

权利要求书

1. 一种嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白，自其 N 末端至 C 末端方向包含：
- 5 a. 衍生于第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的 N 端片段，所述 N 端片段保持第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的免疫原性；和
- b. 衍生于第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的 C 端片段，所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白具有相较于其他型别的 L1 蛋白表达量和可溶性较好的特性；
- 10 其中所述嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白具有第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的免疫原性。
2. 根据权利要求 1 所述的嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白，其中所述 N 端片段为将所述第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的天然序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段，以及与其具有至少 98% 的同一性的片段；并且
- 15 所述 C 端片段为将第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的天然序列的 N 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段，以及该片段进一步突变、缺失和/或添加而产生的功能性变体。
3. 根据权利要求 2 所述的嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白，其中所述
- 20 C 端片段含有一个或多个核定位序列。
4. 根据权利要求 1 所述的嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白，其中所述乳头瘤病毒 L1 蛋白是 HPV L1 蛋白。
5. 根据权利要求 1 所述的嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白，其中所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白选自 HPV 1 型、2 型、3 型、4 型、6
- 25 型、7 型、10 型、11 型、13 型、16 型、18 型、22 型、26 型、28 型、31 型、32 型、33 型、35 型、39 型、42 型、44 型、45 型、51 型、52 型、53 型、56 型、58 型、59 型、60 型、63 型、66 型、68 型、73 型或 82 型 L1 蛋白；
- 优选地，所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白选自 HPV 16 型、28

型、33型、59型、或68型L1蛋白；

更优选地，所述第二型别乳头瘤病毒L1蛋白选自HPV33型或HPV59型L1蛋白。

6. 根据权利要求5所述的嵌合的乳头瘤病毒L1蛋白，其中所述
5 C端片段为SEQ ID No: 2；或其长度为m1个氨基酸的片段，优选涵盖SEQ ID No: 2的第1-m1位氨基酸的片段；其中m1为8-26的整数；或所述C端片段为SEQ ID No: 132；或其长度为m2个氨基酸的片段，优选涵盖SEQ ID No: 132的第1-m2位氨基酸的片段；其中m2为
13-31的整数。

10 7. 根据权利要求5所述的嵌合的乳头瘤病毒L1蛋白，其中所述C端片段为SEQ ID No: 13；或其长度为n个氨基酸的片段，优选涵盖SEQ ID No: 13的第1-n位氨基酸的片段；其中n为16-38的整数。

8. 根据权利要求1所述的嵌合的乳头瘤病毒L1蛋白，其中所述
15 第一型别乳头瘤病毒L1蛋白选自HPV6型、11型、16型、18型、31型、35型、39型、45型、51型、52型、56型或58型L1蛋白。

9. 根据权利要求1-8之任一所述的嵌合的乳头瘤病毒L1蛋白，所述N端片段的C末端与所述C端片段的N末端直接连接或通过接头连接。

10. 根据权利要求1-9之任一所述的嵌合的乳头瘤病毒L1蛋白，
20 其中当所述N端片段的C末端与所述C端片段的N末端连接时，在连接点的正负4个氨基酸位点的范围内存在以下连续氨基酸序列：RKFL；

优选地，在连接点的正负6个氨基酸位点的范围内存在以下连续氨基酸序列：LGRKFL。

25 11. 一种乳头瘤病毒样颗粒，其包含权利要求1至10中任一项所述的嵌合的乳头瘤病毒L1蛋白。

12. 一种预防乳头瘤病毒相关疾病或感染的免疫原性组合物，其包含根据权利要求11所述的乳头瘤病毒样颗粒和佐剂。

13. 一种分离的多核苷酸，其编码权利要求1至10中任一项所

述的嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白。

14. 一种载体，其包含根据权利要求 13 所述的多核苷酸。

15. 根据权利要求 14 所述的载体，其中所述载体为杆状病毒载体。

5 16. 一种杆状病毒，其包含根据权利要求 13 所述的多核苷酸。

17. 一种宿主细胞，其包含根据权利要求 13 所述的多核苷酸、根据权利要求 14 或 15 所述的载体、或根据权利要求 16 所述的杆状病毒。

18. 根据权利要求 17 所述的宿主细胞，其为昆虫细胞，优选地，
10 所述昆虫细胞选自 Sf9 细胞、Sf21 细胞、Hi5 细胞和 S2 细胞。

19. 一种制备根据权利要求 11 所述的乳头瘤病毒样颗粒的方法，其包括：

培养权利要求 17 至 18 中任一项所述的宿主细胞以表达所述嵌合的乳头瘤病毒 L1 蛋白并组装成病毒样颗粒；以及

15 纯化所述乳头瘤病毒样颗粒。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述纯化采用阳离子交换层析，优选地，所述阳离子交换层析为 HS-MMA 两步层析为 HS-MMA 两步层析。