 或 3 (VP3) C 末端的氨基酸序列 (A1)，和

20 bb) 合成活性物质即一种肽并偶联至氨基酸序列 (A1)，其中步骤 aa 和 bb 通过肽合成或遗传工程方法进行。

20. 权利要求 9 到 19 任一项的方法，其中氨基酸序列包括 10 到 55，优选 28 到 38 个氨基酸。

25 21. 权利要求 9 到 20 任一项的方法，其中氨基酸序列 (A1) 至少某些区段相应于以下 VP2 序列：氨基酸 250 到 319，优选氨基酸 260 到 300，特别优选氨基酸 287 到 297。

22. 权利要求 9 到 21 任一项的方法，其中氨基酸序列 (A1) 具有以下氨基酸序列：

30 Trp Met Leu Pro Leu Ile Leu Gly Leu Tyr Gly  
1 5 10

23. 权利要求 9 到 18 和 20 到 22 任一项的方法，其中活性物质选自核酸、寡核苷酸、蛋白、肽、PNA、肽类物质、所述物质的修饰形式。

24. 权利要求 9 到 23 任一项的方法，其中合成的生物活性分子偶联于衍生自多瘤病毒 VP1 的一种氨基酸序列。



## 说明书

### 作为活性物质载体的多瘤病毒蛋白 2 或 3 片段

本发明涉及合成的生物活性分子及其制备方法。

5       Chen, X.S., Stehle, T.和 Harrison, S.C. (1998):多瘤病毒内部蛋白 VP2 与主要衣壳蛋白 VP1 的相互作用和 VP2 参与病毒进入的含义, EMBO J. Vol.17, No.12, pp3233-3240 描述了负责锚定多瘤病毒的病毒蛋白 VP2 和 VP3 至病毒蛋白 1 的相互作用。根据该文献, 锚定发生在 VP2 或 VP3 的 C 末端区。

10       US4,950,599 公开了多瘤病毒适合将活性物质转运进细胞中。此外, DE 196 18 797 A1 公开了来自多瘤病毒的壳粒适合将分子材料转运进细胞。

EP 0 259 149 A2 公开了使用轮状病毒内部衣壳蛋白 VP6 作为免疫载体分子和疫苗, 以刺激针对轮状病毒感染的免疫应答。为此, 免疫原性肽通过肽-肽相互作用与 VP6 结合, 该相互作用的细节未披露。VP6 在此并不形成结构壳粒, 相反显示独特的结构多态性。VP6 以单体或寡聚体形式存在。尽管寡聚体 VP6 可以形成颗粒, 但这些颗粒不是衣壳或壳粒, 而是非结构载体蛋白。

Redmond, M.J.等 (1991): 轮状病毒颗粒作为免疫载体, 传递来自感染物质和内源蛋白的肽, Mol. Immuno. 28, 269-278 介绍了使用轮状病毒内部衣壳蛋白 VP6 作为转运颗粒。为此, VP6 通过来自于轮状病毒蛋白 VP4 的肽序列的结合蛋白与免疫原性肽或蛋白结合。与来自 VP4 的肽序列偶联的抗原定位于转运颗粒之外, 因此不能受到保护免于降解。

25       GB 22 57 431 A 描述了来自噬菌体 MS-2 膜蛋白的嵌合蛋白的用途。改蛋白可以形成衣壳。抗原肽或偶联于其上的肽与衣壳外部结合。在大肠杆菌中表达时嵌合蛋白的自发组装导致被细菌 DNA 或蛋白污染的高风险。

DE 43 35 025 A1 公开了一种内体溶解活性病毒样颗粒, 其已用膜活性肽在其外表面上修饰过。所述颗粒的制备复杂。

30       本发明的目的是克服现有技术的缺陷。具体说, 本发明意在方便地提供一种与多瘤病毒 VP1 特异性结合的活性物质。



或是一种药物的成分。

本发明另一方面提供一种制备本发明的合成生物活性分子的方法，该方法具有以下步骤：

- 5 a) 提供衍生自多瘤病毒病毒蛋白 2 (VP2) 或 3 (VP3) C 末端的氨基酸序列 (A1)，该氨基酸序列 (A1) 具有偶联剂，并且  
b) 将活性物质与氨基酸序列 (A1) 通过偶联剂结合。

偶联剂可以具有氨基酸甘氨酸、半胱氨酸或通过赖氨酸结合的甘氨酸。偶联剂优选是与氨基酸序列 (A1) N 或 C 末端结合的另一种合成氨基酸序列 (A2)。

- 10 合成生物活性分子可以至少部分通过遗传工程制备。为此，氨基酸序列 (A1)、另一种氨基酸序列 (A2) 和活性物质可以完全或部分通过遗传工程制备。另一种氨基酸序列 (A2) 具有甘氨酸和/或具有功能侧链基团的氨基酸较为便利，功能侧链基团可以选自氨基、巯基、羧基、羟基、胍、苯基、吲哚和咪唑基。

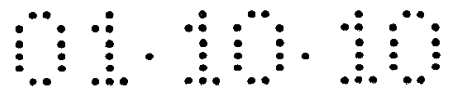
- 15 偶联剂可以是通过氨基酸优选甘氨酸与氨基酸序列 (A1) C 或 N 末端结合的反应基团。可以是下列成分之一：具有单溴乙酰基的氨基酸，具有单氯乙酰基的氨基酸，具有 3-硝基-2-吡啶次磺基 (pyridinesulfenyl) (Npys) 的氨基酸。设想的反应活性基团可以通用。它们适于偶联多个活性物质。

- 20 已经证实，通过硫醚或二硫键将活性物质结合到氨基酸序列 (A1) 或另一种氨基酸序列 (A2) 特别有利。实践中，这类键可以方便地制备。当然，使用其他反应活性基团也是可行的。合适的基团包括 N-琥珀酰亚胺基溴乙酸酯 (succinimidyl bromoacetate) 或 N-琥珀酰亚胺基 3-(2-吡啶基硫代)丙酸酯 (SPDP)。

- 25 活性物质可以通过接头与氨基酸序列 (A1) 或另一种氨基酸序列 (A2) 结合。接头可以由至少一个氨基酸、一种肽、蛋白、脂质等组成。

本发明还提供一种制备本发明的合成生物活性分子的方法，该方法具有以下步骤：

- 30 aa) 合成衍生自多瘤病毒病毒蛋白 2 (VP2) 或 3 (VP3) C 末端的氨基酸序列 (A1)，和  
bb) 合成活性物质即一种肽并偶联至氨基酸序列 (A1)，



其中步骤 aa 和 bb 通过肽合成或遗传工程方法进行。

在步骤 bb) 中, 氨基酸序列 (A1) 通过活性物质延伸。活性物质的延长和附着通过重复附着氨基酸残基进行。该方法可以特别方便地进行。

5 上述两种方法的其他优选实施方案可参见下文。

实施例:

A. 肽的合成和纯化:

10 通过同时多个肽合成在肽合成仪 (PSSM-8 型, SHIMADZU, Japan) 上合成肽 (Schnorrenberg, G. 和 Gerhardt, H. (1989) *Tetrahedron* 45, 7759), 使用 Sheppard 的 9-芴甲氧羰基 (Fmoc)/tert. 丁基 (But) 策略 (Atherton, E. 和 Sheppard, R.C. (1989) 《固相肽合成实用方法》IRL Press, Oxford)。偶联反应使用 6 当量 Fmoc 保护的氨基酸/1-羟基苯并三唑 (HOBt)/12 当量正甲基吗啉, 在聚合物载体树脂 (Tentagel S Trityl 15 树脂, RAPP 聚合物, Tubingen, Germany) 上使用 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU), 装载量为 2 mmol/克树脂。肽含有 C 末端 COOH 基团。

在合成中使用以下保护基团: Cys (Trt), Arg (Pbf), Ser (But), Thr (But), Asp (OBut), Glu (OBut), Asn (Trt), Gln (Trt), Lys (Boc), His (Trt), 20 Trp (Boc), 其中 Trt 为三苯甲基, But 为叔丁基, OBut 为叔丁基酯, Boc 为叔丁氧羰基, Pbf 为 2,2,4,6,7-五甲基二羟基苯并咪唑-5-磺酰基。

所有保护基团通过以下方法除去: 使用三氟乙酸 (TFA)/苯甲硫醚/硫甲酚 (95:2.5:2.5) 室温下作用 3 小时以上, 加入 3% 三异丙基硅烷并随后加入 10% 三甲基氯硅烷作用 1 小时。冻干后, 肽以其三氟乙 25 酸盐形式存在。

肽通过制备性 HPLC 在 Bischoff Polyencap 300 分离柱 (10  $\mu$ m, 250 $\times$ 16 mm) 纯化, 使用自水中的 0.05% 三氟乙酸 (洗脱液 A) 到 80% 乙腈中的 0.05% 三氟乙酸 (洗脱液 B) 的梯度。

或者, 使用 Vydac 分离柱 218 型 TP 101522 (10-15  $\mu$ m, 250 $\times$ 22 30 mm), 43-73% 洗脱液 B 的梯度, 30 分钟, 流速为 15 毫升/分钟。

通过肽合成, 合成了下列氨基酸序列:



Trp Met Leu Pro Leu Ile Leu Gly Leu Tyr Gly

1

5

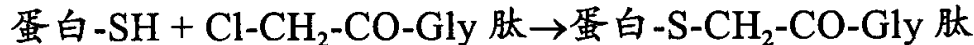
10

5 在该序列中，反应基团通过一种氨基酸优选通过甘氨酸结合到氨基酸序列的 N 末端。反应基团可以由单氯乙酰基甘氨酸组成。或者，也可以附着一个单溴乙基。

在固相合成中偶联单氯乙酰基甘氨酸：

10 等当量单氯乙酰基甘氨酸和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 溶解在二甲基甲酰胺 (DMF) 中，与等当量 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混合，并加入到肽树脂中。相对于加载的肽树脂，单氯乙酰基甘氨酸以过量存在。不时搅动使反应进行，持续至少 1 小时。

15 反应基团促进这样制备的生物活性分子共价结合于具有有利 SH 基团的活性物质如肽。SH 基团与单氯乙酰基的氯原子反应按照下面的等式形成稳定的硫醚化合物：

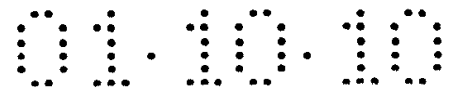


单氯乙酰基修饰的锚定肽与具有末端半胱氨酸的肽的辘合物的形成

20 单氯乙酰基修饰的锚定肽较待辘合的肽过量使用。反应在 0.1 M 碳酸氢钠 pH 7-8 时在室温下进行。若肽或锚定物在水溶液中的溶解性差，辘合物形成在 4 M 盐酸胍，pH 8.0 中进行 (Lindner, W. 和 Robey, F.A. (1987) *Int J. Pept. Protein Res.* 30, 794-800)。或者，增加反应混合物中有机溶剂如 DMSO 的比例。为了避免不需要的副产物，可以加入水溶性磷作为还原剂。

25 或者可以在下列条件下进行辘合反应。单氯乙酰基化锚定肽和具有末端 SH 基团的肽在室温下于 1-甲基-2-吡咯烷酮中温育，其中存在有约 10 倍过量的二异丙基乙基胺和约 5 倍过量的三丁基磷。反应后加入水，产物通过加入醚沉淀，通过凝胶过滤纯化 (Defoort, J.P., Nardelli, B., Huang, W. 和 Tam, J.P. (1992) *Int. J. Protein Res.* 40, 214-221)。

30 或者辘合反应也可以如下进行。含有 SH 基团的肽溶解在 0.2 M 磷酸缓冲液，10 mM EDTA, pH 7.4 中。向该混合物中加入溶解在二甲基



甲酰胺中的单氯乙酰基修饰的锚定肽。反应后，通过凝胶过滤或 RP-HPLC 进行纯化 (Zhang, L. 和 Tam, J.P. (1997) J. Am. Chem. Soc. 119, 2363-2370)。

5 分离的 VP1 五聚体通过在大肠杆菌中表达具有 N 末端 6×组氨酸亲和标志 (His 标志) 的 VP1 重组蛋白制备。该蛋白通过 Ni-NTA 亲和层析纯化。His 标志通过用因子 Xa 处理除去。蛋白在 SDS-PAGE 凝胶中分析然后进行考马斯染色。

10 该起始材料 (在 20mM HEPES, pH 7.3, 1 mM EDTA, 200 mM NaCl, 5%甘油中的 VP1 蛋白) 在 centricon 100 (Amincon, 原文如此) 中浓缩, 通过 FPLC 凝胶过滤 (Superdex 200, 洗脱缓冲液为 50 mM Tris, 0.15 M NaCl, 5 mM EDTA, pH 8.5) 分离成高分子量衣壳级分和五聚体亚单位 (分子量约 225 kD)。以 10 倍摩尔过量向含五聚体的溶液中加入碘乙酰胺 (SIGMA), 以封闭可能的反应性 SH 基团。反应在室温下进行 2 小时。修饰的五聚体级分通过凝胶过滤同过量碘乙酰胺分离。VP1 特异性单克隆抗体借助于 VP1 特异性抗体和亲和基质 (蛋白 A 支持物, BIORAD) 吸附。抗体包被的基质用来沉淀纯化的五聚体级分。在进一步的温育步骤中, 锚定序列加入至五聚体基质中。样品在 SDS 聚丙烯酰胺凝胶 (12.5%) 中分析。

20 Npys 修饰的锚定肽和具有末端半胱氨酸的肽的辍合物形成:

除了单氯或单溴乙酰基锚定肽和具有末端半胱氨酸的肽之间的反应形成硫醚之外, 锚定肽和肽序列之间的辍合物也可以通过 3-硝基-2-吡啶次磺基 (Npys) 在锚定肽的末端半胱氨酸和待偶联的肽的 SH 基团之间形成。为此, Npys 修饰的半胱氨酸代替单氯乙酰基甘氨酸 N 25 末端偶联于锚定序列。所述 Npys 修饰的半胱氨酸是活化的二硫键, 它能够与半胱氨酸等硫醇反应, 形成不对称二硫键。这便除去了 3-硝基-2-硫代吡啶酮, 其 329 纳米的最大紫外吸收允许通过光谱测定法研究两个化合物之间的反应动力学。

30 基-2-吡啶次磺基 (Npys) 在锚定肽的末端半胱氨酸和待偶联的肽的 SH 基团之间形成。为此, Npys 修饰的半胱氨酸代替单氯乙酰基甘氨酸 N 末端偶联于锚定序列。所述 Npys 修饰的半胱氨酸是活化的二硫键, 它能够与半胱氨酸等硫醇反应, 形成不对称二硫键。这便除去了

3-硝基-2-硫代吡啶酮,其329纳米的最大紫外吸收允许通过光谱测定法研究两个化合物之间的反应动力学。

选择下列条件进行反应 ( Albericio, F., Andreu, D., Giralt, E., Navalpotro, C., Pedroso, E., Ponsati, B. and Ruiz-Gayo, M. (1989) Int. J. Peptide Res. 34, 124-128) 。 Npys 修饰肽被加入到具有末端 SH 基团、溶解于 0.1 M 乙酸钠、0.1 M 氯化钠, pH 4.5 的待偶联肽中, 将 pH 调整到 5, 然后搅动下温育至少 12 小时。通过加入 1 N 氢氧化钠调整 pH 到 7.0, 再温育 3 小时。反应后, 混合物对 10 mN 碳酸氢钠透析。

反应的最适 pH 范围是 4.5 到 7.0。这些条件保证不希望的副反应最小化, 所述副反应如在待偶联的肽分子之间形成对称二硫键或除去了 Npys 基团。Npys 修饰肽应当以相对于待辍合肽过量的量存在于反应中 ( Albericio, F., Andreu, D., Giralt, E., Navalpotro, C., Pedroso, E., Ponsati, B. and Ruiz-Gayo, M. (1989) Int. J. Peptide Res. 34, 124-128) 。

本发明的实例在以下序列中说明。

15 序列 1 显示衍生自多瘤病毒 VP2 的氨基酸序列, 位置 287 - 297。在合成生物活性分子时其作为锚定活性物质至 VP1 的锚定物。

序列 2 显示合成的生物活性分子的第一个示例性实施方案。HIV - 1 衍生的肽序列相应于位置 1 - 21; 附着的氨基酸序列作为锚定物占有位置 22 - 33。其衍生自多瘤病毒 VP2。

20 序列 3 显示适合作为锚定物的氨基酸序列的另一个实例。

序列 4 显示多瘤病毒 VP2 序列。显示了作为锚定物的 250 到 300 位的序列。

序列 5 显示另一个合成的生物活性分子。它们可以与多瘤病毒 VP1 偶联, 然后为了处理 HIV 感染, 被导入感染细胞。

## 序列 1

<110> november AG

<120> 合成氨基酸分子

<130> VP2 基本序列

<140>

<141>

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> 多瘤病毒

<300>

<302> 源自 VP2 的序列位置 282-297

<303> EMBO J.

<304> 1998

<305> 17/12

<306> 3233-3240

<308> J02288/EMBL

<309> 1995-08-22

<400> 1

Trp Met Leu Pro Leu Ile Leu Gly Leu Tyr Gly

1

5

10

## 序列 2

<110> november AG

<120> 合成氨基酸分子

<130> VP2 锚定物和活性物质肽实例

<140>

<141>

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明: HIV-1 RT 位置 1-21; 多瘤病毒 VP2 序列位置 22-33

<400> 1

Leu Ala Glu Asn Arg Glu Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val Tyr  
1 5 10 15

Tyr Asp Pro Ser Lys Pro Asp Trp Met Leu Pro Leu Ile Leu Gly Leu  
20 25 30

Tyr

## 序列 3

<110> november AG

<120> 合成氨基酸分子

<130> VP2 锚定物位置 263-296

<140>

<141>

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 34

<212> PRT

<213> 多瘤病毒

<300>

<302> VP2 锚定物 VP2 序列 位置 263-296

<303> EMBO J.

<304> 1998

<305> 17/12

<306> 3233-3240

<308> J02288/EMBL

<309> 1995-08-22

<400> 1

Gln Asp Glu Ser Gly Glu Val Ile Lys Phe Tyr Gln Ala Gln Val Val

1 5 10 15

Ser His Gln Arg Val Thr Pro Asp Trp Met Leu Pro Leu Ile Leu Gly

20 25 30

Leu Tyr

## 序列 4

&lt;110&gt; november AG

&lt;120&gt; 合成氨基酸分子

&lt;130&gt; 多瘤病毒 VP2 蛋白序列

&lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;160&gt; 1

&lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 319

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 多瘤病毒

&lt;300&gt;

<302> VP2 (衣壳蛋白), 基因座 PLY2CG, 多瘤病毒株 a2 和 a3 全基因组, 欧洲分子生物学实验室入藏号 J02288 (EMBL, Outstation Eur. Bioinform. Inst.)

&lt;303&gt; EMBO J.

&lt;304&gt; 1998

&lt;305&gt; 17/12

&lt;306&gt; 3233-3240

&lt;308&gt; J02288/EMBL

&lt;309&gt; 1995-08-22

&lt;400&gt; 1

Met Gly Ala Ala Leu Thr Ile Leu Val Asp Leu Ile Glu Gly Leu Ala  
 1 5 10 15

Glu Val Ser Thr Leu Thr Gly Leu Ser Ala Glu Ala Ile Leu Ser Gly  
 20 25 30

Glu Ala Leu Ala Ala Leu Asp Gly Glu Ile Thr Ala Leu Thr Leu Glu  
 35 40 45

Gly Val Met Ser Ser Glu Thr Ala Leu Ala Thr Met Gly Ile Ser Glu  
 50 55 60

Glu Val Tyr Gly Phe Val Ser Thr Val Pro Val Phe Val Ser Arg Thr  
 65 70 75 80

Ala Gly Ala Ile Trp Leu Met Gln Thr Val Gln Gly Ala Ser Thr Ile  
 85 90 95

Ser Leu Gly Ile Gln Arg Tyr Leu His Asn Glu Glu Val Pro Thr Val  
 100 105 110

Asn Arg Asn Met Ala Leu Ile Pro Trp Arg Asp Pro Ala Leu Leu Asp  
 115 120 125

Ile Tyr Phe Pro Gly Val Asn Gln Phe Ala His Ala Leu Asn Val Val  
 130 135 140

His Asp Trp Gly His Gly Leu Leu His Ser Val Gly Arg Tyr Val Trp  
 145 150 155 160

Gln Met Val Val Gln Glu Thr Gln His Arg Leu Glu Gly Ala Val Arg  
 165 170 175

Glu Leu Thr Val Arg Gln Thr His Thr Phe Leu Asp Gly Leu Ala Arg  
 180 185 190

Leu Leu Glu Asn Thr Arg Trp Val Val Ser Asn Ala Pro Gln Ser Ala  
 195 200 205

Ile Asp Ala Ile Asn Arg Gly Ala Ser Ser Ala Ser Ser Gly Tyr Ser  
 210 215 220

Ser Leu Ser Asp Tyr Tyr Arg Gln Leu Gly Leu Asn Pro Pro Gln Arg  
 225 230 235 240

Arg Ala Leu Phe Asn Arg Ile Glu Gly Ser Met Gly Asn Gly Gly Pro  
 245 250 255

Thr Pro Ala Ala His Ile Gln Asp Glu Ser Gly Glu Val Ile Lys Phe  
 260 265 270

Tyr Gln Ala Gln Val Val Ser His Gln Arg Val Thr Pro Asp Trp Met  
 275 280 285

Leu Pro Leu Ile Leu Gly Leu Tyr Gly Asp Ile Thr Pro Thr Trp Ala  
 290 295 300

Thr Val Ile Glu Glu Asp Gly Pro Gln Lys Lys Lys Arg Arg Leu  
 305 310 315





## 序列 6

<110> november AG

<120> 合成氨基酸分子

<130> 活性物质 2 GAG/HIV 部分序列

<140>

<141>

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> 人免疫缺损病毒 1 型

<220>

<223> HIV-1 GAG 部分序列(入藏号 AJ006287)

<400> 1

Gly	Ser	Glu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Tyr	Asn	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Tyr
1				5				10						15	

Cys