



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202110885 A

(43) 公開日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 16 日

- (21) 申請案號：109116695 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 20 日
- (51) Int. Cl. : *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*  
*C07H21/04 (2006.01)* *C12N15/63 (2006.01)*  
*A61P37/00 (2006.01)*
- (30) 優先權：2019/05/20 美國 62/850,172
- (71) 申請人：美商潘迪恩治療公司 (美國) PANDION THERAPEUTICS, INC. (US)  
 美國
- (72) 發明人：希金森史考特 納森 HIGGINSON-SCOTT, NATHAN (US)；維尼 瓊安 L  
 VINEY, JOANNE L. (US)；歐提波比 凱文 路易斯 OTIPOBY, KEVIN LEWIS  
 (US)；韋斯瓦拉亞 喬斯納維斯 VISWESWARAIAH, JYOTHSNA (US)；阿里歐  
 圖 薩瓦托爾 ALIOTO, SALVATORE (US)；愛德華斯 琳賽 J EDWARDS,  
 LINDSAY J. (US)；桑普森 埃里克 SAMPSON, ERIK (US)；格蘭維爾 雅各布  
 GLANVILLE, JACOB (US)；毛爾 大衛 MAUER, DAVID (US)；艾夫斯 薩拉  
 IVES, SARAH (US)；佩特斯 克里斯蒂娜 PETTUS, CHRISTINA (US)；施維默  
 勞倫 SCHWIMMER, LAUREN (US)
- (74) 代理人：洪武雄；陳昭誠
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：117 項 圖式數：19 共 732 頁

(54) 名稱

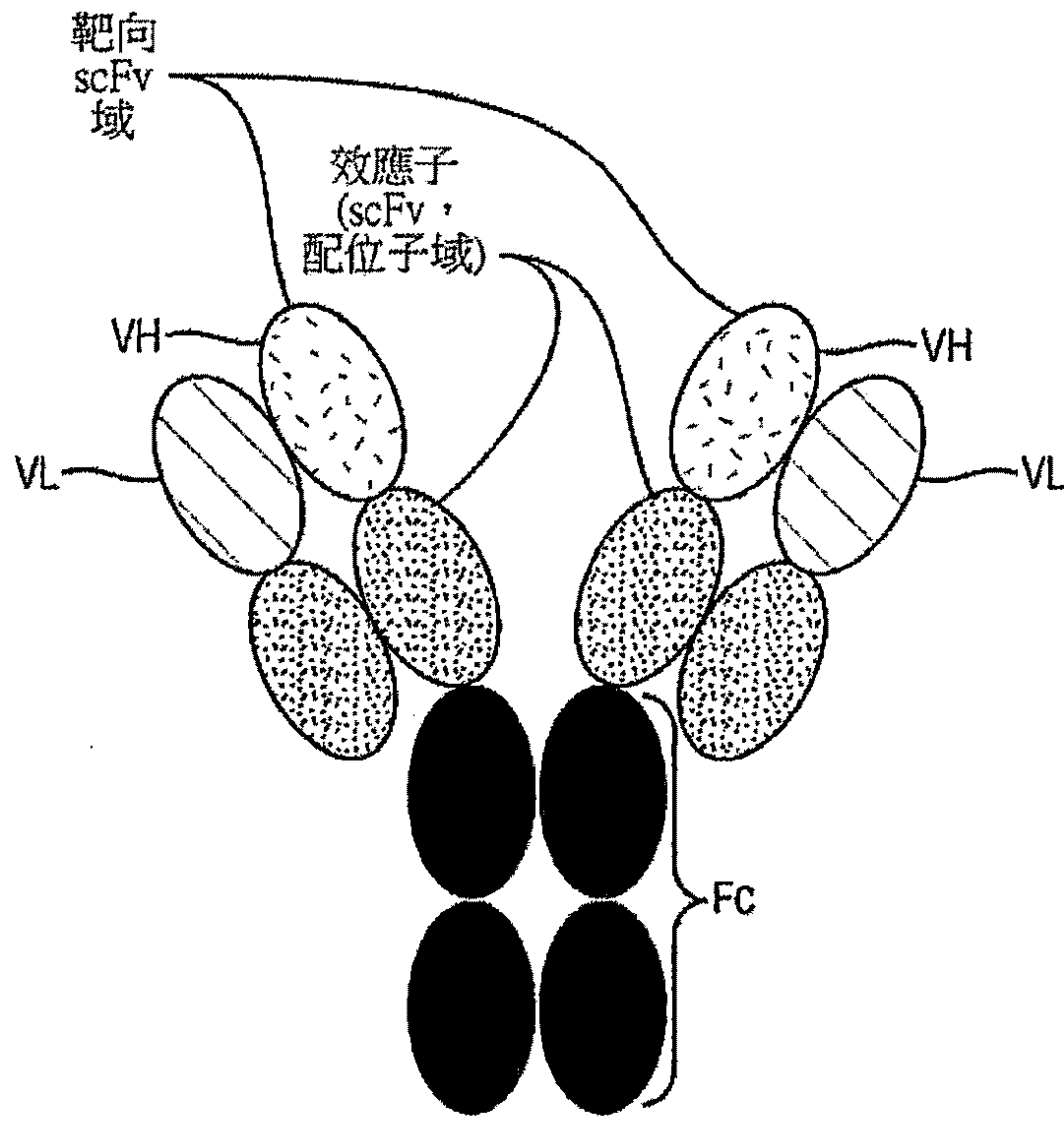
靶向 MAdCAM 之免疫耐受性

(57) 摘要

本發明係關於賦予位點特異性或局部免疫赦免之方法及化合物，諸如靶向表現 MAdCAM 之細胞。

Methods and compounds for conferring site-specific or local immune privilege, such as targeting to a cell expressing MAdCAM.

指定代表圖：



【圖1】

202110885

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 靶向 MAdCAM 之免疫耐受性

【英文發明名稱】 MAdCAM TARGETED IMMUNOTOLERANCE

### 【中文】

本發明係關於賦予位點特異性或局部免疫赦免之方法及化合物，諸如靶向表現 MAdCAM 之細胞。

### 【英文】

Methods and compounds for conferring site-specific or local immune privilege, such as targeting to a cell expressing MAdCAM.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 靶向 MAdCAM 之免疫耐受性

【英文發明名稱】 MAdCAM TARGETED IMMUNOTOLERANCE

### [關申請之交叉引用]

【0001】 本申請係主張 2019 年 5 月 20 日遞交之美國臨時申請第 62/850,172 號之優先權及權益，該臨時申請係藉由引用而整體併入本文。

【0002】 本申請亦關於 2018 年 8 月 23 日遞交之美國臨時申請第 62/721,644 號、2018 年 5 月 24 日遞交之美國臨時申請第 62/675,972 號、2017 年 12 月 6 日遞交之美國臨時申請第 62/595,357 號、2017 年 12 月 6 日遞交之美國臨時申請第 62/595,348 號、2018 年 8 月 23 日遞交之美國臨時申請第 16/109,875 號、2018 年 8 月 23 日遞交之美國臨時申請第 16/109,897 號、2018 年 5 月 24 日遞交之美國臨時申請第 15/988,311 號、2018 年 5 月 4 日遞交之 PCT 申請第 PCT/US2018/034334 號以及 2018 年 11 月 28 日遞交之第 PCT/US2018/062780 號，其各自係藉由引用而以其整體併入本文。

### 【技術領域】

【0003】 本文所提供之態樣係關於，舉例而言，用於局部或靶向免疫赦免之方法及組成物。

### 【先前技術】

**【0004】** 一些不希望之免疫應答，例如，如在經移植之組織的排斥反應或自體免疫性疾病中者，係構成全世界數百萬人之主要健康問題。器官移植之長期結果往往以慢性排斥反應以及經移植之器官的最終衰竭為特徵。已知有超過二十種自體免疫疾患，幾乎影響身體之每一個器官，並且僅在北美就有超過五千萬人受到影響。於兩種方案中，用以抗擊致病性免疫應答之廣譜活性免疫抑制藥物均具有嚴重的副作用。

### **【發明內容】**

**【0005】** 本文係揭露提供位點特異性免疫赦免的方法及治療性化合物。本文揭露之態樣係藉由引用併入這一章節。

**【0006】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含經工程化之多特異性化合物，例如，經工程化之雙特異性分子，例如，經工程化之雙特異性抗體分子，其係包含：

1) 一個選自下列之特異性靶向部分：

a) 供體特異性靶向部分，其係例如優先地結合供體靶標(優先地相較於結合至接納者抗原)並且可用於提供對於來自供體之移植組織例如器官的位點特異性免疫赦免；或

b) 組織特異性靶向部分，其係例如優先結合受驗者靶標組織(優先地相較於受驗者非靶標組織)並且可用於向正在經歷不希望之免疫攻擊例如處於自體免疫疾患之受驗者組織提供位點特異性免疫赦免；以及

2) 選自下列之效應子結合/調控部分：

(a) 免疫細胞抑制分子結合/調控部分(本文中指為 ICIM 結合/調控部分)；

(b) 免疫壓制性免疫細胞結合/調控部分(本文中指為 IIC 結合/調控部分)；

(c) 效應子結合/調控部分，其作為治療性化合物之一部分，係例如藉由在靶標附近提供物質抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊而促成免疫壓制性局部微環境(本文中指為 SM 結合/調控部分)；或

(d) 免疫細胞刺激分子結合/調控部分(本文中指為 ICSM 結合/調控部分)，其中該 ICSM 係藉由例如阻斷共刺激分子與其相對結構間的交互作用而抑制免疫活化。

**【0007】** 效應子結合/調控部分可落入類別 a、b 及 c 之一者以上。例如，如下所示，CTLA4 結合分子係落入 a 及 b 兩類型。

**【0008】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分。於一些態樣中，ICIM 結合/調控分子係結合並促效抑制分子例如抑制性免疫檢查點分子，或此外之抑制或降低免疫細胞例如細胞毒性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞或骨髓細胞例如嗜中性球或巨噬細胞的活性。

**【0009】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含經工程化之多特異性化合物，例如，經工程化之雙特異性分子，例如，經工程化之雙特異性抗體分子，其係包含：

1) 特異性靶向部分，例如，供體特異性靶向部分(其係結合供體靶標並且可用於向來自供體之移植組織例如器官提供位點特異性免疫赦免)或組織特異性靶向部分(其係結合受驗者組織靶標並且可用於向正在經歷不希

望之免疫攻擊例如處於自體免疫性疾病之受驗者組織提供位點特異性免疫赦免)；以及

2) 效應子結合/調控部分，其係包含結合至免疫細胞之效應子分子例如抑制性受體例如 PD-1 的 ICIM 結合/調控部分，其中，當該特異性靶向部分結合至其靶標時以及當該 ICIM 結合/調控部分結合至免疫細胞細胞之效應子分子時，免疫細胞活性，例如，該免疫細胞發動免疫攻擊之能力，係透過依賴於該免疫細胞上之效應子分子群聚的抑制性訊號而予以下調。於一些態樣中，經工程化之多特異性化合物係包含附加結合部分，使得其結合超過兩個特異性分子諸如但不限於 3 個或 4 個。

**【0010】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分並且具有下列特性之一者或兩者：(a)當該治療性化合物結合至其靶標時，免疫細胞之下調量係大於當該治療性化合物未結合至其靶標時；以及 (b)該治療性化合物當與免疫細胞之細胞表面抑制性分子(例如 PD-1)接合時，其不抑制或不實質上抑制該細胞表面抑制性分子結合內源性配位子的能力。

**【0011】** 於一些態樣中，當該治療性化合物結合至其靶標時，免疫細胞下調量係大於當該治療性化合物未結合至其靶標時。於多個態樣中，藉由靶標結合治療性化合物之下調量係大於或等於當其未結合至其靶標時所見者的 1.5 倍、2 倍、4 倍、8 倍或 10 倍。於多個態樣中，當治療性化合物未結合至靶標時，其不下調或不顯著下調免疫細胞。因此，抑制性受體(例如 PD-1)的無差別或不希望之促效作用係得以最小化或消除。例如，當該治療性化合物結合至免疫細胞但未結合至靶標部分時，抑制性免疫檢查點

分子與該治療性化合物之接合不導致下調或不導致實質上下調，例如，該治療性化合物所結合至免疫細胞的抑制性受體不群聚或群聚不足以導致足以給出對該免疫細胞之下調或實質上抑制的抑制性訊號。

**【0012】** 於多個態樣中，該治療性化合物當與免疫細胞之細胞表面抑制性受體(例如 PD-1)接合時，不抑制或不實質上抑制該細胞表面抑制性受體結合內源性配位子的能力。於一些態樣中，該治療性化合物可結合至 PD-1 的 PD-L1/2 結合位點。因此，抑制性受體(例如 PD-1)的無差別或不希望之拮抗係得以最小化或消除。於多個態樣中，該治療性化合物結合至免疫細胞的抑制性受體(例如 PD-1)係不妨礙或不實質上妨礙該抑制性受體結合天然配位子(例如 PD-L1)的能力。於多個態樣中，該治療性化合物結合至免疫細胞的抑制性受體(例如 PD-1)係降低與天然配位子(例如 PD-L1)之結合，少於不存在治療性化合物時所見者之 50%、40%、30%、20%、10% 或 5%。

**【0013】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分，並且當以治療有效劑量給藥至受驗者時，其係不導致如同當出現對一種類型之全部免疫細胞(例如全部 T 細胞)之抑制性受體的無差別促效作用時可能的不可接受量之系統性免疫壓制，或者如同當該治療性化合物拮抗該抑制性受體與其天然配位子之交互作用時可能的不可接受量之系統性免疫活化。

**【0014】** 儘管不欲受縛於理論，咸信，當給藥至受驗者時，包含 ICIM 結合/調控部分之治療性化合物可以下列四種狀態之一者存在：i) 未結合並且處於游離溶液中；ii) 僅透過該 ICIM 結合/調控部分結合至表現在免疫細



胞(例如 T 細胞)之表面的抑制性受體；iii) 僅透過該靶向部分結合至靶標移植植物或受驗者組織的表面；以及 iv) 透過該靶向部分結合至靶標移植植物或受驗者組織的表面並且透過該 ICIM 結合/調控部分結合至免疫細胞(例如 T 細胞)所表現之抑制性受體。當該治療性化合物僅透過該靶向部分結合至靶標移植植物或受驗者組織時(iii)，其係不影響或不實質上影響該靶標移植植物或組織。當該治療性化合物透過該靶向部分結合至靶標移植植物或組織並且透過該 ICIM 結合/調控部分結合至由免疫細胞(例如 T 細胞)所表現之抑制性受體時(iv)，其係在該靶標器官或組織處創建免疫赦免。儘管不欲受縛於理論，咸信，此係藉由該靶標移植植物或供體組織於其表面藉由以高密度及價態固定複數個該治療性化合物分子以多聚化該治療性化合物而達成。該治療性化合物分子之多聚化允許該治療性化合物之 ICIM 結合/調控部分促成表現於免疫細胞(例如致病性 T 細胞)表面之抑制性受體的群聚，以及發揮靜默或下調免疫細胞功能之抑制性訊號的傳輸。例如，在 T 細胞之情況，可使用包含 ICIM 結合/調控部分之治療性化合物，該 ICIM 結合/調控部分係包含 PD-L1 分子或抗-PD-1 Ab。複數個治療性化合物分子結合至靶標係導致該治療性化合物分子之多聚化，其轉而憑藉該 PD-L1 分子或功能性抗-PD-1 抗體分子造成 PD-1 於該 T 細胞的群聚。如果該群聚出現在靶標 MHC 向 T 細胞之 T 細胞受體呈遞抗原的情況，則生成負訊號並且該 T 細胞將被失活。於多個態樣中，該 ICIM 結合/調控部分(例如功能性抗體分子)係結合效應子分子但不抑制或不實質上抑制該效應子分子與其天然配位子之相互作用。

【0015】 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 IIC 結合/調控部分，其係結合並將免疫壓制性免疫細胞，例如 Treg，例如 Foxp3+CD25+ Treg，召集到靶標組織附近。

【0016】 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分，其係調控例如結合並抑制、隔絕、降解或此外之中和例如調控免疫應答的可溶性分子之物質例如 ATP 或 AMP。

【0017】 於一些態樣中，該治療性化合物係包含對於免疫細胞之靶標為特異性的靶向部分。於一些態樣中，該靶標係如本文中揭示者。於一些態樣中，該靶標係 MAdCAM。於一些態樣中，該靶向部分係結合至 MAdCAM 之抗體。

【0018】 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICSM 結合/調控部分，其係結合刺激性分子，例如共刺激分子。於一些態樣中，該 ICSM 係抑制該共刺激分子相對結構。結合/調控該共刺激分子或該共刺激分子相對結構可用來下調免疫細胞發動免疫應答的能力。於一些態樣中，該 ICSM 結合/調控部分可結合免疫細胞之刺激性(例如共刺激分子)，例如 T 細胞之 OX40 或者該刺激性分子的相對成員，例如另一細胞的 OX40L，該另一細胞係諸如但不限於免疫細胞諸如 NK 細胞、肥大細胞、樹突細胞或例如非免疫細胞諸如內皮細胞或平滑肌細胞。

【0019】 於一些態樣中，該治療性化合物係包含供體特異性靶向部分，並且向植入受驗者體內之供體移植物組織提供位點特異性免疫赦免。於一些態樣中，該治療性化合物係包含組織特異性靶向部分，並且向受驗

者之組織，例如苦於自體免疫性疾患中不希望之免疫應答的組織，提供位點特異性免疫赦免。

**【0020】** 該靶向部分係對於欲保護免於免疫系統之供體移植物或受驗者組織為特異性。於一些態樣中，該效應子分子結合部分係包含從頭生成之結合域，例如功能性抗體分子。於一些態樣中，該效應子結合/調控部分係包含衍生自天然配位子之胺基酸序列，該天然配位子係識別表現在免疫細胞例如 T 細胞表面的抑制性受體。

**【0021】** 於一些態樣中，該治療性化合物係靜默該欲保護之移植物或供體組織附近的免疫細胞，例如 T 細胞，但不靜默非鄰近靶標的免疫細胞，例如 T 細胞，蓋因該治療性化合物係需要該靶標移植物或供體組織之存在以發揮功能。此係與當該治療性化合物僅結合至由免疫細胞例如 T 細胞表現之抑制性受體時相反，於後者之情況下，不存在功能性後果。

**【0022】** 本文所揭示之方法及治療性化合物係至少部分地基於提供位點特異性免疫赦免。本文所揭示之治療性化合物及使用它們的方法係允許臨床環境中免疫壓制性治療劑的非位點特異性全身性給藥之最小化例如減少或消除，例如該臨床環境係其中免疫應答之逆轉及壓制係所欲者，諸如自體免疫性疾病或組織例如器官、移植物。儘管當異常免疫系統所驅動之潛在病理生理學受到影響時係能夠進行臨床上有意義的應答，但廣泛作用之免疫壓制劑係具有非所欲之降低患者全身性免疫系統功能的效果。由於正常發揮功能之免疫系統的角色為抗擊存在於周邊環境中不斷湧現的致病性及機會性有機體並且恆定地清除健康個體之癌細胞，因此正在經歷慢性免疫壓制之患者係處於發展出感染及癌症的增加風險。本文所揭示之方

法及治療性化合物係提供選擇性地靶向並減弱、降低或消滅僅位於病理位點的致病性免疫應答，同時對於別處的正常全身性免疫系統功能具有最小抑制。

**【0023】** 於一些態樣中，治療性化合物係提供為如本文中提供者。於一些態樣中，該化合物係包含 i) 選自下列之特異性靶向部分：a) 供體特異性靶向部分，其係例如優先結合至供體靶標；或 b) 組織特異性靶向部分，其係例如優先結合受驗者之靶標組織；以及 ii) 選自下列之效應子結合/調控部分：(a) 免疫細胞抑制性分子結合/調控部分(ICIM 結合/調控部分)；(b) 免疫壓制性免疫細胞結合/調控部分(IIC 結合/調控部分)；或(c) 效應子結合/調控部分，其係作為治療性化合物之一部分，促成免疫壓制性之局部微環境，例如，藉由在該靶標附近提供一種物質，該物質係抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊(SM 結合/調控部分)。

**【0024】** 於一些態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 ICIM 結合/調控部分。於一些態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 ICIM 結合/調控部分，該 ICIM 結合/調控部分係包含抑制性免疫檢查點分子配位子分子。於一些態樣中，該抑制性免疫分子相對配位子分子係包含 PD-L1 分子。於一些態樣中，該 ICIM 係其中該抑制性免疫分子相對配位子分子與選自 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB 或 CTLA-4 的同源抑制性免疫檢查點分子接合。於一些態樣中，該 ICIM 係抗體。於一些態樣中，該 ICIM 係包含結合至 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB 或 CTLA-4 的抗體。於一些態樣中，該 ICIM 結合/調控部分係包含結合至細胞表面抑制性分子的功能性抗體分子。

【0025】 於一些態樣中，該細胞表面抑制性分子係抑制性免疫檢查點分子。於一些態樣中，該抑制性免疫檢查點分子係選自 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB2、CTLA-4，或選自表 1。

【0026】 於一些態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 IIC 結合/調控部分。

【0027】 於一些態樣中，該化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

R1---鏈結基區 A—R2 或 R3—鏈結基區 B—R4，

其中，R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；特異性靶向部分；或不存在；限制條件為存在效應子結合/調控部分及特異性靶向部分。

【0028】 於一些態樣中，係提供包含結合至靶標細胞之靶向部分以及效應子結合/調控部分的多肽，其中該效應子結合/調控部分係 IL-2 突變蛋白質多肽(IL-2 突變蛋白質)，其係突變體 IL-2 蛋白質。於一些態樣中，該靶向部分係包含結合至靶標細胞表面之靶標蛋白質的抗體。於一些態樣中，該多肽係包含如本文中所提供的二種多肽鏈。於一些態樣中，該第一鏈係包含抗體的 VH 域，第二鏈係包含抗體的 VL 域，該抗體係結合至靶標細胞或表現在靶標細胞的蛋白質，諸如但不限於 MAdCAM。於一些態樣中，該靶向部分係結合至 MAdCAM 之抗體。於一些態樣中，該靶向部分係結合至 OAT1 (SLC22A6)及 OCT2 (SLC22A2)。於一些態樣中，該靶向部分係結合至 OAT1 (SLC22A6)及 OCT2 (SLC22A2)的抗體。於一些態樣中，該靶向部分係不結合至 OAT1 (SLC22A6)及 OCT2 (SLC22A2)。為了避免

引起懷疑，本文引用之 OCT2 並非轉錄因子，而是表現於腎臟組織的表面蛋白質。於一些態樣中，該靶向部分係特異性結合至胰臟觀察到的蛋白質。於一些態樣中，該靶向部分係結合至 FXVD2、TSPAN7、DPP6、HEPACAM2、TMEM27 或 GPR119。於一些態樣中，該靶向部分不結合至 FXVD2、TSPAN7、DPP6、HEPACAM2、TMEM27 或 GPR119。於一些態樣中，該靶向部分係結合至 FXVD2、TSPAN7、DPP6、HEPACAM2、TMEM27 或 GPR119 的抗體。

**【0029】** 於一些態樣中，該多肽係包含第一鏈及第二鏈，該第一鏈及第二鏈係形成該多肽或治療性化合物，其中

該第一鏈係包含：

$V_H-H_c$ -鏈結基- $C_1$ ，其中  $V_H$  係重鏈可變域，其與該第二鏈之  $V_L$  域結合至靶標細胞； $H_c$  係包含 CH1-CH2-CH3 域之抗體的重鏈；該鏈結基係如本文中所提供之甘胺酸/絲胺酸胺基酸序列或不存在；以及， $C_1$  係如本文所提供之 IL-2 突變蛋白質，其可以 N 端或 C 端取向融合至 Fc 蛋白質，其中可存在將該 IL-2 突變蛋白質鏈結至該 Fc 區的甘胺酸/絲胺酸鏈結基；以及

該第二鏈係包含：

$V_L-L_c$ ，其中  $V_L$  係輕鏈可變域，其與該第一鏈之  $V_H$  域結合至靶標細胞；並且該  $L_c$  域係輕鏈 CK 域。於一些態樣中，該第一鏈係包含  $C_1$ -鏈結基- $V_H-H_c$ ，變量係如上文定義。

**【0030】** 於一些態樣中，該多肽係包含式  $C_1$ -鏈結基-CH2-CH3-鏈結基-scFv，其中  $C_1$  及鏈結基係如上文及本文中定義，CH2 及 CH3 係重鏈域，並且 scFv 係單鏈抗體如作為靶向部分作用以結合至組織靶標的片段，

如本文中所提供。於一些態樣中，如本文所提供，該突變蛋白質係融合至該 Fc 區，並且該等鏈結基之一者或多者係不存在。於一些態樣中，該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，如本文所提供者。於一些態樣中，該鏈結基係肽序列。

**【0031】** 於一些態樣中，治療自體免疫性疾病或病症之方法係提供於本文中，包含給藥該治療性化合物或多肽之一者或多者的方法係提供於本文中。

**【0032】** 於一些態樣中，治療本文所揭示之疾病或病症的方法係提供於本文中，包含給藥該治療性化合物或多肽之一者或多者的方法係提供於本文中。

**【0033】** 於一些態樣中，係提供治療患有炎症性腸病之受驗者的方法，該方法係包含給藥本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者以治療炎症性腸病。於一些態樣中，該受驗者係患有克隆氏症及/或潰瘍性結腸炎。

**【0034】** 於一些態樣中，係提供治療患有自體免疫性肝炎之受驗者的方法，該方法係包含給藥本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者以治療自體免疫性肝炎。

**【0035】** 於一些態樣中，係提供治療原發性硬化性膽管炎的方法，該方法係包含給藥本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者以治療原發性硬化性膽管炎。

**【0036】** 於一些態樣中，係提供治療(例如，減輕)腸之炎症的方法，該方法係包含給藥本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者以治療腸

之炎症。於一些態樣中，該炎症係處於小腸內。於一些態樣中，該炎症係處於大腸內。於一些態樣中，該炎症係處於腸道或結腸內。

【0037】 於一些態樣中，係提供治療(例如，減輕)胰臟之炎症的方法，該方法係包含給藥本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者以治療胰臟之炎症。於一些態樣中，該方法係治療胰臟炎。

【0038】 於一些態樣中，係提供治療 1 型糖尿病的方法，該方法係包含給藥本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者以治療 1 型糖尿病。

【0039】 於一些態樣中，係提供治療移植受驗者的方法，該方法係包含給藥治療有效量之本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者，從而治療移植(接納者)受驗者。

【0040】 於一些態樣中，係提供治療業經移植供體組織之受驗者之 GVHD 的方法，該方法係包含給藥治療有效量之本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者。

【0041】 於一些態樣中，係提供治療患有自體免疫性疾病、或處於患病風險或患病風險提高之受驗者的方法，該方法係包含給藥治療有效量之本文所提供之治療性化合物或多肽至該受驗者，從而治療該受驗者。

【0042】 於一些態樣中，該化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

A1---鏈結基 A---A2---鏈結基 B---A3 或 A3---鏈結基 A---A2---鏈結基 B---A1，

其中，A1 及 A3 係各自獨立為效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控



部分；或特異性靶向部分，其中 A2 係包含 Fc 區或不存在；以及，鏈結基 A 及鏈結基 B 係鏈結基但不必相同。

**【圖式簡單說明】**

**【0043】** 圖 1 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性態樣。

**【0044】** 圖 2 係示出本文所提供之治療性化合物如何發揮功能的非限制性示例性說明。

**【0045】** 圖 3 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【0046】** 圖 3A 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【0047】** 圖 4 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【0048】** 圖 5 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【0049】** 圖 6 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【0050】** 圖 7 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【0051】** 圖 8 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0052】 圖 9 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0053】 圖 10 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0054】 圖 11 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0055】 圖 12 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0056】 圖 13 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0057】 圖 14 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0058】 圖 15 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0059】 圖 16 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0060】 圖 17 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0061】 圖 18 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

【0062】 圖 19 係示出本文所提供之治療性化合物的非限制性示例性說明。

**【實施方式】**

**【0063】** 本申請係藉由引用下列之每一者而將其整體併入本文：2018年3月15日遞交之美國申請案 15/922,592 號以及 2018年3月15日遞交之 PCT 申請第 PCT/US2018/022675 號。本申請亦藉由引用下列之每一者而將其整體併入本文：2018年8月23日遞交之美國臨時申請第 62/721,644 號、2018年5月24日遞交之美國臨時申請第 62/675,972 號、2017年12月6日遞交之美國臨時申請第 62/595,357 號、2017年12月6日遞交之美國臨時申請第 62/595,348 號、2018年8月23日遞交之美國臨時申請第 16/109,875 號、2018年8月23日遞交之美國臨時申請第 16/109,897 號、2018年5月24日遞交之美國臨時申請第 15/988,311 號、2018年5月4日遞交之 PCT 申請第 PCT/US2018/034334 號以及 2018年11月28日遞交之第 PCT/US2018/062780 號。

**【0064】** 如本文中所用並且除非另做指明，否則術語「約」係旨在意指其所修飾之值的 $\pm 5\%$ 。因此，約 100 係意指 95 至 105。

**【0065】** 如本說明書及所附申請專利範圍中所用，除非上下文中明確另外指出，否則單數形式「一」及「該」係包括複數形式。

**【0066】** 如本文中所用，術語「約」係意指近似之數值，並且小的異動將不會顯著影響對所揭露之態樣的實踐。若使用數值限制，除非上下文中另做指明，否則「約」係意指該數值可異動 $\pm 10\%$ 並且保留在所揭露之態樣的範疇內。

【0067】如本文中所用，術語「動物」係包括但不限於，人及非人脊椎動物諸如野生動物、家畜及農畜。

【0068】如本文中所用，術語「接觸」係意指於體外系統或體內系統中將兩個元素帶至一起。舉例而言，治療性化合物「接觸」個體或患者或細胞係包括將該化合物給藥至個體或患者諸如人，以及，舉例而言，將化合物引入含有含靶標之細胞或純化製劑的樣本中。

【0069】如本文中所用，術語「包含」(以及任意形式之包含，諸如單數主動形式、複數主動形式及被動形式)、「具有」(以及任意形式之具有，諸如單數形式及複數形式)、「包括」(以及任意形式之包括，諸如單數形式及複數形式)、或「含有」(以及任意形式之含有，諸如單數形式及複數形式)係涵括性或開放性，並且不排除額外之未引述的元素或方法步驟。引述術語「包含」之任意組成物或方法亦應理解為亦揭示此類組成物為由、僅由或基本上由所引述之組分或元素組成。

【0070】如本文中所用，當參考具有不同域或異源序列之蛋白質而使用時，術語「融合」或「鏈結」係意指該等蛋白質域係相同之肽鏈的一部分，該等蛋白質域係經由肽鍵或其它共價鍵結而彼此連接。該等域或節段可直接鏈結或融合至彼此，或者另一域或肽序列可介於兩個域或序列之間並且此類序列仍將會被視為融合或鏈結至彼此。於一些態樣中，本文所提供之多個域或蛋白質係直接鏈結或融合至彼此，或者本文中揭示之鏈結基序列諸如甘胺酸/絲胺酸序列將兩個域鏈結在一起。

【0071】如本文中所用，可互換使用之術語「個體」、「受驗者」或「患者」係意指任何動物，包括哺乳動物諸如小鼠、大鼠、其它嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長動物諸如人。

【0072】如本文中所用，術語「抑制」係指結果、症候或活性相較於不存在抑制該結果、症候或活性之化合物時的活性或結果被降低。於一些態樣中，該結果、症候或活性被抑制約或至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 99%。如果結果、症候或活性被完全消除或消滅，則亦可視為其被抑制。

【0073】如本文中所用，短語「有此需要」係意指受驗者已經被鑒別需要進行特定方法或治療。於一些態樣中，該鑒別可藉由任何診斷手段進行。於本文所揭示之任何方法及治療中，該受驗者可係有此需要者。於一些態樣中，該受驗者係處於或將要前往特定疾病、疾患或病症盛行之環境。

【0074】如本文中所用，短語「X 至 Y 之整數」係意指包括端點在內之任何整數。舉例而言，短語「X 至 Y 之整數」係意指 1、2、3、4 或 5。

【0075】如本文中所用，術語「哺乳動物」係意指嚙齒動物(亦即，小鼠、大鼠或豚鼠)、猴、貓、狗、牛、馬、豬或人。於一些態樣中，該哺乳動物係人。

【0076】於一些態樣中，治療性化合物係提供於本文中。於一些態樣中，該治療性化合物係蛋白質或多肽，其係具有彼此相互作用之多個鏈。該等多肽可透過非共價相互作用或共價相互作用，諸如透過二硫鍵或其它共價鍵，彼此交互作用。因此，如果一個態樣係指治療性化合物，則其亦可稱為指如本文所提供之蛋白質或多肽，反之亦然，如上下文指示。

**【0077】** 如本文中所用，短語「眼科可接受」係意指對於所治療之眼睛或其功能沒有持續之有害作用，或對於被治療之受驗者的通常健康情況沒有持續之有害作用。惟，應知悉，短暫效果諸如輕微刺激或「刺痛」感係藥物之局部眼部給藥常見者，並且此類短暫效果之存在並不與所提及的本文所定義之「眼科可接受」之組成物、製劑或成分(例如，賦形劑)不一致。於一些態樣中，該藥物組成物可係眼科可接受或適用於眼部給藥。

**【0078】** 「特異性結合」或「特異性結合至」或「特異性於」特定抗原、靶標或表位係意指顯著不同於非特異性相互作用的結合。舉例而言，特異性結合可藉由測定分子之結合與對照分子之結合的比較而量測，該對照分子通常係具有相似結構但不具有結合活性的分子。舉例而言，特異性結合可藉由與類似於靶標之對照分子競爭而測定。

**【0079】** 舉例而言，對特定抗原、靶標或表位的特異性結合可藉由對於抗原或表位具有  $10^{-4M}$ 、至少約  $10^{-5M}$ 、至少約  $10^{-6M}$ 、至少約  $10^{-7M}$ 、至少約  $10^{-8M}$ 、至少約  $10^{-9M}$ ，或者至少約  $10^{-10M}$ 、至少約  $10^{-11M}$ 、至少約  $10^{-12M}$  或更大之  $K_D$  的抗體顯現，其中  $K_D$  係指特定抗體-靶標相互作用的解離速率。典型地，特異性結合抗原或靶標之抗體將具有  $K_D$  為或比對照分子相對於該抗原或表位至少較大 2 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5,000 倍、10,000 倍。

**【0080】** 於一些態樣中，舉例而言，對特定抗原、靶標或表位之特異性結合可藉由具有比該抗原、靶標或表位相對於對照物較大至少 2 倍、4 倍、5 倍、20 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5,000 倍、10,000 倍

之  $K_A$  或  $K_a$  的抗體顯現，其中  $K_A$  或  $K_a$  係指特定抗體-抗原相互作用的結合速率。

**【0081】** 如本文所提供，該等治療性化合物及組成物可用於如本文所提供之治療方法中。如本文所用，「治療」、「治療的」或「正在治療」係意指治療性治療及預防性措施兩者，其中目標係減緩(減少)非所欲之生理狀況、疾患或疾病或者獲得有益或所欲之臨床結果。對於此等態樣之目的，有益或所欲之臨床結果係包括但不限於，症候之減輕；病症、疾患或疾病程度之衰退；病症、疾患或疾病狀態之穩定化(亦即，不惡化)；病症、疾患或疾病進展之發作延遲或減緩；病症、疾患或疾病狀態之改善或緩解(無論部分或整體的)，無論可偵檢或不可偵檢；至少一種可量測之物理參數之改善，不必為患者所察覺；或病症、疾患或疾病之提升或好轉。治療係包括引起臨床顯著應答而沒有過量之副作用。「治療」亦包括相較於不接受治療的預期之生存期而延長生存期。

**【0082】** 本文係提供治療性化合物，例如，治療性蛋白質分子，例如，融合蛋白質，其係包括典型作為分離之域的靶向部分及效應子結合/調控部分。亦提供使用及作成該等治療性化合物的方法。該靶向部分係用來將該治療性化合物並因此將該效應子結合/調控部分定位至希望獲得免疫赦免之位點處。該效應子結合/調控部分係包含下列之一者或多者：(a) 免疫細胞抑制性分子結合/調控部分(ICIM 結合/調控部分)；(b) 免疫壓制性免疫細胞結合/調控部分(IIC 結合/調控部分)；(c) 可溶性分子結合/調控部分(SM 結合/調控部分)或(d) 阻斷或抑制免疫細胞刺激性分子結合/調控部分的分子(本文中指為 ICSM 結合/調控部分)。於一些態樣中，ICSM 係藉由例如

阻斷共刺激分子與其相對結構間的相互作用而抑制免疫活化。於一些態樣中，治療性化合物係包含：(a)及(b)；(a)及(c)；(a)及(d)；(b)及(c)；(b)及(d)；(c)及(d)；或(a)、(b)、(c)及(d)。

【0083】本揭露係提供，舉例而言，可作用為 PD-1 促效劑之分子。不受縛於任何特定理論，PD-1 之促效作用係抑制 T 細胞活化/訊號傳導並且可藉由不同機制施行。舉例而言，交聯可導致促效作用，微珠結合之功能性 PD-1 促效劑業經得以揭示(英國牛津基督教堂學院博士論文《抑制性抗體超級促效劑對 PD-1 通路之調控》(kkaya. Ph.D. Thesis : Modulation of the PD-1 pathway by inhibitory antibody superagonists. Christ Church College, Oxford, UK, 2012))，其係藉由引用併入本文。PD-1 與兩個結合非重疊表位之 mAb 的交聯係誘導 PD-1 訊號傳導(Davis, US 2011/0171220)，該文件係藉由引用併入本文。另一實例係透過使用藉由引用併入本文之山羊抗-PD-1 抗血清(例如，AF1086, R&D Systems)例示性說明，當可溶解時，其係作用為促效劑(Said et al., 2010, Nat Med)，該文獻係藉由引用併入本文。可用於本發明之態樣中之 PD-1 促效劑的非限制性實例係包括但不限於，UCB 純株 19 或純株 10、PD1AB-1、PD1AB-2、PD1AB-3、PD1AB-4 及 PD1AB-5、PD1AB-6(Anaptys/ Celgene)、PD1-17、PD1-28、PD1-33 及 PD1-35(Collins et al, US 2008/0311117 A1 Antibodies against PD-1 and uses therefor，其係藉由引用併入本文)，或可係雙特異性單價抗-PD-1/抗-CD3 (Ono)等。於一些態樣中，該 PD-1 促效劑抗體可係阻斷 PD-L1 至 PD-1 之結合的抗體。於一些態樣中，該 PD-1 促效劑抗體可係不阻斷 PD-L1 至 PD-1 之結合的抗體。



【0084】 PD-1 促效作用可藉由任何方法諸如實施例中所揭示之方法量測。舉例而言，可將細胞構造為表現(包括穩定地表現)包括 1) 融合至 b-半乳糖苷酶的人 PD-1 多肽(「酶供體」)以及 2) 融合至 b-半乳糖苷酶的 SHP-2 多肽(「酶接收體」)的構造體。不受縛於任何理論，當接合 PD-1 時，SHP-2 被召集至 PD-1。該酶接受體及酶供體係形成可被檢定之完全活化 b-半乳糖苷酶。但是，該檢定不直接顯示 PD-1 促效作用，而是顯示 PD-1 訊號傳導的活化。PD-1 促效作用亦可藉由量測對 T 細胞活化之抑制而量測，不欲受縛於任何理論，此係因為 PD-1 促效作用抑制抗-CD3 誘導的 T 細胞活化。舉例而言，PD-1 促效作用可藉由使用 PHA (對於人 T 細胞)或 ConA (對於小鼠 T 細胞)預活化 T 細胞使得它們表現 PD-1 而量測。該等細胞隨後可在抗-PD-1 (或 PD-L1)之存在下使用抗-CD3 再次活化，進行 PD-1 促效作用檢定。在抗-CD3 之存在下接受 PD-1 促效劑訊號的 T 細胞將顯示相對於單獨使用抗-CD3 刺激為降低之活化。活化可藉由增殖或細胞因子(IL-2、IFN $\gamma$ 、IL-17)或其它標記物諸如 CD69 活化標記物的產生而讀出。因此，PD-1 促效作用可藉由細胞因子產生或細胞增殖而量測。其它方法亦可用來量測 PD-1 促效作用。

【0085】 PD-1 係表現於經活化之 T 細胞及其它免疫細胞的 Ig 超家族成員。PD-1 之天然配位子為 PD-L1 及 PD-L2。不受縛於任何特定理論，當 PD-L1 或 PD-L2 結合至經活化之 T 細胞的 PD-1 時，啟動抑制性訊號傳導級聯，導致經活化之 T 效應子細胞功能的衰減。因此，已知使用 PD-1 拮抗劑阻斷 T 細胞之 PD-1 與另一細胞(例如腫瘤細胞)之 PD-L1/2 間的交互作用作為檢查點抑制，並且將 T 細胞從抑制中釋放出來。相比之下，PD-1

促效劑抗體可結合至 PD-1，發送抑制性訊號並衰減 T 細胞之功能。因此，PD-1 促效劑抗體可作為效應子分子結合/調控部分併入本文所揭示之多個態樣中，當與靶向部分配對時，其可施行經定位之組織特異性免疫調控。

**【0086】** 該效應子分子結合/調控部分可以多種途徑提供免疫壓制性訊號或環境。於一些態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 ICIM 結合/調控部分，其係直接結合並(在如本文所揭示之適宜條件下)活化由負責驅動疾病病理學之免疫細胞表現的抑制性受體。於另一態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 IIC 結合/調控部分，並且結合並蓄積免疫壓制性免疫細胞。於一些態樣中，所蓄積之免疫壓制性細胞係促成免疫赦免。於另一態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 SM 結合/調控部分，其係操縱周邊微環境以使得免疫細胞例如驅動疾病病理學之免疫細胞被較少允許發揮功能。於一些態樣中，該 SM 結合/調控部分係耗竭促成免疫攻擊或活化之實體。於一些態樣中，該效應子結合/調控部分係包含 ICSM 結合/調控部分，其係結合一對刺激性分子例如共刺激分子之成員，抑制該共刺激分子與共刺激分子相對結構(諸如但不限於 OX40 或 CD30 或 CD40 以及 OX40L 或 CD30L 或 CD40L)間的相互作用，並且抑制包含該對之成員的細胞(諸如但不限於 T 細胞、B 細胞、NK 細胞或其它免疫細胞)的免疫刺激。

**【0087】** 該靶向部分及效應子結合/調控部分係共價或非共價地、直接或透過鏈結基實體而物理上繫結至彼此，例如，作為治療性蛋白質分子中相同蛋白質分子的成員。於一些態樣中，該靶向部分及效應子部分係提供於治療性蛋白質分子例如融合蛋白質中，典型係作為分離之域。於一些態樣中，該靶向部分、該效應子結合/調控部分、或兩者係各自包含單域抗

體分子，例如，駱駝抗體 VHH 分子或人類可溶性 VH 域。其亦可含有單鏈片段可變(scFv)或 Fab 域。於一些態樣中，該治療性蛋白質分子或編碼該治療性蛋白質分子之核酸，例如 mRNA 或 DNA，可給藥至受驗者。於一些態樣中，該靶向部分及效應子分子結合/調控部分係鏈結至第三實體，例如載劑例如聚合物載劑、樹枝狀聚合物、或顆粒例如奈米顆粒。該治療性化合物可用來下調所選擇靶標或位點處之組織處或組織中的免疫應答，同時不具有或具有實質上更低的全身性免疫壓制功能。該靶標或位點可包含供體組織或自源性組織。

**【0088】** 本文係提供使用本文所揭露之治療性化合物提供對於經移植之供體組織的位點特異性免疫赦免的方法，該供體組織係例如異種移植組織，例如本文所揭示之組織，例如異種移植肝臟、異種移植腎臟、異種移植心臟、異種移植胰臟、異種移植胸腺或胸腺組織、異種移植皮膚、或異種移植肺。於多個態樣中，該治療係最小化供體移植組織之排斥作用，最小化對於供體移植組織的免疫效應子介導之損害，延長供體移植組織之接受性，或延長供體移植組織之功能壽命。

**【0089】** 本文亦提供使用本文所揭露之治療性化合物抑制移植物抗宿主疾病(GVHD)的方法，該方法係藉由最小化供體免疫細胞例如供體 T 細胞之介導對於接納者組織之免疫攻擊的能力進行該治療。

**【0090】** 本文亦提供治療例如治療性地治療或預防性地治療(或預防)受驗者自體免疫性疾患或應答的方法，該方法係藉由給藥本文所揭露之治療性化合物以例如提供對免疫系統的位點或組織特異性調控而進行該治療。於一些態樣中，該方法係提供對受驗者組織的耐受性、最小化對受驗

者組織之排斥作用、最小化免疫效應子細胞介導的對受驗者組織的損害、或延長受驗者組織的功能。於一些態樣中，該治療性化合物係包括靶向部分，其係以例如特異性地以正處於自體免疫攻擊或處於自體免疫攻擊風險的組織為靶向。非限制性的示例性組織係包括但不限於，胰臟、髓鞘質、唾液腺、滑膜細胞、及肌細胞。

**【0091】** 如本文所用，術語「治療」、「治療的」或「正在治療」係關於治療性治療，其中目標係減緩(減少)非所欲之生理狀況、疾患或疾病或者獲得有益或所欲之臨床結果。舉例而言，有益或所欲之臨床結果係包括但不限於，症候之減輕；病症、疾患或疾病程度之衰退；病症、疾患或疾病狀態之穩定化(亦即，不惡化)；病症、疾患或疾病進展之發作延遲或減緩；病症、疾患或疾病狀態之改善或緩解(無論部分或整體的)，無論可偵檢或不可偵檢；至少一種可量測之物理參數之改善，不必為患者所察覺；或病症、疾患或疾病之提升或好轉。治療係包括引起臨床顯著應答而沒有過量之副作用。「治療」亦包括相較於不接受治療的預期之生存期而延長生存期。因此，「自體免疫性疾病/疾患之治療」係意指減輕或改善於自體免疫性疾病/疾患或本文所揭示之其它狀況相關之任何原發性現象或繼發性症候的活性。各種疾病或病症係提供於本文中。治療性治療亦可預防性地施予以在發病之前防止或降低該疾病或病症。

**【0092】** 於一些態樣中，該治療性化合物之給藥係於疾患出現之後開始。於一些態樣中，該治療性化合物之給藥係於該疾患發作或完全發作之前開始。於一些態樣中，該治療性化合物之給藥係於該疾患發作或完全發作之前開始，例如，對於患有該疾患之受驗者、高風險受驗者、具有指示

該疾患風險或存在之生物標記物的受驗者、具有該疾患家族病史的受驗者、或該疾患風險之指標或無症狀存在。舉例而言，於一些態樣中，係治療具有胰島細胞損害但尚未罹患糖尿病的受驗者。

**【0093】** 儘管不欲受縛於理論，咸信該靶向部分係發揮功能以將該治療性化合物結合並蓄積至被選擇性地表現於希望具有免疫赦免之解剖位點處的靶標。於一些態樣中，例如，在供體組織移植的情境中，該靶向部分係結合至存在於該供體組織而不存在於接納者體的靶標，例如等位基因產物。對於自體免疫性疾患之治療，該靶向部分係結合優先表現在希望具有免疫赦免之解剖位點處，例如胰臟中的靶標。對於 GVHD 之治療，該靶向部分係靶向宿主組織，並且保護該宿主免受來自衍生自所移植組織之所移植免疫效應子細胞的攻擊。

**【0094】** 又，儘管不欲受縛於理論，咸信該效應子結合/調控部分係用來遞送免疫壓制訊號或此外之創建免疫赦免微環境。

**【0095】** 除非另做定義，否則本文中所有科技術語係具有與具有此等態樣所屬領域通常知識之人士所一般理解者相同之意。儘管在本發明態樣之實踐或測試中可使用與本文中揭示之方法及材料類似或等效者，但適宜之方法及材料係揭示於下。本文中述及之所有出版物、專利申請案及其它參考文獻係藉由引用而以其整體併入本文。此外，材料、方法及實施例係僅做例示性說明之用而非意圖限制。標題、副標題或編號或字母元素例如(a)、(b)、(i)等，係僅為了便於閱讀而存在。本檔案中標題或編號或字母元素之使用不需要該等步驟或元素以字母順序實施，也不需要該等步

驟或元素必須彼此離散。態樣之其它特徵、目標及優點將會從該具體實施方式和圖式以及申請專利範圍中明顯可見。

### 另外之定義

【0096】 除非另做定義，否則本文中所有科技術語係具有與具有該等態樣所屬領域通常知識之人士所一般理解者相同之意。於揭示及主張本發明態樣中，下列術語及本申請通篇以其它方式引用之術語將根據其提供定義之處如何定義而使用。

【0097】 亦應理解，本文所用之術語係用於揭示特定態樣之目的，並且不試圖限制。

【0098】 如本文中所使用的該術語，抗體分子係指多肽，例如免疫球蛋白鏈或其片段，其係包含至少一個功能性免疫球蛋白可變域序列。抗體分子係涵蓋抗體(例如，全長度抗體)及抗體片段。於一些態樣中，抗體分子係包含全長度抗體之抗原結合或功能性片段，或全長度免疫球蛋白鏈。舉例而言，全長度抗體係天然的或藉由正常免疫球蛋白基因片段重組製程所形成的免疫球蛋白(Ig)分子(例如，IgG 抗體)。於多個態樣中，抗體分子係指免疫球蛋白分子之免疫活性的抗原結合部分，諸如抗體片段。抗體片段，例如功能性片段，係包含抗體之一部分，例如，Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>、可變片段(Fv)、域抗體(dAb)、或單鏈可變片段(scFv)。功能性抗體片段係結合至與完整(例如，全長度)抗體所識別者相同之抗原。術語「抗體片段」或「功能性片段」亦包括由可變區組成之經單離片段，諸如由重鏈與輕鏈之可變區組成的「Fv」片段，或其中輕可變區與重可變區係藉由肽鏈結基連接之重組單鏈多肽分子(「scFv 蛋白質」)。於一些態樣中，抗體片段係

不包括抗體之不具抗原結合活性的部分，諸如 Fc 片段或單個胺基酸殘基。示例性抗體分子係包括全長度抗體及抗體片段，例如，dAb (域抗體)、單鏈、Fab、Fab' 及 F(ab')<sub>2</sub> 片段、以及單鏈可變片段(scFv)。

【0099】術語「抗體分子」亦涵蓋整個域抗體或單域抗體或其抗原結合片段，其亦可指為「sdAb」或「VHH」。域抗體係包含 V<sub>H</sub> 或 V<sub>L</sub>，其係可用作獨立之抗體片段。此外，域抗體係包括僅重鏈之抗體(HCAb)。域抗體亦包括 IgG 之 CH<sub>2</sub> 域作為 CDR 環圈被接枝於其的基礎支架。其亦可通常定義為包含胺基酸序列之多肽或蛋白質，該胺基酸序列係由四個框架區構成，該框架區係藉由三個互補性決定區中斷。此係表示為 FR1- CDR1 - FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。sdAb 可於駱駝科動物諸如駱馬體內產生，但亦可使用該技藝中習知之技術合成性生成之。sdAb 或多肽之胺基酸殘基的編號係根據 Kabat 等人(美國公立衛生服務部國立衛生研究院醫學博士，*《免疫學意義上之蛋白質序列》*，第 91 號出版物("Sequence of proteins of immunological interest," US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publication No. 91)，其係藉由引用併入本文)規定之用於 VH 域的通常編號進行。根據這一編號，sdAb 之 FR1 係包含位置 1 至 30 之胺基酸殘基，sdAb 之 CDR1 係包含位置 31 至 36 之胺基酸殘基，sdAb 之 FR2 係包含位置 36 至 49 之胺基酸殘基，sdAb 之 CDR2 係包含位置 50 至 65 之胺基酸殘基，sdAb 之 FR3 係包含位置 66 至 94 之胺基酸殘基，sdAb 之 CDR3 係包含位置 95 至 102 之胺基酸胺基，以及，sdAb 之 FR4 係包含位置 103 至 113 之胺基酸殘基。域抗體亦揭示於 WO2004041862 及 WO2016065323 中，其各自係藉由引用併入本文。域抗體可係如本文所揭示之靶向部分。

【0100】 抗體分子可係單特異性(例如，一價或二價)、雙特異性(例如，二價、三價、四價、五價或六價)、三特異性(例如，三價、四價、五價或六價)，或具有更高階之特異性(例如，四特異性)及/或超過六價之更高階之價態。抗體分子可包含輕鏈可變區之功能性片段及重鏈可變區之功能性片段，或者重鏈及輕鏈可融合在一起成為單一多肽。

【0101】 多特異性治療性化合物型式之實例，例如，雙特異性抗體分子，係顯示於下列非限制性實例中。儘管使用抗體分子予以例示性說明，但它們可用作包括其它非抗體部分作為特異性結合或效應子部分的治療性分子之平台。於一些態樣中，此等非限制性實例係基於對稱或不對稱 Fc 型式。

【0102】 舉例而言，圖式係例示性說明非限制性且可變之對稱同二聚體方案。於一些態樣中，該二聚作用界面係以人 IgG1 CH2-CH3 域為中心，其係經由跨越 CH2/CH2 及 CH3/CH3 兩者之接觸界面二聚合。所顯示之所得雙特異性抗體係具有由四個結合單元構成之總價態，其中兩個相同之結合單元係位於該二聚體之每一側的 N 端，而兩個相同單元係位於該二聚體之每一側的 C 端。在每種情況下，位於該同二聚體之 N 端的結合單元係不同於彼等位於該同二聚體之 C 端者。使用這一類型之二價態即可用於該分子之任一端之抑制性 T 細胞受體，亦可在該分子之任一端達成組織繫結抗原。

【0103】 舉例而言，於圖 3 中，係示例性說明非限制性態樣。該同二聚體之 N 端係含有兩個相同之由兩個相同輕鏈構成的 Fab 域，其係分離之多肽，經由 VH/VL 相互作用以及 C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之相互作用與每一重鏈



之 N 端 VH-CH1 域交界。C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之間係存在天然二硫鍵，其係提供輕鏈與重鏈之間的共價錨定。於這一設計的 C 端係兩個相同之 scFv 單元，藉由該 scFv (於這一實例中)，Fc 之 CH3 域的 C 端之後為典型由(但不限於此)絲胺酸、甘胺酸、丙胺酸及/或蘇胺酸殘基構成的撓曲疏水性鏈結基，之後為每一 scFv 單位之 VH 域，之後為富含甘胺酸/絲胺酸之鏈結基，之後為 VL 域。此等串聯至 VH 域及 VL 域係相關聯以形成附接在該 Fc 之 C 端的單鏈片段可變區(scFv)。由於以該 Fc 為中心之同二聚屬性，兩個此類單元係存在於這一分子的 C 端。scFv 之域順序可構造成形成從 N 端至 C 端為 VH-鏈結基-VL 或 VL-鏈結基-VH。於其不同末端具有不同結合區之分子的非限制性實例係，其中一端係 PD-1 促效劑，並且提供靶標特異性之抗體係抗-MAdCAM-1 抗體。這可如例如圖 3A 中所示而示例性說明，該圖係示例性說明不同取向之分子。

**【0104】** 於一些態樣中，該 MAdCAM 抗體係如本文中別處所揭示之阻斷性或非阻斷性抗體。不欲受縛於任何理論，業經顯示 MAdCAM 係經由其兩個 Ig 超家族 I-set 域內之多個殘基與表現於淋巴細胞之整合素  $\alpha 4\beta 7$  的頭段相互作用，並且已經揭示了用於該相互作用的原子層級結構基礎 (Viney JL et al. (1996). *J Immunol.* 157, 2488-2497 ; Yu Y et al (2013). *J Biol Chem.* 288, 6284-6294 ; Yu Y et al (2012). *J Cell Biol.* 196, 131-146 , 其各自藉由引用而以其整體併入)。業經顯示，於人(Chen J et al (2003). *Nat Struct Biol.* 10, 995-1001 ; de Chateau M et al (2001). *Biochemistry.* 40, 13972-13979) 及小鼠(Day ES et al (2002). *Cell Commun Adhes.* 9, 205-219 ; Hoshino H et al (2011). *J Histochem Cytochem.* 59, 572-583)兩

者之分子系統中，業經於結構、機制及功能方面詳盡地顯示，MAdCAM 與  $\alpha 4\beta 7$  之任何相互作用係取決於存在於類整合素  $\beta 7$  亞單位 I 域中的三個指示結合位點，並且此等金屬結合位點可與  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  及  $\text{Mg}^{2+}$  配位。在高層級之  $\text{Ca}^{2+}$  存在下並且具有或不具有  $\text{Mg}^{2+}$  或  $\text{Mn}^{2+}$  而使用細胞黏附檢定、流式細胞分析技術、及/或流式腔檢定，MAdCAM/ $\alpha 4\beta 7$  相互作用係顯示為較低之功能親和性並且允許淋巴細胞之滾動黏附，而於活化整合素之低  $\text{Ca}^{2+}$  但較高  $\text{Mg}^{2+}$  或  $\text{Mn}^{2+}$  下，MAdCAM/ $\alpha 4\beta 7$  相互作用係具有較高之功能親和性並且介導牢固之淋巴細胞黏附(Chen J et al (2003). *Nat Struct Biol.* **10**, 995-1001)。多個研究團隊業經顯示，可使用各種基於細胞：細胞、細胞：膜製劑、及/或細胞：蛋白質的黏附/相互作用檢定，與 FACS、基於細胞流式腔之計數、或基於 IHC 之讀數合用，以監控抗-MAdCAM 或抗- $\alpha 4\beta 7$  抗體對於 MAdCAM 與  $\alpha 4\beta 7$  相互作用的影響，允許鑒別阻斷性或非阻斷性抗體(Nakache, M et al (1989). *Nature.* **337**, 179-181 ; Streeter, PR et al (1988). *Nature.* **331**. 41-46 ; Yang Y et al (1995). *Scand J Immunol.* **42**. 235-247 ; Leung E et al (2004). *Immunol Cell Biol.* **82**. 400-409 ; Pullen N et al (2009). *B J Pharmacol.* **157**. 281-293 ; Soler D et al (2009). *J Pharmacol Exp Ther.* **330**. 864-875 ; Qi J et al (2012). *J Biol Chem.* **287**. 15749-15759)。

【0105】此係業經於小鼠系統設定中得以例證，並且鑒別了抗小鼠 MAdCAM 抗體諸如 MECA-89 (非阻斷性)及 MECA-367 (阻斷性)(Nakache, M et al (1989). *Nature.* **337**, 179-181 ; Streeter, PR et al (1988). *Nature.* **331**. 41-46 ; Yang Y et al (1995). *Scand J Immunol.* **42**. 235-247)。

於人類系統中，業經鑒別了阻斷人 MAdCAM 與人  $\alpha 4\beta 7$  相互作用的抗體諸如抗人 MAdCAM PF-00547659 (Pullen N et al (2009). *B J Pharmacol.* **157.** 281-293)及抗人  $\alpha 4\beta 7$  維多珠單抗(vedolizumab) (Soler D et al (2009). *J Pharmacol Exp Ther.* **330.** 864-875)，以及不阻斷相互作用的抗體諸如抗人 MAdCAM 純株 17F5 (Soler D et al (2009). *J Pharmacol Exp Ther.* **330.** 864-875)及抗人  $\alpha 4\beta 7$  純株 J19 (Qi J et al (2012). *J Biol Chem.* **287.** 15749-15759)。因此，基於所希望之效果，該抗體可係阻斷性或非阻斷性。於一些態樣中，該抗體係非阻斷性 MAdCAM 抗體。於一些態樣中，該抗體係阻斷性 MAdCAM 抗體。證明抗體係阻斷性或非阻斷性的一個非限制性實例可見於實施例 6 中，但可使用任何方法。本文所揭示之每一參考文獻係藉由引用而以其整體併入。於一些態樣中，該 PD-1 促效劑係替代為 IL-2 突變蛋白質，諸如但不限於，本文所揭示者。

【0106】於另一實例中並且如圖 4 中所示，該同二聚體之 N 端係含有由兩個相同輕鏈構成的兩個相同 Fab 域，其係分離之多肽，經由 VH/VL 相互作用以及與 CH1 之 C $\kappa$  或 C $\lambda$  相互作用與每一重鏈之 N 端 VH-CH1 域交界。C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之間係存在天然二硫鍵，其係提供輕鏈與重鏈之間的共價錨定。於這一設計之 C 端係兩個相同之 VH 單元(但非抗體部分亦可於此處或於四個末端附接/融合點之任一處被取代)，藉由該 VH 單元(於這一實例中)，該 Fc 之 CH3 域的 C 端之後為典型由(但不限於此)絲胺酸、甘胺酸、丙胺酸及/或蘇胺酸殘基構成的撓曲疏水性鏈結基，之後為基於可溶性獨立 VH3 生殖系家族的 VH 域。由於以該 Fc 為中心之同二聚屬性，兩個此類單元係存在於這一分子的 C 端。

【0107】於另一非限制性實例中，如圖 5 中所示，該同二聚體之 N 端係含有由兩個相同輕鏈構成的兩個相同 Fab 域，與圖 3 及圖 4 不同，該等輕鏈係經由位於 C $\kappa$  或 C $\lambda$  之 C 端與該 VH 之 N 端之間的鏈結基而於 N 端與重鏈物理性聯合。該鏈結基可係 36 至 80 個胺基酸之長度，並且由絲胺酸、甘胺酸、丙胺酸及蘇胺酸殘基構成。該等物理性接合之 N 端輕鏈係經由 VH/VL 相互作用以及 C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之相互作用而與每一重鏈之 N 端 VH-CH1 域交界。C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之間係存在天然二硫鍵，其係提供輕鏈與重鏈之間的額外安定性。於這一設計的 C 端係兩個相同之 Fab 單元，藉由該 Fab (於這一實例中)，Fc 之 CH3 域的 C 端之後為典型由(但不限於此)絲胺酸、甘胺酸、丙胺酸及/或蘇胺酸殘基構成的撓曲疏水性鏈結基，之後為 CH1 域，之後為 C 端之 VH 域。被設計為與 C 端 CH1/VH 域配對之輕鏈係表現為分離之多肽，不同於所揭示之聯合到 N 端 VH/CH1 域的 N 端輕鏈。該 C 端輕鏈係於 VH/VL 之間及 C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之間形成界面。該天然二硫鍵係將這一輕鏈錨定至該重鏈。又，位於四個附接/融合點至任意處的任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

【0108】該雙特異性抗體亦可係不對稱者，如下列非限制性實例中所示。非限制性實例亦於圖 6、圖 7 及圖 8 中示出，該等圖係示例性說明不對稱/異二聚體途徑。又，以此等型式之任一者，位於四個附接/融合點之任意處的任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。於一些態樣中，該二聚作用界面係以人 IgG1 CH2-CH3 域為中心，其係經由跨越 CH2/CH2 及 CH3/CH3 兩者之接觸界面二聚合。

惟，為了達成每一重鏈之異二聚化替代同二聚化，係將突變引入每一 CH3 域。該異二聚化突變係包括位於一個 CH3 域之 T366W 突變(kabat)，以及位於另一 CH3 域之 T366S 突變、L368A 突變及 Y407V 突變(kabat)。經由 CH3/CH3 界面之相對側的天然殘基諸如 S354 及 Y349 至半胱胺酸殘基的突變，可使用從頭二硫鍵進一步安定化該異二聚化界面。所顯示之所得雙特異性抗體係具有由四個結合單元構成之總價態。使用這一方案，整個分子可設計成僅在一端具有雙特異性並且在另一端具有單特異性(總體為三特異性)，或於任一端為雙特異性並且總體分子特異性為雙特異性或四特異性。於下文例示性說明之實例中，該 C 端係包含兩個相同之結合域，舉例而言，該等結合域將會向組織繫結靶標提供二價之單特異性。於全部三個例示性實例的 N 端，兩個結合域係包含不同之識別元件/互補位並且其將會達成對相同效應子部分靶標之兩個不同表位的識別，或者將會識別例如 T 細胞抑制性受體及 CD3。於一些態樣中，該等 N 端結合部分可與其它單一多肽型式諸如 scFv、單鏈 Fab、串聯 scFv、VH 或 VHH 域抗體組態交換。亦可使用其它類型之識別元件諸如線性或環狀肽。

**【0109】** 不對稱分子之一個實例係於圖 6 中示出。參照圖 6，該等分子之 N 端係由第一輕鏈及共價繫帶構成，該第一輕鏈係與第一重鏈經由 VH/VL 相互作用以及 C $\kappa$  或 C $\lambda$ /CH1 相互作用配對，並且該繫帶係由天然重/輕鏈二硫鍵構成。於這一異二聚分子之相對側的 N 端係第二輕鏈及第二重鏈，該第二輕鏈及第二重鏈係經由位於 C $\kappa$  或 C $\lambda$  之 C 端與 VH 之 N 端之間的鏈結基物理性聯合。該鏈結基可係 36 至 80 個胺基酸之長度，並且由絲胺酸、甘胺酸、丙胺酸及蘇胺酸殘基構成。該等物理性聯合之 N 端輕

鏈係經由 VH/VL 相互作用以及 C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之相互作用而與每一重鏈之 N 端 VH-CH1 域交界。C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之間係存在天然二硫鍵，其係提供輕鏈與重鏈之間的額外安定性。於該分子之 C 端係兩個相同的可溶性 VH3 生殖系家族 VH 域，該等域係經由基於 N 端甘胺酸/絲胺酸/丙胺酸/蘇胺酸之鏈結基聯接至重鏈 1 及重鏈 2 兩者之 CH3 域的 C 端。

【0110】於一些態樣中，不對稱分子可如圖 7 中示出者例示性說明之。舉例而言，該分子之 N 端係由兩個不同之基於 VH3 生殖系的可溶性 VH 域構成，該等可溶性 VH 域係經由基於甘胺酸/絲胺酸/丙胺酸/蘇胺酸之鏈結基鏈結至人 IgG1 鉸鏈區。連接至第一重鏈之 VH 域係不同於連接至第二重鏈之 VH 域。於每一重鏈之 C 端係額外之基於 VH3 生殖系的可溶性 VH 域，其係與位於兩個重鏈中每一者相同。該重鏈係經由先前揭示之節入孔突變而異二聚化為呈遞於 Fc 模組之 CH3 界面。

【0111】於一些態樣中，不對稱分子可係如圖 8 例示性說明者。這一實例係與圖 7 中所示者類似，但兩個 N 端 Fab 單元係以下列方式構造：輕鏈 1 及輕鏈 2 係經由位於 C $\kappa$  或 C $\lambda$  之 C 端與每一相對應 VH 之 N 端之間的鏈結基與重鏈 1 及重鏈 2 物理性聯合。在每種情況下，該鏈結基可係 36 至 80 個胺基酸之長度，並且由絲胺酸、甘胺酸、丙胺酸及蘇胺酸殘基構成。該等物理性聯合之 N 端輕鏈係經由 VH/VL 相互作用以及 C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之相互作用而與每一重鏈之 N 端 VH-CH1 域交界。C $\kappa$  或 C $\lambda$  與 CH1 之間係存在天然二硫鍵，其係提供輕鏈與重鏈之間的額外安定性。

【0112】雙特異性分子亦可具有混合型式。此係於例如圖 9、圖 10 及圖 11 中示例性說明。

【0113】 舉例而言，如圖 9 所例示者，係例示性說明基於同二聚體 Fc 之方案(參見圖 3、圖 4 圖及 5)，與圖 7 之部分型式選擇組合，藉此，總分子價態係四價，但特異性被限定為兩個特異性。該 N 端係由基於 VH3 生殖系的兩個相同之可溶性 VH 域構成，並且該 C 端係由對於 N 端域具有不同特異性的基於 VH3 生殖系的兩個相同之可溶性 VH 域構成。因此，每個特異性係具有二價。又，以此型式，位於四個附接/融合點之任意處的任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

【0114】 圖 10 係示例性說明另一實例。於此實例中，該分子係由四個基於 VH3 生殖系之可溶性 VH 域構成。前兩個域係具有相同之特異性(例如抑制性受體)，從 N 端起第三個域可具有對於組織抗原之特異性，並且從 N 端起第四個域可具有對於人血清白蛋白(HSA)之特異性，從而在不存在 Ig Fc 域之情況下賦予該分子延長之半衰期。三個富含甘胺酸、絲胺酸、丙胺酸及/或蘇胺酸之鏈結基係存在於域 1 與域 2 之間、域 2 與域 3 之間、以及域 3 與域 4 之間。這一型式可構造為具有最多四特異性，但每一特異度為單價，或構造每一情況為具有二價之雙特異性。域之次序可改變。又，以此型式，任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

【0115】 圖 11 係示例性說明又一方案。這一實例係與圖 3 及圖 4 中類似，其中係以 Fc 同二聚體為基礎，並且兩個相同之 Fab 單元(二價之單特異性)係位於該分子之 N 端。這一實例之不同之處在於，每一重鏈之 C 端係附加有串聯 scFv。因此，於每種情況下，該 Fc 之 CH3 域的 C 端係經由

基於甘胺酸/絲胺酸/丙胺酸/蘇胺酸之鏈結基鏈結至第一 VH 域之 N 端，該第一 VH 域之 C 端係經由 12 至 15 個胺基酸的富含甘胺酸/絲胺酸之鏈結基鏈結至第一 VL 域之 N 端，該第一 VL 域之 C 端係經由 25 至 35 個胺基酸的基於甘胺酸/絲胺酸/丙胺酸/蘇胺酸之鏈結基鏈結至第二 VH 域之 N 端，該第二 VH 域之 C 端係經由 12 至 15 個胺基酸的基於甘胺酸/絲胺酸之鏈結基鏈結至第二 VL 域之 N 端。於這一基於 Fc 同二聚體之分子中，係因此存在位於該分子之 C 端的兩個相同之串聯 scFv，提供例如用於單一組織抗原之四價或用於兩個不同分子之二價。這一型式亦可適用異二聚體 Fc 芯，經由使用如圖 5、圖 6 及圖 7 中所示之單鏈 Fab 組態，允許兩個不同之串聯 scFv 位於該 Fc 之 C 端，允許單價之四特異性位於 C 端，同時於 N 端保留二價之單特異性或於 N 端保留單價之雙特異性。這一分子可因此被構造為具有 2、3、4、5 或 6 個特異性。串聯 scFv 單元內的 scFv 之域順序可構造成形成從 N 端至 C 端為 VH-鏈結基-VL 或 VL-鏈結基-VH。又，以此型式，位於四個附接/融合點之任意處的任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

**【0116】** 雙特異性抗體亦可構造為具有例如更短之系統性 PK，同時具有增加之組織滲透性。此等類型之抗體可基於，例如，基於人 VH3 的域抗體型式。此等係於例如圖 12、圖 13 及圖 14 中例示。圖 12、圖 13 及圖 14 係各自由基於 VH3 生殖系家族的可溶性 VH 域模組構成。每個域係大約 12.5 kDa，允許小的總體 MW，不受縛於任何特定理論，此係有益於提升組織滲透性。於此等實例中，該等 VH 域無一者識別任何半衰期延長之靶標諸如 FcRn 或 HSA。如圖 12 中所例示，該分子係由兩個 VH 域構成，



該等 VH 域係使用位於第一域之 C 端與第二域之 N 端之間的基於甘胺酸/絲胺酸之撓曲疏水性鏈結基結合。於這一實例中，一個域可識別 T 細胞共刺激性受體，並且第二個域可識別組織繫結抗原。如圖 13 中所例示，該分子係由三個 VH 域構成，該等 VH 域係具有基於甘胺酸/絲胺酸之疏水性鏈結基的 N-C 端鏈結。該分子可構造為三特異性，但對於每一靶標係單價。其可係雙特異性，其中對於一個靶標為二價而對於另一個靶標為單價。如圖 14 中所例示，該分子係由四個 VH 域構成，該等 VH 域係具有位於每個域之間的富含甘胺酸/絲胺酸之 N-C 端鏈結基。這一分子可構造為四特異性、三特異性或雙特異性，並且每種情況具有各種的抗原價態。又，以此型式，任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

**【0117】** 雙特異性抗體之其它態樣係例示於圖 15 及圖 16 中。圖 15 及圖 16 係由人 IgG CH1/C $\kappa$  界面的天然異二聚化芯構成，包括共價錨定該相互作用的 C 端重/輕鏈二硫鍵。這一型式不含 Fc 或用於半衰期延長的任何部分。如圖 15 中所例示，該分子係於該恆定  $\kappa$  域之 N 端附接由 N 端 VH 域組成之 scFv 片段，於其 C 端係經由 12 至 15 個胺基酸之基於 gly/ser 的鏈結基鏈結至 VL 域之 N 端，該 VL 域係經由天然 VL-C $\kappa$  肘部序列將其 C 端鏈結至該恆定  $\kappa$  域之 N 端。該 CH1 域係於 N 端附接由 N 端 VL 域組成之 scFv 片段，其 C 端係經由 12 至 15 個胺基酸之 gly/ser 鏈結基鏈結至 VH 域之 N 端，該 VH 域係於其 C 端經由天然 VH-CH1 肘部序列鏈結至 CH1 域之 N 端。如圖 16 中所例示，該分子係具有與實施例 13 相同之 N 端組態。惟，該恆定  $\kappa$  域及 CH1 域之 C 端係附接 scFv 模組，該等模組可係

VH-VL 組態或 VL-VH 組態並且可係對於相同抗原為特異性或對於兩個不同抗原為特異性。該 VH/VL 域間鏈結基可係 12 至 15 個胺基酸之長度並且由 gly/ser 殘基組成。該 scFv 結合亞單元可經調換為可溶性 VH 域，或肽識別元件，或甚至串聯 scFv 元件。這一方案亦可構造成使用可變  $\lambda$  域及/或恆定  $\lambda$  域。又，以此型式，位於附接/融合點之任意處的任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

【0118】圖 17 係示例性說明另一態樣。圖 17 係表示由下列所組成之串聯 scFv 型式：第一 N 端 VL 域，其 C 端係使用 12 至 15 個胺基酸之富含 gly/ser 鏈結基鏈結至第一 VH 域之 N 端；該第一 VH 之 C 端係經由 25 至 30 個胺基酸之基於 gly/ser/ala/thr 的鏈結基鏈結至第二 VL 域之 N 端。該第二 VL 域係於其 C 端藉由 12 至 15 個胺基酸之 gly/ser 鏈結基鏈結至第二 VH 域之 N 端。每個 scFv 係識別不同靶標抗原諸如共刺激 T 細胞分子以及組織繫帶靶標。又，以此型式，任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

【0119】圖 18 係示例性說明另一態樣。圖 18 係 F(ab')<sub>2</sub> scFv 融合體。此係由兩個相同之 Fab 組件組成，該等 Fab 組件係經由人 IgG CH1 域之天然人 IgG1 鉸鏈區 C 端中的兩個二硫鍵結合。該人 IgG1 之 CH2 域及 CH3 域係不存在。於重鏈 1 及重鏈 2 之 C 端係兩個相同之 scFv 片段，該等 scFv 片段係經由富含 gly/ser/ala/thr 之鏈結基鏈結至該人 IgG1 鉸鏈區之 C 端。以所示之組態，該 VH 係位於每個 scFv 單元之 N 端並且經由 12 至 15 個胺基酸之富含 gly/ser 的鏈結基鏈結至 VL 域之 N 端。另選之組態可係 N 端- VL-鏈結基-VH-C 端。以此設計，該構造物係對於每一靶標為

二價之雙特異性。又，以此型式，位於四個附接/融合點之任意處的任何抗體部分可取代為非抗體部分，例如，不包含抗體分子之效應子結合/調控部分。

**【0120】** 如本文中所用之術語，CD39 分子係指具有足夠 CD39 序列之多肽，作為治療性化合物之一部分，其係將 ATP 磷酸水解為 AMP。於一些態樣中，CD39 係將 ATP 磷酸水解為 AMP，等效於或至少為天然出現之 CD39 例如該 CD39 分子自其衍生之 CD39 之速率的 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或 95%。於一些態樣中，CD39 分子係與天然出現之 CD39 具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100% 的序列同一性或實質之序列同一性。

**【0121】** 可使用任何功能性同工型(與 CD39 或本文所檢討之其它蛋白質相比)。示例性 CD39 序列係包括 Genbank 登錄號 NP\_001767.3 或來自下列序列之成熟形式：

MEDTKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALLA VGLTQNKALPENVK  
 YGIVLDAGSSHT  
 SLYIYKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGPISKFVQKVNEIGIYLT  
 DCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVL  
 DVVERSLSNYPDFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTR  
 WFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQTIESPDNALQF  
 RLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAQDIQVASNEILRDPCFHP  
 GYKKVVNVS DLYKTPCTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILE  
 LFNTSYCPYSQ CAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLTSEK  
 VSQEKVTEMMKKF CAQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYIL  
 SLLLQGYHFTADSWEH

IHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLF  
SLVLFTVAIIGLLIFHKPSYFWKDMV (SEQ ID NO : 1)。

【0122】於一些態樣中，CD39 分子係包含可溶性催化活性形式的 CD39，該 CD39 係見於人類或小鼠血清，參見，例如，《循環 ADP 於血流中之代謝係經由可溶性腺苷酸激酶-1 及 NTPDase1/CD39 活性之整合動作介導》(Metabolism of circulating ADP in the bloodstream is mediated via integrated actions of soluble adenylate kinase-1 and NTPDase1/CD39 activities, Yegutkin et al. FASEB J. 2012 Sep; 26(9) : 3875-83)。可溶性重組 CD39 片段亦揭示於《重組可溶性 ecto-ADPase/CD39 對血小板功能之抑制》(Inhibition of platelet function by recombinant soluble , Gayle, et al., J Clin Invest. 1998 May 1; 101(9) : 1851-1859)。

【0123】如本文中所用之術語，CD73 分子係指具有足夠 CD73 序列之多肽，作為治療性化合物之一部分，其係將細胞外 AMP 去磷酸化為腺苷。於一些態樣中，CD73 分子將細胞外 AMP 去磷酸化為腺苷，等效於或至少為天然出現之 CD73 例如該 CD73 分子自其衍生之 CD73 之速率的 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或 95%。於一些態樣中，CD73 分子係與天然出現之 CD73 具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%的序列同一性或實質之序列同一性。示例性 CD73 序列係包括 GenBank AAH65937.1 5'-核苷酸酶，外(CD73) [智人(Homo sapiens)]或來自下列序列之成熟形式，

MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTS  
SSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQG  
TIWF

TVYKGAEVAHF MNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPI  
 L SANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGVGYTSKETPFLSNP  
 GTNLVFEDEITALQPEVDKLTNLVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRG  
 VDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYA  
 FGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKL  
 DNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHADE  
 TFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQL  
 KGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKL  
 DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRH  
 DSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWA  
 VIFVLYQ (SEQ ID NO : 2)。

【0124】於一些態樣中，CD73 分子係包含可溶形式之 CD73，且可藉由蛋白質水解性裂解或藉由剪切應力之 GPI 錨之水解而從內皮細胞膜脫落，參見，例如，參考文獻：Yegutkin G, Bodin P, Burnstock G. Effect of shear stress on the release of soluble ecto-enzymes ATPase and 5'-nucleotidase along with endogenous ATP from vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000; 129 : 921-6。對於 CD73 功能，參見 Colgan et al., *Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73), Purinergic Signalling*, June 2006, 2 : 351。

【0125】如本文中所用之術語，細胞表面分子結合劑係指結合例如特異性地結合至細胞表面分子例如免疫抑制性免疫分子例如 Treg 的分子，典型係多肽。於一些態樣中，該細胞表面結合劑係具有來自該細胞表面分子的天然出現之配位子的足夠序列，其可特異性地結合細胞表面分子(細胞表

面分子配位子)。於一些態樣中，該細胞表面結合係結合例如特異性地結合該細胞表面分子的抗體分子。

【0126】 如本文中所用之術語，供體特異性靶向部分係指部分例如抗體分子，其作為治療性化合物之組分，係將該治療性化合物優先定位至所移植之供體組織而不是接納者之組織。作為治療性化合物之組分，該供體特異性靶向部分係向來自供體之移植物組織，例如器官，提供位點特異性免疫赦免。

【0127】 於一些態樣中，供體特異性靶向部分係結合至存在於基因座之等位基因的產物例如多肽產物，該等位基因係不存在於該(接納者)受驗者之基因座。於一些態樣中，供體特異性靶向部分係結合至產物之表位，該表位係不存在於該(接納者)受驗者體內。

【0128】 於一些態樣中，作為治療性化合物之組分，供體特異性靶向部分係優先結合至供體靶標或抗原，例如，其對於供體靶標之結合親和性較其對於受驗者抗原或組織之親和性較大例如至少 2、4、5、10、50、100、500、1,000、5,000、或 10,000 倍。於一些態樣中，供體特異性靶向部分對於存在於供體組織內(但不存在於受驗者體內)之基因座之等位基因產物的結合親和性較其對於存在於供體組織內(該等位基因不存在於受驗者體內)之基因座之等位基因產物的結合親和性較大至少 2、4、5、10、50、100、500、1,000、5,000、或 10,000 倍。該供體特異性部分作為其組分之治療性化合物的親和性，可於細胞懸浮液中量測，例如，將對於具有該等位基因之懸浮細胞的親和性與對於不具有該等位基因之懸浮細胞的親和性相比較。於一些態樣中，對於該供體等位基因細胞之結合親和性係低於 10 nM。

於一些態樣中，對於該供體等位基因細胞之結合親和性係低於 100 pM、50 pM、或 10 nM。

**【0129】** 於一些態樣中，當該供體特異性靶向部分與免疫下調效應子偶聯時，對於供體等位基因產物之特異性係足以：i) 所移植之組織的免疫攻擊，例如，如藉由臨床設定中之組織學炎症應答、浸潤性 T 效應子細胞、或器官功能量測者，例如，肌苷酸對於腎臟之免疫攻擊，係得以實質性降低，例如，如相較於可見於與在其它類似移植物但缺乏該供體特異性靶向部分與免疫下調效應子之偶聯時；及/或 ii) 該接納者中之所移植組織之外或遠離所移植組織處的免疫功能該係得以實質性保留。於一些態樣中，係觀察到下列之一者或多者：在治療性水準之治療性化合物之情況下，外周血淋巴細胞計數未受到實質性影響，例如，T 細胞之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內，B 細胞之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內，及/或粒細胞(PMN)之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內，或單核細胞之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內；在治療性水準之治療性化合物的情況下，PBMC (外周血單核細胞)之對抗非疾病相關抗原的離體增殖功能係實質上正常或處於正常之 70%、80%、或 90% 以內；在治療性水準之治療性化合物的情況下，與免疫壓制相關聯之機會性感染及癌症的發病率或風險並未比正常情況實質性增加；或者，在治療性水準之治療性化合物的情況下，與免疫壓制相關聯之機會性感染及癌症的發病率或風險係實質上低於使用護理標準或非靶向免疫壓制時可見者。

於一些態樣中，該供體特異性靶向部分係包含抗體分子、靶標特異性結合多肽、或靶標配位子結合分子。

**【0130】** 如本文中所用之術語，效應子係指實體，例如細胞或分子，例如可溶性或細胞表面分子，其係介導免疫應答。

**【0131】** 如本文中所用，效應子配位子結合分子係指具有足夠之來自天然出現之效應子相對配位子的序列，其可以足以令其可用作效應子結合/調控分子之特異性結合該效應子。於一些態樣中，其係以該天然出現之相對配位子親和性之至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或 95% 結合至效應子。於一些態樣中，其係與天然出現之效應子相對配位子具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100% 的序列同一性或實質之序列同一性。

**【0132】** 如本文中所用，效應子特異性結合多肽係指可以足以令其可用作效應子結合/調控部分的特異性結合的多肽。於一些態樣中，特異性結合多肽係包含效應子配位子結合分子。

**【0133】** 如本文中所用，提高之風險係指受驗者中之疾患之風險，其中該受驗者係具有下列之一者或多者：該疾患之醫療史或該疾患之症候、與該疾患或該疾患之症候相關聯的生物標記物、或該疾患或該疾患之症候的家族病史。

**【0134】** 如本文中所用之術語，對於效應子或抑制性免疫檢查點分子之功能性抗體分子係指下述抗體分子，當其作為多聚化治療性化合物之 ICIM 結合/調控部分存在時，可結合並識別該效應子或抑制性免疫檢查點分子。於一些態樣中，該抗效應子或抑制性免疫檢查點分子抗體分子，當



作為單體結合(或當該治療性化合物並非多聚化而結合)至該效應子或抑制性免疫檢查點分子時，其不拮抗、不實質上拮抗、不阻止或不實質上阻止該抑制性免疫檢查點分子的內源性相對配位子結合至抑制性免疫檢查點分子。於一些態樣中，該抗效應子或抑制性免疫檢查點分子抗體分子，當作為單體結合(或當該治療性化合物並非多聚化而結合)至該抑制性免疫檢查點分子時，其不促效或不實質上促效該效應子或抑制性分子。

**【0135】** 如本文中所用之術語，ICIM 結合/調控部分係指效應子結合/調控部分，其係作為治療性化合物之一部分而結合並促效細胞表面抑制性分子，例如抑制性免疫檢查點分子例如 PD-1，或結合或調控細胞訊號傳導，例如結合 FCRL 例如 FCRL1-6，或結合並拮抗促成免疫功能之分子。

**【0136】** 如本文中所用之術語，IIC 結合/調控部分係指效應子結合/調控部分，其係作為治療性化合物之一部分而結合免疫壓制性免疫細胞。於一些態樣中，該 IIC 結合/調控部分係增加位於該結合位點處之免疫壓制性免疫細胞的數目或濃度。

**【0137】** 如本文中所用之術語，ICSM 結合/調控部分係指效應子結合/調控部分，其係拮抗刺激性(例如共刺激)結合對的免疫刺激效應。如本文中所用之術語，刺激性或共刺激之結合對係包含兩個成員，1) 位於免疫細胞表面之分子；以及 2) 該細胞分子之結合夥伴，其可係另一免疫細胞或非免疫細胞。通常，當一個成員結合至另一成員時，假設其它要求得以滿足，則該免疫細胞表面之成員係刺激該免疫細胞，該成員例如共刺激分子，並且免疫應答得以促成。於其中共刺激分子及共刺激分子相對結構兩者皆表現於免疫細胞的情境中，可能出現兩種細胞之雙向活化。於一個態樣中，

ICSM 結合/調控部分係結合並拮抗表現結合對之成員的免疫細胞。舉例而言，其係結合並拮抗 OX40。於另一態樣中，ICSM 結合/調控部分係結合並拮抗自身結合該免疫細胞所表現之成員之該結合對的成員，例如，其係結合並拮抗 OX40L。於任一情況下，係達成對免疫細胞之刺激或共刺激的抑制。於一個態樣中，該 ICSM 結合/調控部分係減少位於該結合位點處之免疫刺激性免疫細胞的數目或活性。

【0138】如本文中所用之術語，IL-2 突變蛋白質分子係指 IL2 突變體，其係以高親和性結合至 CD25 (IL-2R  $\alpha$  鏈)並且以低親和性結合至其它 IL-2R 訊號傳導組件 CD122 (IL-2R  $\beta$ )及 CD132 (IL-2R  $\gamma$ )。此類 IL-2 突變蛋白質分子係優先活化 Treg 細胞。於一些態樣中，單獨地或作為治療性化合物之組分，IL-2 突變蛋白質係活化 Treg，比細胞毒 T 細胞或效應子 T 細胞至少多 2、5、10 或 100 倍。示例性 IL-2 突變蛋白質分子係揭示於 WO2010085495、WO2016/164937、US2014/0286898A1、WO2014153111A2、WO2010/085495、WO2016014428A2、WO2016025385A1 及 US20060269515 中。此等參考文獻中揭露之包括附加域例如 Fc 域或其它用於延長半衰期之域的突變蛋白質可用於本文本文所揭示之治療性化合物及方法中，而無需此類附加域。於另一態樣中，IIC 結合/調控部分係包含 IL-2 突變蛋白質或其活性片段，其係偶聯例如融合至另一多肽例如延長體內半衰期之多肽，例如免疫球蛋白恆定區，或其多聚體或二聚體，例如 AMG 592。於一個態樣中，該治療性化合物係包含 AMG 592 之 IL-2 部分。於一個態樣中，該治療性化合物係包含 AMG 592 之 IL-2 部分但非之免疫球蛋白部分。於一些態樣中，該突變蛋白質不包含

Fc 區。對於一些 IL-2 突變蛋白質，該等突變蛋白質係工程化為含有 Fc 區，因為此區業經顯示增加該突變蛋白質之半衰期。於一些態樣中，對於本文所揭示並例示之方法，延長之半衰期並非必要。於一些態樣中，與該 IL-2 突變蛋白質融合之 Fc 區係包含 N297 突變，諸如但不限於 N297A。於一些態樣中，與該 IL-2 突變蛋白質融合之 Fc 區係不包含 N297 突變，諸如但不限於 N297A。

**【0139】** 如本文中所用之術語，「抑制性免疫檢查點配位子分子」係指具有足夠之抑制性免疫檢查點配位子序列的多肽，例如，在 PD-L1 分子之情況下係具有足夠之 PD-L1 序列，當其作為多聚化治療性化合物之 ICIM 結合/調控部分存在時，可結合並促效其同源抑制性免疫檢查點分子，例如，再次地於 PD-L1 分子之情況下係結合並促效 PD-1。

**【0140】** 於一些態樣中，該抑制性免疫檢查點分子配位子分子例如 PD-L1 分子，當作為單體結合(或當該治療性化合物並未多聚化而結合)至其同源配位子例如 PD-1 時，其係不拮抗或不實質上拮抗、或不阻止或不實質上阻止內源性抑制性免疫檢查點分子配位子結合至該抑制性免疫檢查點分子。例如，在 PD-L1 分子之情況下，該 PD-L1 分子並不拮抗內源性 PD-L1 結合至 PD-1。

**【0141】** 於一些態樣中，該抑制性免疫檢查點分子當作為單體結合至其同源抑制性免疫檢查點分子時，其並不促效或不實質上促效該抑制性免疫檢查點分子。舉例而言，例如 PD-L1 分子當結合至 PD-1 時，其並不促效或不實質上促效 PD-1。

【0142】於一些態樣中，抑制性免疫檢查點分子配位子分子係與天然出現之抑制性免疫檢查點分子配位子具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%的序列同一性或實質之序列同一性。

【0143】示例性抑制性免疫檢查點分子配位子分子係包括：PD-L1 分子，其係結合至抑制性免疫檢查點分子 PD-1，並且於一些態樣中，係與天然出現之 PD-L1 例如包含下述序列之 PD-L1 分子具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%的序列同一性或實質之序列同一性：

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQ  
 LDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEE DLKVQHSSYRQRARLLKDQLSL  
 GNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQR  
 ILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREE  
 KLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNE  
 RTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDT  
 HLEET (SEQ ID NO：3)，或其活性片段；於一些態樣中，該活性片段係包含 PD-L1 序列之殘基 19 至 290；HLA-G 分子，其係結合至抑制性免疫檢查點分子 KIR2DL4、LILRB1 及 LILRB2 中之任一者，並且於一些態樣中，係與天然出現之 HLA-G 具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%之序列同一性或實質上之序列同一性。示例性 HLA-G 序列係包括，例如，見於下列序列中之成熟形式：GenBank P17693.1 RecName：Full=I 類 HLA 組織相容性抗原， $\alpha$  鏈 G；AltName：Full=HLA G 抗原；AltName：Full=I 類 MHC 抗原 G；標籤：前驅物，或序列

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPFI  
AMGYVDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTK  
AHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGY  
EQYAYDGKDYLAALNEDLRSWTAADTAAQISKRRKCEANVAEQRRAY  
LEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWA  
LGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTFQKWA AVVVPSG  
EEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVA (SEQ ID NO: 4)。

【0144】如本文中所用之術語，抑制性分子相對配位子分子係指多肽，其係具有足夠之抑制性分子相對配位子序列，使得當其作為多聚化治療性化合物之 ICIM 結合/調控部分存在時，可結合並促效同源抑制性分子。於一些態樣中，該抑制性分子相對配位子分子當作為單體結合(或當該治療性化合物並非多聚化而結合)至該抑制性分子時，其並不拮抗、不實質上拮抗、不阻止或不實質上阻止該抑制性分子的內源性相對配位子結合至該抑制性分子。於一些態樣中，該抑制性分子相對配位子分子當作為單體結合(或當該治療性化合物並非多聚化而結合)至該抑制性分子時，其並不促效或不實質上促效該抑制性分子。

【0145】如本文中所用之彼等術語，序列同一性、百分比同一性及相關術語，係指兩個序列例如兩個核酸序列或兩個胺基酸或多肽序列之相關性。於胺基酸序列之語境中，本文中所用之術語「實質上相同」係指第一胺基酸序列係含有足夠或最小數目之與第二胺基酸序列中所對準之胺基酸殘基為 i) 相同或 ii) 保守性取代，使得該第一胺基酸序列與第二胺基酸序列可具有共有之結構域及/或共有之功能活性。舉例而言，該等胺基酸序列

係含有與參考序列例如本文所提供之序列具有至少約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的共有結構域。

**【0146】** 於核苷酸序列之語境中，本文中所用之術語「實質上相同」係指第一核酸序列係含有足夠或最小數目之與第二核酸序列中之所對準之核苷酸相同的核苷酸，使得該第一核苷酸序列與第二核苷酸序列係編碼具有共有功能活性之多肽，或編碼共有結構多肽域或共有功能性多肽活性。舉例而言，核苷酸序列係與參考序列例如本文所提供之序列具有至少約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%的同一性。

**【0147】** 術語「功能性變體」係指多肽，其係具有與天然出現之序列實質上相同之胺基酸序列，或係藉由實質上相同之核苷酸序列編碼，並且能夠具有該天然出現序列之一種或多種活性。

**【0148】** 序列間之同源性或序列同一性(本文中，該等術語係可互換使用)的計算係如下述者實施。

**【0149】** 為了測定兩個胺基酸序列或兩個核酸序列之百分比同一性，該等序列係對準以用於最優比較目的(例如，可將空位引入第一及第二胺基酸或核酸序列中以用於最優對準，並且為了比較目的，可忽略非同源序列)。於較佳態樣中，經對準用於比較目的之參考序列的長度係該參考序列之長度的至少 30%，較佳至少 40%，更佳至少 50%、60%，並且甚至更佳至少 70%、80%、90%、100%。隨後，比較位於相對應胺基酸位置或核苷酸位置處之胺基酸殘基或核苷酸。當第一序列中之一位置由與第二序列中相對應位置為相同之胺基酸殘基或核苷酸佔據時，則該等分子係於該位置相同

(如本文中所用，胺基酸或核酸「同一性」係與胺基酸或核酸「同源性」等效)。

**【0150】** 兩個序列間之百分比同一性係該等序列共享之同一位置數目的函數，慮及為了兩個序列之最優對準而需要引入之空位的數目及每一空位之長度。

**【0151】** 序列之比對以及兩個序列間百分比同一性之測定可使用數學演算法實現。於一較佳態樣中，兩個胺基酸序列間之百分比同一性係使用 Needleman 及 Wunsch 之演算法((1970) J. Mol. Biol. 48 : 444-453 )測定，該演算法業經併入 GCG 套裝軟體(可於 <http://www.gcg.com> 獲得)之 GAP 程式中，使用 Blossum 62 矩陣或 PAM250 矩陣，空位權重(gap weight) 為 16、14、12、10、8、6、或 4，並且長度權重為 1、2、3、4、5、或 6。於又一較佳態樣中，兩個核苷酸序列間之百分比同一性係使用併入 GCG 套裝軟體(可於 <http://www.gcg.com> 獲得)中之 GAP 程式測定，使用 NWSgapdna.CMP 矩陣，空位權重(gap weight) 為 40、50、60、8、70、或 80，並且長度權重為 1、2、3、4、5、或 6。特佳之參數集(以及除非明另做指定，否則應使用者)係 Blossum 62 評分矩陣，其中空位罰分(gap penalty)為 12，空位擴張罰分為 4，並且框移空位罰分為 5。

**【0152】** 兩個胺基酸或核苷酸序列間之百分比同一性可使用 E. Meyers 及 W. Miller 之演算法((1989) CABIOS, 4 : 11-17)測定，該算法業經併入 ALIGN 程式(2.0 版)中，係使用 PAM120 權重殘基表，空位長度罰分為 12，並且空位罰分為 4。

【0153】 本文所揭示之核酸及蛋白質序列可用作「查詢序列」以實施對公共資料庫之檢索，以例如鑒別其它家族成員或相關序列。此類檢索可使用 Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215 : 403-10 之 NBLAST 及 XBLAST 程式(2.0 版)實施。BLAST 核苷酸檢索可使用 NBLAST 程式(評分為 100 且字長為 12)實施，以獲得與例如本文所提供之任意核酸序列同源的核苷酸。BLAST 蛋白質檢索可使用 XBLAST 程式(評分為 50 且字長為 3)實施，以獲得於例如本文所提供之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了獲得用於比對目的之帶空位對準，可使用如 Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25 : 3389-3402 中所揭示之 Gapped BLAST。當使用 BLAST 及 Gapped BLAST 程式時，可使用相應程式(例如，XBLAST 及 NBLAST)之預設參數。參見，<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>。

【0154】 如本文中所用，術語「於低嚴格度、中嚴格度、高嚴格度、或超高嚴格度條件下雜交」係揭示用於雜交及洗滌的條件。實施雜交反應之指南可見於藉由引用併入本文之《現代分子生物學方法》(*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6)中。水性及非水性方法係揭示於該參考文獻中並可使用任一者。本文中所指之具體雜交條件係如下：1) 低嚴格度雜交條件：約 45°C 之 6X 氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)中，之後於 0.2X SSC、0.1% SDS 中於至少 50°C 洗滌兩次(對於低嚴格度條件，洗滌溫度可增加至 55°C)；2) 中嚴格度雜交條件：約 45°C 之 6X SSC 中，之後於 0.2X SSC、0.1% SDS 中於 60°C 洗滌一次或多次；3) 高嚴格度雜交條件：約 45°C 之 6X SSC 中，之後於 0.2X SSC、0.1% SDS 中於 65°C 洗滌一次或多次；以及較佳地 4) 超高嚴格度雜交條件



係 65°C 之 0.5M 磷酸鈉、7% SDS，之後以 0.2X SSC、1% SDS 於 65°C 洗滌一次或多次。超高嚴格度條件(4) 係較佳之條件，並且係除非另做指定否則應使用者。

**【0155】** 應理解，本發明態樣之分子及化合物可具有額外之保守或非必需胺基酸取代，該取代對分子及化合物功能不具有實質性影響。

**【0156】** 術語「胺基酸」係旨在包含，無論天然或合成者，其係包括胺基官能性及酸官能性兩者並且能夠包括於天然出現之胺基酸的聚合物中的全部分子。示例性胺基酸係包括天然出現之胺基酸；其類似物、衍生物及同源物；具有變體側鏈之胺基酸類似物；以及前述任一者之全部立體異構物。如本文中所用，術語「胺基酸」係包括 D 或 L 光學異構物及擬肽物兩者。

**【0157】** 「保守胺基酸取代」係其中胺基酸殘基被替代為具有類似側鏈之胺基酸殘基。具有類似側鏈之胺基酸殘基的家族業經於該技藝中定義。此等家族係包括：具有鹼性側鏈之胺基酸(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、具有酸性側鏈之胺基酸(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、具有不帶電之極性側鏈之胺基酸(例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩胺醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、天冬胺酸)、具有非極性側鏈之胺基酸(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、具有  $\beta$  分支側鏈之胺基酸(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)以及具有芳族側鏈之胺基酸(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。CD39 分子、CD73 分子、細胞表面分子結合劑、供體特異性靶向部分效應子配位子結合分子、ICIM 結合/調

控部分 IIC 結合/調控部分、抑制性免疫檢查點分子配位子分子、抑制性分子相對配位子分子、SM 結合/調控部分、或 ICSM 結合/調控部分。

**【0158】** 如本文中所用之術語，SM 結合/調控部分係指效應子結合/調控部分，其作為治療性化合物之一部分，係例如藉由在靶標附近提供抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊的物質而促成免疫壓制性局部微環境。於一些態樣中，該 SM 結合/調控部分係包含或結合一分子，該分子係抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊。於一些態樣中，治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分，該部分係結合並蓄積具有免疫壓制功能之可溶性物質，例如內源性或外源性物質。於一些態樣中，治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分，該部分係結合並抑制、隔絕、降解或以外之中和促成免疫攻擊之物質，例如可溶性物質，典型係內源性可溶性物質。於一些態樣中，治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分，該部分係包含免疫壓制性物質，例如已知為免疫壓制性者之蛋白質片段。舉例而言，效應子分子結合部分係結合或包含一物質例如 CD39 分子或 CD73 分子，該分子係耗竭促成免疫效應子細胞發揮功能之組分例如 ATP 或 AMP。

**【0159】** 如本文中所用之術語，特異性靶向部分係指供體特異性靶向部分或組織特異性靶向部分。

**【0160】** 如本文中所用之術語，受驗者係指哺乳動物受驗者例如人類受驗者。於一些態樣中，該受驗者係非人哺乳動物，例如馬、狗、貓、牛、山羊或豬。

**【0161】** 如本文中所用，靶標配位子結合分子係指多肽，係具有靶標配位子之來自天然出現之相對配位子的充足序列，該多肽可以令其用作特

異性靶向部分之充足特異性結合靶標組織(例如，供體組織或受驗者靶標組織)之靶標配位子。於一些態樣中，其係以該天然出現之相對配位子親和性之至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或 95% 結合至靶標組織或細胞。於一些態樣中，其係與靶標配位子之天然出現之相對配位子具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%的序列同一性或實質之序列同一性。

**【0162】** 如本文中所用之術語，靶標位點係指含有藉由靶向部分結合之實體例如表位的位點。於一些態樣中，該靶標位點係建立免疫赦免之處的位點。

**【0163】** 如本文中所用之術語，組織特異性靶向部分係指部分例如抗體分子，其作為治療性分子之組分，係將該治療性分子優先定位至靶標組織而不是受驗者之其它組織。作為治療性化合物之組分，該組織特異性靶向部分係向靶標組織，例如正在經歷自體免疫攻擊或處於其風險之器官或組織，提供位點特異性免疫赦免。於一些態樣中，組織特異性靶向部分係結合至產物例如多肽產物，該產物於靶標組織外部係不存在或以足夠低之水準存在，在治療性濃度之治療性分子的情況下，係不存在或實質上不存在不可接受水準的免疫壓制。於一些態樣中，組織特異性靶向部分係結合至表位，該表位在該靶標位點之外係不存在或實質上不存在。

**【0164】** 於一些態樣中，作為治療性化合物之組分，組織特異性靶向部分係優先結合至靶標組織或靶標組織抗原，例如，其對於靶標組織或抗原之結合親和性比其對於存在於該靶標組織外部之非靶標組織或抗原之親和性，例如至少較大 2、4、5、10、50、100、500、1,000、5,000、或 10,000

倍。該組織特異性部分作為其組分之治療性化合物的親和性，可於細胞懸浮液中量測，例如，將對於具有該靶標抗原之懸浮細胞的親和性與對於不具有該靶標抗原之懸浮細胞的親和性相比較。於一些態樣中，對於該帶有靶標抗原之細胞的結合親和性係低於 10 nM。

**【0165】** 於一些態樣中，對於該帶有靶標抗原之細胞的結合親和性係低於 100 pM、50 pM、或 10 nM。於一些態樣中，當該組織特異性靶向部分與免疫下調效應子偶聯時，對於靶標抗原之特異性係足夠：i) 靶標組織的免疫攻擊，例如，如藉由臨床設定中之組織學炎症應答、浸潤性 T 效應子細胞、或器官功能量測者，例如，肌苷酸對於腎臟之免疫攻擊，係得以實質性降低，例如，如可見於相較與在其它類似移植物但缺乏該組織特異性靶向部分與免疫下調效應子之偶聯時；及/或 ii) 該接納者之靶標組織之外或遠離的免疫功能該係得以實質性保留。

**【0166】** 於一些態樣中，係觀察到下列之一者或多者：之治療性化合物之治療性水準，外周血淋巴細胞計數未受到實質性影響，例如，T 細胞之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內，B 細胞之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內，及/或粒細胞(PMN)之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內，或單核細胞之水準係處於正常之 25%、50%、75%、85%、90%、或 95% 以內；在之治療性化合物的治療性水準，PBMC (外周血單核細胞)之對抗非疾病相關抗原的離體增殖功能係實質上正常或處於正常之 70%、80%、或 90% 以內；在治療性化合物的治療性水準，與免疫壓制相關聯之機會性感染及癌症的發病率或風險並未比正常情況實質性增加；或者，在

治療性化合物的治療性水準，與免疫壓制相關聯之機會性感染及癌症的發病率或風險係實質上低於使用照護標準或非靶向免疫壓制時可見者。於一些態樣中，該組織特異性靶向部分係包含抗體分子。於一些態樣中，該供體特異性靶向部分係包含抗體分子、靶標特異性結合多肽、或靶標配位子結合分子。於一些態樣中，該組織特異性靶向部分係結合產物或產物之位點，該產物係唯一地或實質上唯一地存在或表現於靶標組織上。

### **ICIM 結合/調控部分：結合抑制性受體之效應子結合/調控部分**

**【0167】** 本文所揭示之方法及化合物係提供具有包含 ICIM 結合/調控部分之效應子結合/調控部分的治療性化合物，其係直接結合並活化免疫細胞表面之抑制性受體以例如降低或消除或實質上消除該免疫細胞介導免疫攻擊的能力。該 ICIM 結合/調控部分偶聯至靶向實體，係促成對免疫細胞應答之位點特異性或局部下調，例如，實質上限定為具有靶向部分結合位點之定位。因此，正常之全身性免疫功能得以實質上保留。於一些態樣中，ICIM 結合/調控部分係包含抑制性免疫檢查點分子相對配位子分子，例如，天然配位子，或該抑制性免疫檢查點分子之天然配位子(例如，PD-L1 或 HLA-G)的片段。於一些態樣中，ICIM 結合/調控部分係包含功能性抗體分子，例如，包含 scFv 結合域之功能性抗體分子，其係與抑制性免疫檢查點分子接合。

**【0168】** 於一些態樣中，包含例如功能性抗體分子或抑制性免疫檢查點分子配位子分子的 ICIM 結合/調控部分，係結合該抑制性受體但不阻止該抑制性受體之天然配位子結合至該抑制性受體。於多個態樣中，係使用一種型式，其中靶向部分係偶聯例如融合至包含例如 scFv 域之 ICIM 結合

/調控部分，並且被構造成當在溶液中(例如，在血液或淋巴中)(並且假定為單體型式)結合抑制性受體時，該治療性分子係 i) 無法促效或實質上無法促效(例如，以比使用完全促效分子時可見者少於至少 30%、20%、15%、10%、或 5%的水準促效)該免疫細胞之該抑制性受體；及/或 ii) 無法拮抗或實質上無法拮抗(例如，以比使用完全拮抗子時可見者少於至少 30%、20%、15%、10%、或 5%的水準拮抗)該免疫細胞之該抑制性受體。可在不表現該靶標之基於體外細胞的檢定中評估備選分子之藉由其增加或減少免疫應答之能力而促效或不促效的能力，例如，使用基於 MLR (混合淋巴細胞反應)之檢定。

**【0169】** 於一些態樣中，備選 ICIM 結合/調控部分可降低、完全地或實質上消除全身性免疫抑制及全身性免疫活化。於一些態樣中，該治療性化合物之靶向域當結合至靶標時，該靶向域可用來將該治療性化合物群聚或多聚化在希望免疫保護之組織的表面。於一些態樣中，該 ICIM 結合/調控部分，例如，包含 scFv 域之 ICIM 結合/調控部分，係需要群聚或多聚狀態以能夠將促效及免疫壓制訊號或實質性水準之此訊號遞送至局部免疫細胞。這一類型之治療劑可例如提供局部免疫壓制，同時使全身性免疫系統不受干擾或實質上不受干擾。換言之，該免疫壓制被定位至需要該壓制之處而不是全身，並且不被定位至特定區域或組織類型。

**【0170】** 於一些態樣中，當結合至靶標例如靶標器官、組織或細胞類型時，該治療性化合物係包覆該靶標例如靶標器官、組織或細胞類型。當循環淋巴細胞嘗試接合並摧毀該靶標時，這一治療劑將僅於或在更大程度於治療性化合物蓄積之位點處提供「脫離」訊號。

【0171】 例如，可藉由 ELISA (一種基於細胞之檢定)或表面電漿子共振評估備選治療性化合物之結合例如特異性結合其靶標之能力。這一特性通常應予以最大化，因為其係介導該免疫赦免之位點特異性及定位屬性。例如，可藉由基於細胞之活性檢定評估備選治療性化合物之當結合至靶標時下調免疫細胞的能力。這一特性通常應予以最大化，因為其係介導該免疫赦免之位點特異性及定位屬性。例如，可藉由基於細胞之活性檢定來評估由單體(或非結合)形式之備選治療性化合物所致的下調水準。這一特性通常應予以最小化，因為其係介導免疫系統之全身性下調。例如，可藉由基於細胞之活性檢定來評估由單體(或非結合)形式之備選治療性化合物所致的對細胞表面抑制性分子例如抑制性免疫檢查點分子之拮抗作用水準。這一特性通常應予以最小化，因為其係介導免疫系統之不希望的全身性活化。通常，該等特性應予以選擇及平衡，以產生足夠穩健之位點特異性免疫赦免而無不可接受水準的抑制性免疫檢查點分子之非位點特異性促效或拮抗。

#### **例示性抑制性免疫檢查點分子**

【0172】 例示性抑制性分子(例如，抑制性免疫檢查點分子) (與其相對配位子一起)可見於表 1 中。本表係列述例示性 ICIM 結合部分可結合的分子。

表 1：細胞表面抑制性分子，例如，抑制性免疫檢查點分子(欄 A)、相對配位子(欄 B)及所影響之細胞類型(欄 C)。

A	B	C
PD-1	PD-L1、PD-L2	T 細胞、B 細胞
鹼性磷酸酶		
B7-H3	未知	T 細胞
B7-H4	神經纖毛蛋白 1、神經纖毛蛋白 2、神經叢蛋白 4A	T 細胞
BTLA	HVEM	T 細胞、B 細胞
CTLA-4	CD80、CD86	T 細胞
IDO1	色胺酸	淋巴細胞
TDO2	色胺酸	淋巴細胞
KIR2DL1、 KIR2DL2/3、 KIR3DL1、 KIR3DL2	I 類 HLA MHC	NK 細胞
LAG3	II 類 HLA MHC	T 細胞
TIM-3	半乳糖凝集素-9	T 細胞
VISTA	未知	T 細胞、骨髓細胞
TIGIT	CD155	T 細胞
KIR2DL4	HLA-G	NK 細胞
LILRB1	HLA-G	T 細胞、NK 細胞、B 細胞、 單核細胞、樹突細胞
LILRB2	HLA-G	單核細胞、樹突細胞、嗜中 性球、一些腫瘤細胞
NKG2A	I 類非經典 MHC 醣蛋白	T 細胞、NK 細胞
FCRL1-6	FCRL1 - 2 未知 FCRL4 = IgA FCRL5 = IgG FCRL6 = II 類 MHC	B 細胞
	嗜乳脂蛋白，例如 BTN1A1、 BTN2A2、BTNL2、BTNL1、 BTNL8	免疫細胞之調整



### PD-L1/PD-1 路徑

【0173】 程式性細胞死亡蛋白 1 (一般指為 PD-1)係屬於免疫球蛋白超家族的細胞表面受體。PD-1 係表現於 T 細胞及包括但不限於 B 細胞、骨髓細胞、樹突細胞、單核細胞、T 調節細胞、iNK T 細胞的其它細胞類型上。PD-1 係結合兩個配位子 PD-L1 及 PD-L2，並且係抑制性免疫檢查點分子。在攜帶抗原之 MCH 與 T 細胞之 T 細胞受體接合的情境中，與同源配位子 PD-L1 或 PD-L2 之接合係最小化或阻止 T 細胞之活化及功能。PD-1 之抑制效果可包括促成淋巴結之抗原特異性 T 細胞的凋亡(程式性細胞死亡)以及減少調節性 T 細胞(抑制性 T 細胞)的凋亡。

【0174】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分，該部分係促效 PD-1 抑制。ICIM 結合/調控部分可包括抑制性分子相對配位子分子，其係包含例如 PD-1 之配位子的片段(例如，PD-L1 或 PD-L2 的片段)；或另一部分，例如，功能性抗體分子，其係包含結合 PD-1 之 scFv 域。

【0175】 於一些態樣中，治療性化合物係包含靶向部分，其係優先結合在該受驗者係不存在或以實質上較低之水準存在的供體抗原，例如來自表 2 之供體抗原，並且被定位至受驗者的供體移植物組織。於一些態樣中，其不結合或基本上不結合其它組織。於一些態樣中，治療性化合物可包括靶向部分，該靶向部分對於 HLA-A2 係特異性並且特異性地結合供體異種移植物組織但不結合或實質上不結合宿主組織。於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分例如抑制性分子相對配位子分子，其係包含例如 PD-1 之配位子的片段(例如，PD-L1 或 PD-L2 的片段)；或另一

部分，例如，功能性抗體分子，其係包含結合 PD-1 之 scFv 域，使得該治療性化合物例如當結合至靶標時係活化 PD-1。該治療性化合物係以異種移植植物為靶標，並且向該異種移植植物提供局部免疫赦免。

**【0176】** 於一些態樣中，治療性化合物係包含優先結合至表 3 中之抗原的靶向部分，並且被定位至受驗者例如患有自體免疫性疾患例如表 3 之自體免疫性疾患的受驗者之靶標處。於一些態樣中，其不結合或不實質上結合其它組織。於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分例如抑制性分子相對配位分子，其係包含例如 PD-1 之配位子的片段(例如，PD-L1 或 PD-L2 的片段)；或另一部分，例如，功能性抗體分子，其係包含結合 PD-1 之 scFv 域，使得該治療性化合物例如當結合至靶標時係活化 PD-1。該治療性化合物係以遭受自體免疫攻擊的組織為靶標，並且向該組織提供局部免疫赦免。

**【0177】** PD-L1 及 PDL2，或自其衍生之多肽，可提供備選的 ICIM 結合部分。惟，以單體形式存在例如當治療性化合物係於血液或淋巴中循環時，這一分子可具有非所欲之拮抗 PD-L1/PD-1 途徑的效果，並且可僅在被群聚或多聚化於靶標例如靶標器官之表面時方促效該 PD-1 途徑。於一些態樣中，治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分，該部分係包含功能性抗體分子例如 scFv 域，該治療性化合物為可溶性形式時對於該 PD-1 途徑係惰性或實質上惰性，但當其(藉由靶向部分)多聚於組織表面時係促效並驅動抑制性訊號。

### **HLA-G : KIR2DL4/LILRB1/LILRB2 路徑**

【0178】 KIR2DL4、LILRB1 及 LILRB2 係見於 T 細胞、NK 細胞、及骨髓細胞之抑制性分子。HLA-G 係每一者之相對配位子。

【0179】 KIR2DL4 亦稱為 CD158D、G9P、KIR-103AS、KIR103、KIR103AS、KIR、KIR-2DL4、類殺手細胞免疫球蛋白受體、以及二 Ig 域及長胞質尾 4。LILRB1 亦稱為 LILRB1、CD85J、ILT-2、ILT2、LIR-1、LIR1、MIR-7、MIR7、PIR-B、PIRB、類白血球免疫球蛋白受體 B1。LILRB2 係稱為 CD85D、ILT-4、LIR-2、LIR2、MIR-10、MIR10 及 ILT4。

【0180】 包含 HLA-G 分子之治療性化合物可用以提供抑制性訊號至包含 KIR2DL4、LILRB1 及 LILRB2 中任一者之免疫細胞，例如，使用多聚化之包含 HLA-G 分子的治療性化合物分子，並因此提供位點特異性免疫赦免，

【0181】 包含促效性抗-KIR2DL4、抗-LILRB1、或抗-LILRB2 抗體分子之治療性化合物可用以提供抑制性訊號至包含 KIR2DL4、LILRB1 及 LILRB2 中任一者之免疫細胞。

【0182】 僅當 HLA-G 多聚化時，例如當表現於細胞表面時或當連接至微珠表面時，其方遞送抑制性訊號。於多個態樣中，係提供包含 HLA-G 分子之治療性化合物，該治療性化合物於溶液中並不多聚化(或並不多聚化至足以導致顯著水準之抑制性分子促效作用)。使用最小化溶液中之多聚作用的 HLA-G 分子，將最小化免疫細胞的全身性促效作用及不希望之免疫壓制。

【0183】 儘管不欲受縛於理論，咸信，除非多聚化，否則 HLA-G 係非有效於下調效果，於多聚化中，透過該靶向部分將該治療性化合物結合

至靶標係令該 ICIM 結合實體多聚化，並且該已多聚化之 ICIM 結合實體係結合並群聚抑制性分子於免疫細胞表面，從而介導下調該免疫細胞之負訊號。因此，正在嘗試破壞靶標組織之浸潤性免疫細胞，包括抗原呈遞細胞及其它骨髓細胞、NK 細胞及 T 細胞，係得以下調。

【0184】 儘管當以單體形式存在時之 HLA-G 分子最小化拮抗作用係所欲者，但 LILRB1 及 LILRB2 之冗餘將使其對全身之影響最小，即便具有一些單體性拮抗作用。

【0185】 於一些態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分，該部分係包含 HLA-G 分子，例如無 B2M 之同工型(例如，HLA-G5)，參見，Carosella et al., *Advances in Immunology*, 2015, 127:33。於無 B2M 之型式，HLA-G 係優先結合 LILRB2。

【0186】 適用於構造 HLA-G 分子之序列係包括 GenBank P17693.1  
 RecName : Full=I 類 HLA 組織相容性抗原， $\alpha$  鏈 G ; AltName : Full=HLA G 抗原 ; AltName : Full=I 類 MHC 抗原 G ; 標籤 : 前驅體，或

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPFI  
 AMGYVDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTK  
 AHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGY  
 EQYAYDGKDYLAALNEDLRSWTAADTAAQISKRRKCEAANVAEQRRAY  
 LEGTCVEWLHRYLENGKEMLRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWA  
 LGFYPAEIIITWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTGTFQKWA AVVVPSG  
 EEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVAGLVVLA AVVTG  
 AAVA AVLWRKKSSD (SEQ ID NO : 5)。可藉由類似於《用於移植中治療

用途的合成性 HLA-G 蛋白質》(「 Synthetic HLA-G proteins for therapeutic use in transplantation,」 LeMaoult et al., 2013 The FASEB Journal 27 : 3643)中揭示之彼等的方法測試備選 HLA-G 分子用於本發明方法及化合物中的適用性。

**【0187】** 於一些態樣中，治療性化合物係包含靶向部分，其係優先結合在該受驗者係不存在或以實質上較低之水準存在的供體抗原例如來自表 2 之供體抗原，並且被定位至受驗者的供體移植物組織。於一些態樣中，其不結合或不實質上結合其它組織。於一些態樣中，治療性化合物可包括靶向部分，該靶向部分係對於 HLA-A2 為特異性並且特異性地結合供體異種移植物但不結合宿主組織，並且該靶向部分係與 ICIM 結合/調控部分組合，該 ICIM 結合/調控部分係包含結合 KIR2DL4、LILRB1 或 LILRB2 之 HLA-G 分子，使得該治療性化合物例如當結合至靶標時係活化 KIR2DL4、LILRB1 或 LILRB2。該治療性化合物係以異種移植物為靶標，並且向該異種移植物提供局部免疫赦免。

**【0188】** 於一些態樣中，治療性化合物係包含優先結合至組織特異性抗原例如來自表 3 之抗原的靶向部分，並且被定位至受驗者，例如患有自體免疫性疾患例如來自表 3 之自體免疫性疾患的受驗者之靶標位點。於一些態樣中，其不結合或不實質上結合其它組織。於多個態樣中，該治療性化合物係包含 ICIM 結合/調控部分，該 ICIM 結合/調控部分係包含結合 KIR2DL4、LILRB1 或 LILRB2 的 HLA-G 分子，使得該治療性化合物例如當結合至靶標時係活化 KIR2DL4、LILRB1 或 LILRB2。該治療性化合物係以遭受自體免疫攻擊的組織為靶標，並且向該組織提供局部免疫赦免。

【0189】很可能工程化出一種安定且可溶之 HLA-G-B2M 融合蛋白，其亦可結合 LILRB1。舉例而言，HLA-G 之晶體結構係使用 HLA-G/B2M 單體測定(Clements et al. 2005 PNAS 102 : 3360)。

### FCRL 家族

【0190】FCRL1 至 6 通常係抑制 B 細胞活化或功能。此等類型 1 之跨膜醣蛋白係由 5 種類型之類免疫球蛋白域之不同組合構成，其中每一蛋白質係由 3 至 9 個域組成，並且全部 FCRL 蛋白質中無保守類型單獨域。通常，FCRL 表現係限定於淋巴細胞，並且主要表現於 B 淋巴細胞中。通常，FCRL 係發揮功能以壓抑 B 細胞活化。

【0191】ICIM 結合/調控部分可包含促效性抗-BCMA 抗體分子。於一些態樣中，該治療性化合物係包含抗-FCRL 抗體分子及抗-B 細胞受體(BCR)抗體分子。儘管不欲受縛於理論，咸信，包含兩種特異性之抗體分子的治療性化合物將會把 FCRL 帶至緊鄰 BCR 並且抑制 BCR 訊號傳導。

### 嗜乳脂蛋白及類嗜乳脂蛋白分子

【0192】效應子結合/調控部分可包含嗜乳脂蛋白之促效劑或拮抗劑。於一些態樣中，效應子結合/調控部分係包含促效性或功能性 BTN1A1 分子、BTN2A2 分子、BTNL2 分子、或 BTNL1 分子。

【0193】如本文中所用之術語，功能性 BTNX<sub>i</sub> 分子(其中 X<sub>i</sub>=1A1、2A2、L2 或 L1)係指具有足夠 BTNX<sub>i</sub> 序列之多肽，作為治療性化合物之一部分，其係抑制 T 細胞。於一些態樣中，BTNX<sub>i</sub> 分子係與天然出現之嗜乳脂蛋白或類嗜乳脂蛋白分子具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%的序列同一性或實質之序列同一性。

【0194】 於一些態樣中，效應子結合/調控部分係包含拮抗性 BTNL8 分子。

【0195】 如本文中所用之術語，拮抗性 BTNL8 分子係指具有足夠 BTNL8 序列之多肽，作為治療性化合物之一部分，其係抑制藉由靜息 T 細胞之細胞因子的活化、增殖或分泌。於一些態樣中，BTNL8 分子係與天然出現之嗜乳脂蛋白具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100% 的序列同一性或實質上之序列同一性。

### **IIC 結合/調控部分：召集免疫壓制性 T 細胞之效應子結合/調控部分**

【0196】 於一些態樣中，治療性化合物係包含效應子結合/調控部分例如 IIC 結合/調控部分，其係結合、活化或保持位於藉由該靶向部分介導之位點處的免疫壓制性細胞例如免疫壓制性 T 細胞，提供位點特異性免疫赦免。該 IIC 結合/調控部分，例如包含具有例如 scFv 結合域之抗體分子的 IIC 結合/調控部分，係結合免疫壓制性細胞類型例如 Treg 例如 Foxp3+CD25+ Treg。器官、組織或特異性細胞類型耐受度係與該靶標器官附近以及浸潤該靶標器官之 Treg 的壓倒性增加相關聯；於多個態樣中，本文所揭示之方法及化合物係系統性地重建並模擬這一生理學狀態。當 Treg 蓄積時，係創建用來保護感興趣之器官免受免疫系統作用之免疫壓制微環境。

### **作為 TREG 及 TGFB 靶向分子之 GARP 結合劑**

【0197】 GARP 係用於表現在活化之 Treg 表面之潛在 TGF- $\beta$  的膜蛋白受體(Tran et al. 2009 PNAS 106 : 13445 以及 Wang et al. 2009 PNAS 106 : 13439)。於一些態樣中，治療性化合物係包含 IIC 結合實體及靶向部

分，該實體係結合可溶性 GARP 及 GARP 表現細胞之一者或兩者諸如活化之人 Treg，該靶向部分係令該治療性化合物靶向感興趣之靶標組織。包含 GARP 結合劑之 IIC 結合/調控部分係包括，例如，包含抗-GARP 抗體分子例如抗-GARP scFv 域的 IIC 結合/調控部分。儘管不欲受縛於理論，咸信，包含 GARP 結合劑之治療性化合物係影響 GARP 表現 Treg 於該治療性化合物之靶向部分所靶向之位點例如移植物或器官損傷位點處的蓄積。又，儘管不欲受縛於理論，咸信，包含 GARP 結合劑之治療性化合物亦可影響可溶性 GARP 於器官損傷位點處的蓄積，其將用來以局部方式結合並活化 TGFB1——一種免疫壓制性細胞因子(Fridrich et al. 2016 PLoS One 11 : e0153290; doi : 10.1371/journal.pone.0153290 及 Hahn et al. 2013 Blood 15 : 1182)。因此，包含 GARP 結合劑之效應子結合/調控部分可用作 IIC 結合/調控部分或 SM 結合/調控部分。

#### **作為 TREG 靶向及 T 效應子細胞靜默分子之 CTLA4**

**【0198】** 於一些態樣中，效應子結合/調控部分係例如包含抗體分子例如 scFv 域，其係結合表現於 Treg 表面的 CTLA4。該治療性分子係於靶標位點處蓄積或保持 CTLA4+ Treg，結果為局部免疫壓制。

**【0199】** 儘管更多地表現於 Treg，但 CTLA4 亦表現於活化之 T 細胞。包含效應子結合/調控部分例如抗-CTLA4 抗體或功能性抗-CTLA4 抗體之治療性化合物可下調表現 CTLA4 之 T 細胞。因此，與包含結合 CTLA4 之效應子結合/調控部分的治療性化合物中，該效應子部分亦可用作 ICIM 結合/調控部分。



【0200】於一些態樣中，當以單體型式存在時，該抗-CTLA4 結合劑既不拮抗也不促效，並且在結合至該靶標而群聚或多聚時僅促效。

【0201】儘管不欲受縛於理論，咸信，該治療性化合物經由該靶向部分結合至該靶標係影響治療性化合物之多聚化作用。在記憶性及活化之 T 細胞的情況下，藉由該治療性化合物之效應子結合/調控部分結合的 CTLA4 係群聚，並且藉由記憶性及活化之 T 細胞表現之 CTLA4 的接合而產生抑制性訊號。

【0202】於一些態樣中，當以單體型式存在時，該抗-CTLA4 結合劑既不拮抗也不促效，並且當在結合至該靶標而群聚或多聚時僅促效。

#### **IL-2 突變蛋白質分子：活化 TREG 之 IL2 受體結合劑**

【0203】優先擴張或刺激 Treg 細胞(優先於細胞毒 T 細胞)之 IL-2 突變蛋白質分子可用作 IIC 結合/調控部分。

【0204】於一些態樣中，IIC 結合/調控部分係包含 IL-2 突變蛋白質分子。如本文中所用，術語「IL-2 突變蛋白質分子」或「IL-2 突變蛋白質」係指優先活化 Treg 細胞之 IL-2 變體。於一些態樣中，單獨地或作為治療性化合物之組分，IL-2 突變蛋白質分子係活化 Treg，比細胞毒 T 細胞至少多 2、5、10 或 100 倍。用於評估 Treg 細胞之優先活化的適當檢定可見於美國專利第 9,580,486 號中例如實施例 2 及 3，或見於 WO2016014428 中例如實施例 3、4 及 5，其各自係藉由引用而以其整體併入。成熟 IL-2 序列係

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMP  
KKATELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE

LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (成熟 IL-2 序列)  
(SEQ ID NO : 6)

不成熟 IL-2 序列可藉由下列表示：

MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
NNYKNPKLTRMLTFKIFYMPKKATELKHLQCLEEBELKPLEEVLNLAQS  
KNFHLRPRDLISNINVIVLELELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF  
CQSIISTLT (SEQ ID NO : 15)。

【0205】 於一些態樣中，IIC 結合/調控部分係包含 IL-2 突變蛋白質或其活性片段，其係偶聯至例如融合至另一多肽例如延長體內半衰期之多肽，例如免疫球蛋白恆定區，或其多聚體或二聚體。

【0206】 IL-2 突變蛋白質分子可藉由突變 IL-2 之一個或多個殘基而製備。IL-2 突變蛋白質之非限制性實例可見於 WO2016/164937、US9580486、US7105653、US9616105、US 9428567、US2017/0051029、US2014/0286898A1、WO2014153111A2、WO2010/085495、WO2016014428A2、WO2016025385A1 及 US20060269515，其各自係藉由引用而以其整體併入。

【0207】 於一些態樣中，係刪除位於該序列位置 1 之丙胺酸。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含位於成熟 IL-2 序列之位置 125 用以取代半胱胺酸的絲胺酸。IL-2 突變蛋白質分子之突變及取代的其它組合係揭示於 US20060269515 中，其係藉由引用而以其整體併入。於一些態樣中，位置 125 之半胱胺酸亦以纈胺酸或丙胺酸取代。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含 V91K 取代。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質

分子係包含 N88D 取代。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含 N88R 取代。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含 H16E、D84K、V91N、N88D、V91K 或 V91R 或其任意組合之取代。於一些態樣中，此等 IL-2 突變蛋白質分子亦包含位置 125 處之取代，如本文所揭示者。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含選自由下列所組成之群組的一個或多個取代：T3N、T3A、L12G、L12K、L12Q、L12S、Q13G、E15A、E15G、E15S、H16A、H16D、H16G、H16K、H16M、H16N、H16R、H16S、H16T、H16V、H16Y、L19A、L19D、L19E、L19G、L19N、L19R、L19S、L19T、L19V、D20A、D20E、D20H、D20I、D20Y、D20F、D20G、D20T、D20W、M23R、R81A、R81G、R81S、R81T、D84A、D84E、D84G、D84I、D84M、D84Q、D84R、D84S、D84T、S87R、N88A、N88D、N88E、N88I、N88F、N88G、N88M、N88R、N88S、N88V、N88W、V91D、V91E、V91G、V91S、I92K、I92R、E95G 及 Q126。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子之胺基酸序列係與成熟 IL-2 序列中詳述之胺基酸序列不同於具有 C125A 或 C125S 取代並且具有選自由下列之一個或多個取代：T3N、T3A、L12G、L12K、L12Q、L12S、Q13G、E15A、E15G、E15S、H16A、H16D、H16G、H16K、H16M、H16N、H16R、H16S、H16T、H16V、H16Y、L19A、L19D、L19E、L19G、L19N、L19R、L19S、L19T、L19V、D20A、D20E、D20F、D20G、D20T、D20W、M23R、R81A、R81G、R81S、R81T、D84A、D84E、D84G、D84I、D84M、D84Q、D84R、D84S、D84T、S87R、N88A、N88D、N88E、N88F、N88I、N88G、N88M、N88R、N88S、N88V、N88W、V91D、V91E、V91G、V91S、I92K、I92R、E95G、Q126I、Q126L 及 Q126F。

於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係與成熟 IL-2 序列中詳述之胺基酸序列不同於具有 C125A 或 C125S 取代並且具有選自下列之一個或多個取代：D20H、D20I、D20Y、D20E、D20G、D20W、D84A、D84S、H16D、H16G、H16K、H16R、H16T、H16V、I92K、I92R、L12K、L19D、L19N、L19T、N88D、N88R、N88S、V91D、V91G、V91K 及 V91S。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 N88R 及/或 D20H 突變。

【0208】於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係於多肽序列中包含突變，該突變係位於選自由胺基酸 30、胺基酸 31、胺基酸 35、胺基酸 69、及胺基酸 74 所組成之群組的位置處。於一些態樣中，位置 30 之突變係 N30S。於一些態樣中，位置 31 之突變係 Y31H。於一些態樣中，位置 35 之突變係 K35R。於一些態樣中，位置 69 之突變係 V69A。於一些態樣中，位置 74 之突變係 Q74P。於一些態樣中，該突變係包含 V69A 突變；Q74P 突變；N88D 或 N88R 突變；以及 L53I、L56I、L80I 或 L118I 突變之一者或多者。於一些態樣中，該突變係包含 V69A 突變；Q74P 突變；N88D 或 N88R 突變；以及選自由 L53I、L56I、L80I 及 L118I 突變所組成之群組的 L 至 I 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 V69A、Q74P、N88D 或 N88R 突變，以及 L53I 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 V69A、Q74P、N88D 或 N88R 突變，以及 L56I 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 V69A、Q74P、N88D 或 N88R 突變，以及 L80I 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 V69A、Q74P、N88D 或 N88R 突變，以及 L118I 突變。如本文中所提供，該突變蛋白質亦可包含 C125A 或 C125S 突變。

【0209】於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 T3A 突變。本文所提供之全長度 IL-2 突變蛋白質可不使用 T3A 或本文所提供之其它突變例示性說明，但可以如本文例示性說明之任何其它突變的情況一樣，此類突變可加入本文所提供之突變蛋白質中。據此，於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 T3N 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 T3A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L12G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L12K 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L12Q 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L12S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 Q13G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 E15A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 E15G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 E15S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16D 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16K 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16M 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16N 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16R 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16T 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16V 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 H16Y 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19D 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19E 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19N 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19R 突變。

於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19T 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 L19V 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20E 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20H 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20I 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20Y 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20F 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20T 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D20W 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 M23R 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 R81A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 R81G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 R81S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 R81T 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84E 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84I 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84M 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84Q 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84R 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 D84T 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 S87R 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88A 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88D 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88E 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88I 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88F 突變。於一些態

樣中，該突變蛋白質係包含 N88G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88M 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88R 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88V 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 N88W 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 V91D 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 V91E 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 V91G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 V91S 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 I92K 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 I92R 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 E95G 突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 Q126 突變。

【0210】 儘管突變係以列述形式例示性說明，但此係僅為便利起見，該等突變蛋白質可具有本文中提供之取代中的一者或多者。

【0211】 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含選自由下列所組成之群組的取代：N88R、N88I、N88G、D20H、D109C、Q126L、Q126F、D84G 或 D84I，相對上文提供之成熟人 IL-2 序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係包含 D109C 之取代以及 N88R 取代及 C125S 取代之一者或兩者。於一些態樣中，位於 IL-2 突變蛋白質分子位置 109 之半胱胺酸係鏈結至聚乙二醇部分，其中該聚乙二醇部分係具有界於 5 kDa 與 40 kDa 之間的分子量。

【0212】 於一些態樣中，本文中所揭示之任意取代係與位置 125 之取代組合。該取代可係 C125S、C125A 或 C125V 取代。

【0213】除了本文中所揭示之取代或突變之外，於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係具有位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 73、76、100 或 138 中一處或多處或者位於對應於 SEQ ID NO：6 之位置 53、56、80 或 118 中一處或多處的取代/突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：15 之下述位置的突變：73 及 76；73 及 100；73 及 138；76 及 100；76 及 138；100 及 138；73、76 及 100；73、76 及 138；73、100 及 138；76、100 及 138；或 73、76、100 及 138 之每一處。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：6 之下述位置的突變：53 及 56；53 及 80；53 及 118；56 及 80；56 及 118；80 及 118；53、56 及 80；53、56 及 118；53、80 及 118；56、80 及 118；或 53、56、80 及 118 之每一處。由於該 IL-2 可融合或繫結至其它蛋白質，如本文中所用，對應於參照 SEQ ID NO：6 或 15 之術語係指該等序列將如何使用對準軟體之預設設定對準，諸如可使用 NCBI 網站。於一些態樣中，該突變係白胺酸至異白胺酸。因此，該 IL-2 突變蛋白質可包含位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 73、76、100 或 138 處或位於對應於 SEQ ID NO：6 之位置 53、56、80 或 118 中一處或多處的一個或多個異白胺酸。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：6 之 L53 處的突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：6 之 L56 處的突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：6 之 L80 處的突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：6 之 L118 處的突變。於一些態樣中，該突變係白胺酸至異白胺酸。於一些態樣中，該突變蛋白質亦包含位於對應於 SEQ ID NO：6 之



此等突變蛋白質中位置 69、74、88、125 或其任意組合處的突變。於一些態樣中，該突變係 V69A 突變。於一些態樣中，該突變係 Q74P 突變。於一些態樣中，該突變係 N88D 或 N88R 突變。於一些態樣中，該突變係 C125A 或 C125S 突變。

【0214】於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 49、51、55、57、68、89、91、94、108 及 145 中一處或多處或對應於 SEQ ID NO：6 之位置 29、31、35、37、48、69、71、74、88 及 125 中一處或多處的突變。該等取代可單獨使用或彼此組合。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含位置 49、51、55、57、68、89、91、94、108 及 145 中之 2、3、4、5、6、7、8、9 或者每一處之取代。此類組合之非限制性實例係包括但不限於，位於下述位置之突變：49、51、55、57、68、89、91、94、108 及 145；49、51、55、57、68、89、91、94 及 108；49、51、55、57、68、89、91 及 94；49、51、55、57、68、89 及 91；49、51、55、57、68 及 89；49、51、55、57 及 68；49、51、55 及 57；49、51 及 55；49 及 51；51、55、57、68、89、91、94、108 及 145；51、55、57、68、89、91、94 及 108；51、55、57、68、89、91 及 94；51、55、57、68、89 及 91；51、55、57、68 及 89；55、57 及 68；55 及 57；55、57、68、89、91、94、108 及 145；55、57、68、89、91、94 及 108；55、57、68、89、91 及 94；55、57、68、89 及 91；55、57、68 及 89；55、57 及 68；55 及 57；57、68、89、91、94、108 及 145；57、68、89、91、94 及 108；57、68、89、91 及 94；57、68、89 及 91；57、68 及 89；57 及 68；68、89、91、94、108

及 145；68、89、91、94 及 108；68、89、91 及 94；68、89 及 91；68 及 89；89、91、94、108 及 145；89、91、94 及 108；89、91 及 94；89 及 91；91、94、108 及 145；91、94 及 108；91 及 94；或 94 及 108。每一突變可與彼此組合。相同取代可於 SEQ ID NO：6 中作成，但該編號將適宜地調整，如本揭露中所見者(SEQ ID NO：6 之編號比 SEQ ID NO：15 中相對應位置之編號小 20)。

**【0215】** 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含突變位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 35、36、42、104、115 或 146 中或位於 SEQ ID NO：6 之等效位置(例如，位置 15、16、22、84、95 或 126)中一處或多處。此等突變可與本文中所揭示之其它白胺酸至異白胺酸之突變或位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 73、76、100 或 138 處或位於對應於 SEQ ID NO：6 之位置 53、56、80 或 118 中一處或多處的突變組合。於一些態樣中，該突變係 E35Q、H36N、Q42E、D104N、E115Q 或 Q146E，或其任意組合。於一些態樣中，此等取代之一者或多者係野生型。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 35、36、42、104、115 或 146 中或位於 SEQ ID NO：6 之等效位置(例如，位置 15、16、22、84、95 及 126)中一處或多處的野生型殘基。

**【0216】** 位於此等位置之突變可與本文中所揭示之任何其它突變組合，包括但不限於，本文及上文所述的位於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 73、76、100 或 138 或位於對應於 SEQ ID NO：6 之位置 53、56、80 或 118 中一處或多處的取代。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：15 的 N49S 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係

包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 Y51S 或 Y51H 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 K55R 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 T57A 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 K68E 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 V89A 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 N91R 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 Q94P 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 N108D 或 N108R 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 15 的 C145A 或 C145S 突變。此等取代可單獨使用或彼此組合。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含此等取代中之每一者。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個此等突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含野生型殘基位於對應於 SEQ ID NO : 15 之位置 35、36、42、104、115 或 146 或位於 SEQ ID NO : 6 之等效位置(例如，位置 15、16、22、84、95 及 126)中一處或多處。

**【0217】** 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 6 的 N29S 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 6 的 Y31S 或 Y31H 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 6 的 K35R 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 6 的 T37A 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO : 6 的 K48E 突變。於一些態樣

中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：6 的 V69A 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：6 的 N71R 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：6 的 Q74P 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：6 的 N88D 或 N88R 突變。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：6 的 C125A 或 C125S 突變。此等取代可單獨使用或彼此組合。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個此等突變。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含此等取代中之每一者。於一些態樣中，該突變蛋白質係包含野生型殘基於對應於 SEQ ID NO：15 之位置 35、36、42、104、115 或 146 中或位於 SEQ ID NO：6 之等效位置(例如，位置 15、16、22、84、95 及 126)中一處或多處。

**【0218】** 對於本文所揭示之任意 IL-2 突變蛋白質，於一些態樣中，對應於 SEQ ID NO：15 之位置 35、36、42、104、115 或 146 或 SEQ ID NO：6 之等效位置(例如，位置 15、16、22、84、95 或 126)的一處或多處係野生型(例如，係如 SEQ ID NO：6 或 15 中所示)。於一些態樣中，對應於 SEQ ID NO：15 之位置 35、36、42、104、115 或 146 中或位於 SEQ ID NO：6 之等效位置(例如，位置 15、16、22、84、95 及 126)中 2、3、4、5、6 個位置或每一處係野生型。

**【0219】** 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含以下序列：

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
SNHKNPRLARMLTFK FYMPEKATEIKHLQCLEEELKPLEEALRLAPSK

NFHLRPRDLISDINVIVLELEKLGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS  
QSIISTLT (SEQ ID NO : 16)

於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含以下序列：

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATELKHIQCLEEELKPLEEALRLAPSK  
NFHLRPRDLISDINVIVLELEKLGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS  
QSIISTLT (SEQ ID NO : 17)

於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含以下序列：

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLAPS  
KNFHIRPRDLISDINVIVLELEKLGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS  
QSIISTLT (SEQ ID NO : 18)

於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含以下序列：

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLAPS  
KNFHRLRPRDLISDINVIVLELEKLGSETTFMCEYADETATIVEFINRWITFS  
QSIISTLT (SEQ ID NO : 19)

【0220】 於一些態樣中，本文所揭示之 IL-2 突變蛋白質序列係不包  
含 IL-2 前導序列。IL-2 前導序列可藉由 MYRMQLLSCIALSLALVTNS  
(SEQ ID NO : 20)之序列表示。因此，於一些態樣中，上文例示之序列亦  
可涵蓋不具有前導序列之肽。儘管 SEQ ID NO : 16 至 20 係僅例示僅突變  
於對應於 SEQ ID NO : 15 之位置 73、76、100 或 138 中一處或多處或於

對應於 SEQ ID NO：6 之位置 53、56、80 或 118 中一處或多處，但此等肽可包含於此等位置處之 1、2、3 或 4 個突變。於一些態樣中，於每一位置之取代係異白胺酸或其它類型之保守胺基酸取代。於一些態樣中，於所引述位置之白胺酸係獨立地以異白胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸或苯丙胺酸取代。

**【0221】** 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質分子係融合至 Fc 區或其它鏈結基區，如本文中所揭示。此類融合蛋白質之實例可見於 US9580486、US7105653、US9616105、US9428567、US2017/0051029、WO2016/164937、US2014/0286898A1、WO2014153111A2、WO2010/085495、WO2016014428A2、WO2016025385A1、US2017/0037102 及 US2006/0269515，其各自係藉由引用而以其整體併入。

**【0222】** 於一些態樣中，該 Fc 區係包含被稱之為 LALA 突變者。使用 Fc 區之 Kabat 編號，這一突變將會對應於 L247A、L248A 及 G250A。於一些態樣中，使用 Fc 區之 EU 編號，該 Fc 區係包含 L234A 突變、L235A 突變、及/或 G237A 突變。無論使用何種編號系統，於一些態樣中，該 Fc 部分可包含對應於此等殘基之突變。於一些態樣中，該 Fc 區係包含 N297G 突變或 N297A (kabat 編號)突變。Kabat 編號係基於全長度序列，但可用於基於熟識該技藝者用於 Fc 區之傳統對準的片段。

**【0223】** 於一些態樣中，該 Fc 區係包含下列序列：

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
NO : 21)

或

DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID  
NO : 28)

【0224】於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係鏈結至 Fc 區。鏈結基  
之非限制性實例係甘胺酸/絲胺酸鏈結基。舉例而言，甘胺酸/絲胺酸鏈結基  
可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22) 或  
GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30) 之序列。此僅係非限制性實例，  
並且該鏈結基可具有不同數量之 GGGGS (SEQ ID NO : 23) 或 GGGGA 重  
複 (SEQ ID NO : 29)。於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、  
7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO : 23) 或 GGGGA 重複 (SEQ ID NO :  
29)。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 10 個胺基酸。於一些態樣中，該  
鏈結基之長度係 5 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 15 個胺基  
酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 20 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈  
結基之長度係 25 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 30 個胺基

酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 35 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 至 50 個胺基酸。

【0225】 因此，該 IL-2/Fc 融合體可藉由式  $Z_{IL-2M}-L_{gs}-Z_{Fc}$  表示，其中  $Z_{IL-2M}$  係如本文所揭示之 IL-2 突變蛋白質， $L_{gs}$  係如本文所揭示之鏈結基序列(例如，甘胺酸/絲胺酸鏈結基)，並且  $Z_{Fc}$  係如本文所揭示或熟識該技藝者所知之 Fc 區。於一些態樣中，該式可係反向取向  $Z_{Fc}-L_{gs}-Z_{IL-2M}$ 。

【0226】 於一些態樣中，該 IL-2/Fc 融合體係包含以下序列：

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
 SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATEIKHLQCLEEELKPLEEALRLAPSK  
 NFHLRPRDLISDINVIVLELEKLGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS  
 QSIISTLTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSV  
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO : 24)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
 SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATELKHILQCLEEELKPLEEALRLAPSK  
 NFHLRPRDLISDINVIVLELEKLGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS  
 QSIISTLTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI



EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO : 25)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLAPS  
KNFHRLPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS  
QSIISTLTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO : 26)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI  
SNHKNPRLARMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLAPS  
KNFHRLPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFINRWITFS  
QSIISTLTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO : 27)。

【0227】 於一些態樣中，該 IL-2/Fc 融合體係包含選自下述表 3 之序

列：

表 3：IL-2/Fc 融合蛋白質胺基酸序列

序列識別符	序列
SEQ ID NO : 7	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISR INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTG GGGAGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO : 8	APTSSSTKKTQLQLEHLLHLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO : 9	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISR INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG

序列識別符	序列
SEQ ID NO : 10	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISR INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTG GGGSDKTHTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH NYHTQKSLSLSPG
SEQ ID NO : 11	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISR INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTG GGGSGGGGSDKTHTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM HEALHNYHTQKSLSLSPG
SEQ ID NO : 12	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISR INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTG GGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPG

序列識別符	序列
SEQ ID NO : 13	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISR INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO : 14	APTSSSTKKTQLQLEHLLLHLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTG GGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYPVVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNQQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【0228】於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含下表中提供之序列中的一者或多者，於一些態樣中，其係顯示與其它蛋白質或鏈結基融合之 IL-2 突變蛋白質。該表亦提供該 IL-2 可與之融合的 Fc 域或變體的多種序列：

SEQ ID NO :	簡單說明	胺基酸序列
31	具有 C125S 突變 之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
32	具有 C125S 及 T3A 突變之人 IL-2	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
33	具有 N88R 及 C125S 之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
34	具有 V69A、 Q74P 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
35	具有 V69A、 Q74P、N88D 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
36	具有 V69A、 Q74P、N88R 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
37	具有 N88D 及 C125S 之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

38	具有 L53I、 V69A、Q74P、 N88D 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFK FYMPKKATEIKHLQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
39	具有 L56I、 V69A、Q74P、 N88D 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFK FYMPKKATELKHQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
40	具有 V69A、 Q74P、L80I、 N88D 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFK FYMPKKATELKHQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHIRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
41	具有 V69A、 Q74P、N88D、 L118I 及 C125S 突變之人 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFK FYMPKKATELKHQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFINRWITFSQSIISTLT
21	具有 L234A、 L235A 及 G237A 突變之人 IgG1 Fc (N 端融 合體)	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
30	GGGGSGGGGS GGGGGS 鏈結基 (15 個胺基酸)	GGGGSGGGGS
22	GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS 鏈結基(20 個胺 基酸)	GGGGSGGGGS
23	GGGGGS 鏈結基 (5 個胺基酸)	GGGGGS

43	具有 N297G 突變之人 IgG1 Fc (截短)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
44	抗體重鏈 CH1-CH2-CH3 域(具有 L234A、L235A 及 G237A 之人 IgG1)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
45	抗體 κ 恆定域 (人)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	IL-2-G4Sx3-Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
47	IL-2 T3A-G4Sx3-Fc	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA

		<p>QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE  TATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS  DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTP  EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPG</p>
48	IL-2 N88R- G4Sx3-Fc	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLT  RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA  QSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADE  TATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS  DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTP  EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPG</p>
49	IL-2 V69A、 Q74P、G4Sx3- Fc	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLT  RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA  PSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET  ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS  DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTP  EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPG</p>



50	IL-2 N88D、 V69A、Q74P- G4Sx3-Fc	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT  RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA  PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET  ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS  DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP  EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPG</p>
51	IL-2 N88R V69A、Q74P- G4Sx3-Fc	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT  RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA  PSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADET  ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS  DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP  EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPG</p>
52	IL-2 N88D- G4Sx3-Fc	<p>APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT  RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA  QSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADE  TATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS  DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP  EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDS  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  YTQKSLSLSPG</p>

53	IL-2 L53I N88D V69A、Q74P、 C125S-G4Sx4- Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATEIKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
54	IL-2 L56I N88D V69A、Q74P、 C125S -G4Sx4- Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHILQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
55	IL-2 L80I N88D V69A、C125S Q74P-G4Sx4-Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHILQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHIRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG

56	IL-2 L118I N88D V69A、 Q74P、C125S- G4Sx4-Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKA TELKHLQC LEEELK PLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFINRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGGSGGGGSG GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG
57	IL-2 N88D V69A、Q74P- G4Sx4-Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKA TELKHLQC LEEELK PLEEALNLA PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGGSGGGGSG GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT PPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
58	Fc-G4S-IL-2 N88D V69A、 Q74P	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQC LEEELK PLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

59	IL-2 N88D V69A、Q74P、 C125S-G4Sx4- Fc，其中 X <sub>1</sub> 、 X <sub>2</sub> 、X <sub>3</sub> 及 X <sub>4</sub> 之 至少一者係 I 並 且剩餘者為 L 或 I。	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFK FYMPKKATEX <sub>1</sub> KHX <sub>2</sub> QCLEEELKPLEEALNL APSKNFHX <sub>3</sub> RPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFX <sub>4</sub> NRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGSGGG GGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
60	IL-2 N88D V69A、Q74P、 C125S，其中 X <sub>1</sub> 、X <sub>2</sub> 、X <sub>3</sub> 及 X <sub>4</sub> 之至少一者係 I 並且剩餘者為 L 或 I。	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFK FYMPKKATEX <sub>1</sub> KHX <sub>2</sub> QCLEEELKPLEEALNL APSKNFHX <sub>3</sub> RPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFX <sub>4</sub> NRWITFSQSIISTLT

【0229】 於一些態樣中，該表或通篇中顯示之序列係包含或不包含對應於位置 L53、L56、L80 及 L118 的一個或多個突變。於一些態樣中，表中或本申請通篇所顯示之序列係包含或不包含對應於位置 L59I、L63I、I24L、L94I、L96I 或 L132I 的一個或多個突變或於相同位置之其它取代。於一些態樣中，該突變係白胺酸至異白胺酸。於一些態樣中，該突變蛋白質不包含除所顯示者或本文所揭示者之外的另一突變。於一些態樣中，該肽係包含下列之序列：SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33、SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36、SEQ ID NO：37、SEQ ID NO：38、SEQ ID NO：39、SEQ ID NO：

40、SEQ ID NO：41、SEQ ID NO：43、SEQ ID NO：44、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：46、SEQ ID NO：47、SEQ ID NO：48、SEQ ID NO：49、SEQ ID NO：50、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：52、SEQ ID NO：53、SEQ ID NO：54、SEQ ID NO：55、或 SEQ ID NO：56、SEQ ID NO：57、SEQ ID NO：58、SEQ ID NO：59、或 SEQ ID NO：60。

【0230】於一些態樣中，該蛋白質係包含如本文中提供之 IL-2 突變蛋白質。於一些態樣中，係提供包含 SEQ ID NO：59 或 SEQ ID NO：60 之多肽，其中 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 之至少一者係 I 並且剩餘者係 L 或 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>3</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub> 及 X<sub>2</sub> 係 L，並且 X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 及 X<sub>2</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>3</sub> 係 I。

【0231】於一些態樣中，係不包括該融合體之 Fc 部分。於一些態樣中，該肽係基本上由本文中提供之 IL-2 突變蛋白質組成。於一些態樣中，該蛋白質係不含 Fc 部分。

【0232】 僅用於例示性說明之目的，與 Fc 融合以及與靶向部分融合之 IL-2 的態樣係於圖 19 中例示性說明。

【0233】 該等序列係僅用於例示性說明之目的並且不意圖限制。於一些態樣中，該化合物係包含 SEQ ID NO：53、54、55 或 56 之胺基酸序列。於一些態樣中，該化合物係包含 SEQ ID NO：53、54、55 或 56 之胺基酸序列，具有或不具有 C125A 或 C125S 突變。於一些態樣中，於位置 125 之殘基係 C、S 或 A。於一些態樣中，該化合物係包含 SEQ ID NO：59 或 SEQ ID NO：60 之胺基酸序列，其中 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 之至少一者係 I 並且剩餘者係 L 或 I。於一些態樣中，該蛋白質係包含如本文中提供之 IL-2 突變蛋白質。於一些態樣中，係提供包含 SEQ ID NO：59 或 SEQ ID NO：60 之多肽，其中 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 之至少一者係 I 並且剩餘者係 L 或 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>3</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub> 及 X<sub>2</sub> 係 L，並且 X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 及 X<sub>2</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L，並且 X<sub>4</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>1</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>2</sub> 係 I。於一些態樣中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，並且 X<sub>3</sub> 係 I。

【0234】 該等蛋白質之每一者亦可視為具有如本文所提供之 C125S 以及 LALA 及/或 G237A 突變。該 C125 取代亦可係如本申請通篇所揭示之 C125A。

【0235】 於一個態樣中，IL-2 突變蛋白質分子係包含與天然出現之人 IL-2 分子例如本文所揭露之天然出現之 IL-2 序列或彼等藉由引用併入者的至少 60%、70%、80%、85%、90%、95%、或 97% 序列同一性或同源性。

【0236】 如本文所揭示，該等 IL-2 突變蛋白質可係雙特異性分子之一部分，該雙特異性分子係具有繫結部分，諸如將令該 IL-2 突變蛋白質以表達 MAdCAM 之細胞為靶向的 MAdCAM 抗體。如本文所揭示，該雙特異性分子可自兩個多肽鏈產生。於一些態樣中，可使用下列者：

MAdCAM-IL-2 突變蛋白質雙特異性化合物之表						
詳情	鏈 1 N 端至 C 端分子成分序列 ID				鏈 2 N 端至 C 端分子成分序列 ID	
	抗體 VH 域	抗體重鏈 CH1-CH2- CH3 域	鏈結基 1	C 端部分	輕鏈 VK 域	輕鏈 CK 域
1. 抗-MAdCam-Fc-IL-2 N88D V69A、Q74P	大鼠抗-MAdCam - VH1	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 35	大鼠抗-MAdCam - VK1	SEQ ID NO : 45
2. 抗-MAdCam - Fc-IL-2 N88D V69A、Q74P	大鼠抗-MAdCam - VH2	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 35	大鼠抗-MAdCam - VK2	SEQ ID NO : 45
3. 抗-MAdCam - Fc-IL-2 L118I	大鼠抗-MAdCam - VH1	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 41	大鼠抗-MAdCam - VK3	SEQ ID NO : 45

N88D V69A、 Q74P						
4.TTJ2-Fc-IL-2 L118I N88D V69A、Q74P	人 TTJ2- VH	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 41	人 TTJ2- VK	SEQ ID NO : 45
5. 抗人 MAdCAM-Fc- IL-2 L118I N88D V69A、 Q74P	抗- MAdCam 人 VH3	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 41	抗- MAdCam 人 VK3	SEQ ID NO : 45
6. 抗人 MAdCAM-Fc- IL-2 L118I N88D V69A、 Q74P	抗- MAdCam 人 VH4	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 41	抗- MAdCam 人 VK4	SEQ ID NO : 45
7. 抗人 MAdCAM-Fc- IL-2 L118I N88D V69A、 Q74P	抗- MAdCam 人 VH5	SEQ ID NO : 44	SEQ ID NO : 23	SEQ ID NO : 41	抗- MAdCam 人 V <sub>k</sub> 5	SEQ ID NO : 45

【0237】 無論該 IL-2 突變蛋白質中具有或不具有 C125A 或 C125S 突變，皆可產生該等蛋白質。可包括之 IL-2 突變蛋白質的實例係例示於本文中，諸如但不限於，SEQ ID NO : 59 或 SEQ ID NO : 60 之序列。

【0238】 於一些態樣中，任意輕鏈中之恆定  $\kappa$  域可取代為恆定  $\lambda$  域。

### GITR-結合劑

【0239】 GITR(CD357)係呈遞於 Treg 之細胞表面標記物。GITR-GITRL 相互作用之阻斷係維持 Treg 功能。於一些態樣中，治療性化合物



係包含結合表現 GITR 之 Treg 細胞的 IIC 結合實體以及令該治療性化合物靶向感興趣之靶標組織為的靶向部分。

【0240】 於一些態樣中，治療性化合物係包含抗-GITR 抗體分子，例如，抑制 GITR 結合至 GITRL 之抗-GITR 抗體分子。

【0241】 於一些態樣中，治療性化合物係包含抗-GITR 抗體分子、抑制 GITR 結合至 GITRL 之抗-GITR 抗體分子、以及 PD-1 促效劑、IL-2 突變蛋白質分子、或本文所揭示之其它效應子。

【0242】 儘管不欲受縛於理論，咸信，包含 GITR 結合劑之治療性化合物係影響表現 GITR 之 Treg 於該治療性化合物之靶向部分所靶向之位點例如移植物或器官損傷位點處的蓄積。

#### **嗜乳脂蛋白/類嗜乳脂蛋白分子**

【0243】 效應子結合/調控部分可包含促效性 BTNL2 分子。儘管不欲受縛於理論，咸信，促效性 BTNL2 分子係誘導 Treg 細胞。

【0244】 如本文中所用之術語，促效性 BTNL2 分子係指具有足夠 BTNL2 序列之多肽，作為治療性化合物之一部分，其係誘導 Treg 細胞。於一些態樣中，BTNL2 分子係與天然出現之嗜乳脂蛋白具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100%的序列同一性或實質上之序列同一性。

【0245】 於一些態樣中，效應子結合/調控部分係包含拮抗性 BTNL8 分子。

#### **包含 SM 結合/調控部分之治療性化合物：局部微環境之操作**

【0246】 治療性化合物可包含效應子結合/調控部分，例如藉由在靶標附近提供抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊的物質而促成免疫壓制性局部微環境，本文中指為 SM 結合/調控部分。

【0247】 於一些態樣中，該 SM 結合/調控部分係包含一分子，該分子係抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊(本文中係指為 SM 結合/調控部分)。於一些態樣中，治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分，該部分係結合並蓄積具有免壓抑制功能之可溶性物質，例如內源性或外源性物質。於一些態樣中，治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分例如 CD39 分子或 CD73 分子或鹼性磷酸酶分子，其係結合、抑制、隔絕、降解或以此此外之中和促成免疫攻擊之可溶性物質，該可溶性物質典型係內源性可溶性物質，例如在 CD39 分子或鹼性磷酸酶分子情況下的 ATP 或者在 CD73 分子情況下的 AMP。於一些態樣中，治療性化合物係包含 SM 結合/調控部分，該部分係包含免疫壓制性物質，例如作為免疫壓制性者之蛋白質片段。

**包含 ICSM 結合/調控部分之治療性化合物：刺激之抑制，例如，免疫細胞之共刺激的抑制**

【0248】 治療性化合物可包含 ICSM 結合/調控部分，該部分係抑制或拮抗刺激性例如共刺激結合對，例如 OX40 與 OX40L。該 ICSM 結合/調控部分可結合並拮抗該對之任一成員。

【0249】 於一個態樣中，該 ICSM 結合/調控部分係包含抗體分子，該抗體分子係結合並拮抗刺激性例如共刺激結合對之任一成員。於一個態樣中，該 ICSM 結合/調控部分係包含該結合對成員之一者的拮抗性類似物。於此類態樣中，該 ICSM 結合/調控部分可包含結合另一成員之一個成

員的可溶性片段。典型地，該類似物將與結合該對之靶標成員的天然出現之成員具有至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 98% 的同源性或序列同一性。在 ICSM 結合/調控部分係結合呈遞於免疫細胞表面之成員的情況下，該 ICSM 結合/調控部分典型係結合但不活化或允許內源性相對成員結合並活化。

**【0250】** 因此，在包括例如 OX40 免疫細胞成員及 OX40L 相對成員之結合對的情況下，ICSM 結合/調控成員可包含下列之任一者：

a) 抗體分子，其係結合該 OX40 免疫細胞成員並例如藉由阻斷內源性 OX40L 相對成員之結合而拮抗刺激作用；

b) 抗體分子，其係結合該 OX40L 相對成員並例如藉由阻斷內源性 OX40L 相對成員與該 OX40 免疫細胞成員之有效結合而拮抗刺激作用；

c) OX40L 相對成員之可溶性片段或類似物，其係結合 OX40 免疫細胞成員並拮抗刺激作用；以及

d) OX40 免疫細胞成員之可溶性片段或類似物，其係結合 OX40L 相對成員並拮抗刺激作用。

**【0251】** 舉例而言，該 ICSM 結合/調控部分例如抗體分子或該相對成員之拮抗性類似物可結合至 CD2、ICOS、CD40L、CD28、LFA1、SLAM、TIM1、CD30、OX40 (CD134)、41BB (CD137)、CD27、HVEM、DR3、GITR、BAFFR、TACI、BCMA、CD30、或 CD40。於另一態樣中，該 ICSM 結合/調控部分例如該相對成員之抗體分子或拮抗性類似物可結合至 B7.1、B7.2、ICOSL (B7-H2、B7RP1)、LFA3、CD48、CD58、ICAM1、SLAM、

TIM4、CD40、CD30L、OX40L (CD252)、41BBL (CD137L)、CD70、LIGHT、TL1A、GITRL、BAFF、APRIL、CD30、或 CD40L。

【0252】於一些態樣中，該 ICSM 結合/調控分子係結合並拮抗呈遞於免疫細胞之活化或共刺激分子例如共刺激分子，或係結合該相對成員，從而阻止該相對成員活化呈遞於該免疫細胞之共刺激分子。於一些態樣中，該 ICSM 係包括拮抗性抗體分子，例如，結合免疫細胞之共刺激分子或結合該 ICSM 之相對成員，從而阻止該相對成員活化該免疫細胞之共刺激分子，並導致抑制該共刺激分子之活性。於一些態樣中，該 ICSM 係包括拮抗性相對體分子例如分子片段，其係結合該共刺激分子並導致該共刺激分子活性之抑制。

【0253】於一些態樣中，該結合對之一個成員將位於免疫細胞例如 T 細胞、B 細胞或 NK 細胞或者樹突細胞之表面，同時該相對成員將位於另一免疫細胞或 APC 諸如樹突細胞或位於非免疫細胞諸如平滑肌細胞或內皮細胞。

【0254】下表係提供共刺激分子及相對結構對之非限制性實例。

表 4：共刺激分子與相對結構對	
共刺激分子(例如在 T 細胞)	相對結構
CD28	B7.1 或 B7.2
ICOS	ICOSL (B7H-2、B7RP1)
CD2	LFA3、CD48、CD58
LFA1	ICAM1
SLAM	SLAM
TIM1	TIM4
CD40L	CD40
CD30	CD30L
OX40/CD134	OX40L (CD252)
41BB/CD137	41BBL (CD137L)
CD27	CD70
HVEM	LIGHT
DR3	TL1A
GITR	GITRL
共刺激分子(例如在 B 細胞)	相對結構
BAFFR	BAFF
TACI	BAFF 及 APRIL
BCMA	BAFF 及 APRIL
CD40	CD40L
CD30L	CD30

### 供體組織

【0255】 本文所揭示之治療性化合物及方法可與將供體組織移植入受驗者體內合用，並且可最小化供體移植物組織之排斥作用、最小化免疫效應子細胞介導之對供體移植物組織之損害、延長對供體移植物組織之接

受度、或延長供體移植物組織之功能壽命。該組織可係異種移植物組織或同種異體物組織。所移植之組織可包含器官例如肝臟、腎臟、心臟、胰臟、胸腺、皮膚或肺之全部或部分。

【0256】於多個態樣中，本文所揭示之治療性化合物係減少或消除對於全身性免疫壓制之需求。本文所揭示之治療性化合物及方法亦可用以治療 GVHD。於一些態樣中，宿主細胞係包覆有治療性化合物，該治療性化合物係包含作為效應子結合/調控部分之 PD-L1 分子。

【0257】表 2 係提供用於移植物適應症之靶標。靶標分子係靶向部分所結合之靶標。如本文中別處所檢討，於一些態樣中，靶向部分係選擇為結合供體組織所存在之等位基因產物並且不為該受驗者(接納者)所表現或以不同(例如，降低或實質上降低之)水準表現。

適應症	器官/細胞類型	靶標
同種異體物組織，例如，同種異體實體器官移植物，GvHD	全部	HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ 或 HLA-DR
移植物	腎臟	免疫細胞浸潤之腎臟中表現的抗原，例如包括但不限於，腎小管間質區，例如尿調節素(romodulin)、SLC22A2、SLC22A6、FXVD4、SLC5A10、SLC6A13、AQP6、SLC13A3、TMEM72、BSND、NPR3，以及近端及遠端腎小管上皮細胞諸如 OAT1、OCT2

## 自體免疫性疾病

【0258】 本文所揭示之治療性化合物可用來治療具有不希望之自體免疫應答或處於其風險下的受驗者，例如 1 型糖尿病、多發性硬化、心肌炎、白斑症、脫髮、炎症性腸病(IBM，例如克隆氏症或潰瘍性結腸炎)、Sjogren 氏症候群、局灶性節段性腎小球硬化(FSGS)、硬皮症/全身性硬化(SSc)或類風濕性關節炎中之自體免疫應答。於一些態樣中，該治療係最小化正在經歷自體免疫攻擊或處於其風險下之受驗者組織的排斥作用，最小化免疫效應子細胞對該受驗者組織之損害，延長該受驗者組織之存活期。表 3 係提供用於若干自體免疫適應症及器官/細胞類型的靶標分子。靶標分子係靶向部分所結合之靶標。

適應症	器官/細胞類型	靶標分子
1 型糖尿病 移植物	胰臟/胰島， $\beta$ 細胞	SEZ6L2、LRP11、 DISP2、SLC30A8、 FXD2 TSPAN7 TMEM27 (參照 Hald et al.2012 Diabetologia 55 : 154) ; FXD2 ; GPR119 ; HEPACAM2、 DPP6、或 MAdCAM
多發性硬化	CNS/寡樹突細胞之髓鞘	MOG、PLP、MBP
心肌炎、類風濕性關節炎	心肌細胞、單核細胞、巨 噬細胞、骨髓細胞	SIRPA (CD172a)
炎症性腸病(潰瘍性結腸 炎、克隆氏症)或 GVHD；乳糜瀉	腸	MAdCAM

自體免疫性肝炎(AIH)； 原發性硬化性膽管炎 (PSC)； 原發性膽管硬化(PBC)； 移植物	肝臟	MAdCAM
局灶性節段性腎小球硬化 (FSGS)以及可影響腎臟之 其它疾病，例如狼瘡性腎 炎、全身性硬皮症、膜性 腎小球性腎疾患(MGN)； 膜性腎疾患(MN)；微小改 變疾病(MCD)；IgA 腎疾 患；ANCA 相關血管炎 (AAV)	腎臟、腎小球、腎小管、 上皮細胞	COL1A1、Cadherin 2、 VCAM-1、Thy1、 Podocin, KIM1 (Hodgin et al, Am J Pathol 177 : 1675 2010)； PLA2R；OAT1；OCT2； K-鈣黏蛋白 6
Sjogren 氏症候群	唾液腺、上皮細胞、腎臟	FCGR3B、HLAB、KIM1 (Hu et al Arth and Rheum 56 : 3588 2007)
硬皮症、全身性硬化(SSc)	皮膚、腎臟、肺、纖維母 細胞、結締組織	膠原 I、III、VI、VII，纖 維接合素(Wang et al Arth and Rheum 54 : 2271 2006)
白斑症	皮膚、上皮、Langerhans 細胞、角質細胞、黑素細 胞	COL17A1、CD1A、 CD207、橋粒芯蛋白 (esmoглеin) 1 至 4、角蛋 白 1
斑禿	皮膚、毛囊/毛球、真皮	CD133 (Yang and Cotsarelis, J Dermatol Sci 57 : 2 2010)



【0259】可使用本文所揭示之化合物治療的自體免疫疾患及疾病的其它實例係包括但不限於，心肌炎、心肌梗塞後症候群、心包膜切開後症候群、亞急性細菌性心內膜炎、抗腎小球基底膜腎炎、間質性膀胱炎、狼瘡性腎炎、膜性腎小球腎疾患、慢性腎病(「CKD」)、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、抗合成酶症候群、斑禿、自體免疫性血管性水腫、自體免疫黃體激素皮膚炎、自體免疫性蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、疤痕性類天疱瘡、泡疹樣皮膚炎、盤狀紅斑狼瘡、後天性水皰性表皮鬆解症、結節性紅斑、妊娠性類天疱瘡、化膿性汗腺炎、扁平苔蘚、硬化性苔蘚、線性 iga 病(lad)、侷限性硬皮病、尋常型天疱瘡、急性痘瘡樣苔蘚樣糠疹、much-habermann 二氏病、牛皮癬、全身性硬皮症、白斑病、Addison 氏病、1 型自體免疫多內分泌症候群(APS)、2 型自體免疫多內分泌症候群(APS)、3 型自體免疫多內分泌症候群(APS)、自體免疫胰臟炎(AIP)、1 型糖尿病、自體免疫甲狀腺炎、Ord 氏甲狀腺炎、Graves 氏病、自體免疫性卵巢炎、子宮內膜異位症、自體免疫性睪丸炎、Sjogren 氏症候群、自體免疫性腸疾患、乳糜瀉、克隆氏症、顯微鏡下結腸炎、潰瘍性結腸炎、血小板減少症、痛性肥胖症、成年發病 Still 氏病、關節黏連性脊椎炎、CREST 症候群、藥源性狼瘡、點炎症相關之關節炎、嗜伊紅球性筋膜炎、Felty 氏症候群、IgG4 相關疾病、青少年關節炎、Lyme 氏病(慢性)、混合型結締組織疾病(MCTD)、復發性風濕病、Parry Romberg 二氏症候群、Parsonage-Turner 二氏症候群、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、復發性多軟骨炎、腹膜後纖維變性、風濕熱、類風濕性關節炎、肉瘤病、Schnitzler 氏症候群、全身性紅斑狼瘡(SLE)、未分化型結締組織病

(UCTD)、皮肌炎、纖維肌痛症、包涵體肌炎、肌炎、重症肌無力、神經性肌僵直、副腫瘤性小腦變性、多發性肌炎、急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、急性運動軸索性神經疾患、抗-N-甲基-D-天冬胺酸(抗-NMDA)受體性腦炎、Balo氏同心性硬化、Bickerstaff氏腦炎、慢性發炎脫髓鞘性多發神經疾患、Guillain-Barre 二氏症候群、Hashimoto 氏腦疾患、特發性炎症性脫髓鞘病、Lambert-Eaton 二氏肌無力症候群、多發性硬化、Oshtoran 氏症候群、與鏈球菌相關之二酮自體免疫性神經精神疾患(PANDAS)、進行性炎症性神經疾患、不寧腿症候群、僵人症候群、Sydenham 氏舞蹈病、橫貫性脊髓炎、自體免疫性視網膜疾患、自體免疫性眼色素層炎、Cogan 氏症候群、Graves 氏眼疾患、中間眼色素層炎、木樣結膜炎、蠶蝕性角膜潰瘍、視神經脊鞘炎、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、視神經炎、鞏膜炎、Susac 氏症候群、交感性眼炎、Tolosa-Hunt 二氏症候群、自體免疫性內耳病(AIED)、Ménière 氏病、Behcet 氏病、嗜酸性多血管炎性肉芽腫(EGPA)、巨大細胞動脈炎、多血管炎性肉芽腫(GPA)、IgA 血管炎(IgAV)、Kawasaki 氏病、白血球破碎性血管炎、狼瘡性血管炎、類風濕性血管炎、顯微鏡下多血管炎(MPA)、結節性多動脈炎(PAN)、風濕性多肌痛症、血管炎、原發性免疫缺陷等。

【0260】可使用本文所揭示之化合物治療的潛在自體免疫疾患及疾病以及自體免疫性共病的其它實例係包括但不限於，慢性疲勞症候群、複雜區域性疼痛症候群、嗜酸細胞性食管炎、胃炎、間質性肺部疾病、POEMS 症候群、Raynaud 氏現象、原發性免疫缺陷、壞疽性膿皮病、無  $\gamma$  球蛋白血症、澱粉樣變性、肌萎縮性脊髓側索硬化症、抗管狀基底膜神經炎、異

位性過敏、異位性皮膚炎、自體免疫性周圍神經疾患、Blau 氏症候群、Castleman 氏病、Chagas 氏病、慢性阻塞性肺病、慢性復發性多灶性骨髓炎、補體組分 2 缺乏、接觸性皮膚炎、Cushing 氏症候群、皮膚白血球分解型血管炎、Deigo 氏病、濕疹、嗜酸性胃腸炎、嗜酸性肺炎、胎兒紅血球母細胞增多症、進行性骨纖維發育不良、胃腸道類天疱瘡、低伽瑪球蛋白血症、特發性巨細胞心肌炎、特發性肺纖維變性、IgA 神經疾患、免疫調節脂蛋白、IPEX 症候群、木樣結膜炎、Majeed 氏症候群、發作性睡病、Rasmussen 氏腦炎、思覺失調症、血清病、脊椎關節疾患、Sweet 氏症候群、Takayasu 氏關節炎等。

【0261】於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含尋常型天疱瘡、天疱瘡。於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含落葉型天疱瘡。於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含大疱性類天疱瘡。於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含 Goodpasture 氏病。於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含牛皮癬。於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含皮膚疾患。於一些態樣中，該自體免疫疾患不包含腫瘤疾病例如癌症。

### 治療性化合物

【0262】治療性化合物係包含功能地與效應子結合/調控部分相關聯之特異性靶向部分。於一些態樣中，該特異性靶向部分與效應子結合/調控部分係藉由共價或非共價鍵例如直接將一者鏈結至另一者之共價或非共價鍵鏈結至彼此。於其它態樣中，特異性靶向部分與效應子結合/調控部分係例如透過鏈結基部分共價或非共價地鏈結。例如，在融合多肽的情況下，包含該靶向部分及多肽序列的多肽序列可直接鏈結至彼此或透過鏈結基序

列鏈結至彼此。於一些態樣中，該鏈結基部分係包含多肽。惟，鏈結基係不限於多肽。於一些態樣中，鏈結基部分係包含其它骨幹，例如非肽聚合物，例如 PEG 聚合物。於一些態樣中，鏈結基部分可包含顆粒，例如奈米顆粒，例如聚合物奈米顆粒。於一些態樣中，鏈結基部分可包含分支鏈分子或樹枝狀聚合物。惟，於多個態樣中，應避免該效應子結合/調控部分在不存在靶標結合之情況下包含導致群聚的 ICIM 結合/調控部分(其係結合如 PD-1 之效應子)結構，因為它們可在不存在靶標結合的情況下導致群聚。因此，於多個態樣中，該治療性化合物係具有以下結構，例如，ICIM 之拷貝數係受到足夠限制，使得在不存在靶標結合情況下之群聚得以最小化或實質上消除、或消除、或足夠最小化，從而不出現實質上之全身性免疫壓制。

**【0263】** 於一些態樣中，治療性化合物係包含多肽，該多肽係包含與效應子結合/調控部分共價或非共價連接的特異性靶向部分。於一些態樣中，治療性分子係包含具有特異性靶向部分之融合蛋白質，該靶向部分係例如直接地或透過包含一個或多個胺基酸殘基之鏈結部分融合至效應子結合/調控部分。於一些態樣中，治療性分子係包含具有特異性靶向部分之多肽，該靶向部分係藉由非共價鍵或共價鍵，例如除肽鍵之外的共價鍵例如二硫鍵，鏈結至效應子結合/調控部分。

**【0264】** 於一些態樣中，治療性化合物係包含多肽，例如融合多肽，該多肽係包含：

- 1.a) 包含靶標特異性結合多肽之特異性靶向部分；
- 1.b) 包含靶標配位子結合分子之特異性靶向部分；

1.c) 包含抗體分子之特異性靶向部分；

1.d) 包含單鏈抗體分子例如 scFv 域之特異性靶向部分；或

1.e) 包含抗體分子之第一輕鏈或重鏈可變區的特異性靶向部分，並且其中另一可變區係共價或非共價地與第一可變區相關聯；

以及

2.a) 包含效應子結合多肽之效應子結合/調控部分；

2.b) 包含效應子配位子結合分子之效應子結合/調控部分；

2.c) 包含抗體分子之效應子結合/調控部分；

2.d) 包含單鏈抗體分子例如 scFv 域之效應子結合/調控部分；或

2.e) 包含抗體分子之第一輕鏈或重鏈可變區的效應子結合/調控部分，

並且其中另一可變區係共價或非共價地與第一可變區相關聯。

【0265】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.a 及 2.a。

【0266】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.a 及 2.b。

【0267】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.a 及 2.c。

【0268】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.a 及 2.d。

【0269】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.a 及 2.e。

【0270】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.b 及 2.a。

【0271】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.b 及 2.b。

【0272】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.b 及 2.c。

【0273】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.b 及 2.d。

【0274】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.b 及 2.e。

【0275】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.c 及 2.a。

【0276】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.c 及 2.b。

【0277】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.c 及 2.c。

【0278】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.c 及 2.d。

【0279】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.c 及 2.e。

【0280】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.d 及 2.a。

【0281】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.d 及 2.b。

【0282】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.d 及 2.c。

【0283】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.d 及 2.d。

【0284】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.d 及 2.e。

【0285】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.e 及 2.a。

【0286】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.e 及 2.b。

【0287】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.e 及 2.c。

【0288】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.e 及 2.d。

【0289】 於一些態樣中，治療性化合物係包含 1.e 及 2.e。

【0290】 舉例而言，本文所揭露之治療性化合物可包含複數個效應子結合/調控部分及特異性靶向部分。任何適當之鏈結基或平台可用來呈遞該複數個部分。該等鏈結基典型地係偶合或融合至一個或多個效應子結合/調控部分及靶向部分。

【0291】 於一些態樣中，兩個(或更多個)鏈結基係或共價或非共價地關聯例如以形成異二聚或同二聚之治療性化合物。例如，該鏈結基可包含 Fc 區以及彼此相關聯之兩個 Fc 區。於治療性化合物包含兩個鏈結基區之一些態樣中，該等鏈結基區可例如作為兩個相同之 Fc 區而自我關聯。於治

療性化合物包含兩個鏈結基區之一些態樣中，該等鏈結基區不能夠或實質上不能夠自我關聯，例如，該兩個 Fc 區可係節-孔對之成員。

**【0292】** 治療性化合物之非限制性示例性組態係包含下列(例如，N 端至 C 端之順序)：

R1---鏈結基區 A—R2

R3---鏈結基區 B---R4，

其中，

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；特異性靶向部分；或不存在；

鏈結基區 A 及鏈結基 B 係包含彼此相關聯至部分，例如，鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自包含 Fc 部分，限制條件為效應子結合/調控部分及特異性靶向部分係存在。

**【0293】** 於一些態樣中：

R1 係包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；或不存在；

R2 係包含特異性靶向部分，或不存在；

R3 係包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；或不存在；

R4 係包含特異性靶向部分，或不存在；

鏈結基區 A 及鏈結基 B 係包含相關聯至彼此的部分，例如，鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自包含 Fc 部分，限制條件為 R1 或 R3 係存在並且 R2 或 R4 之一者係存在。

【0294】 於一些態樣中：

R1 係包含特異性靶向部分，或不存在；

R2 係包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；或不存在；

R3 係包含特異性靶向部分，或不存在；

R4 係包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；或不存在；

鏈結基區 A 及鏈結基 B 係包含相關聯至彼此的部分，例如，鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自包含 Fc 部分，限制條件為 R1 或 R3 係存在並且 R2 或 R4 之一者係存在。

【0295】 非限制性實例係包括但不限於：

R1	鏈結基區 A	R2	R3	鏈結基區 B	R4	其它
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv	自配對鏈結基區
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv	非自配對鏈結基區
HCVR 及 LCVR (或不 不存在)	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR (或不 不存在)	Fc 區	scFv	自配對鏈結基區



						R1 或 R3 之一者係 不存在。
HCVR 及 LCVR (或 不存在)	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR (或 不存在)	Fc 區	scFv	非自配對 鏈結基區 R1 或 R3 之一者係 不存在。
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv (或不 存在)	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv (或不 存在)	自配對鏈 結基區 R2 或 R4 之一者係 不存在。
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv (或不 存在)	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv (或不 存在)	非自配對 鏈結基區 R2 或 R4 之一者係 不存在。
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv	自配對鏈 結基區 R1 與 R3 係相同
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv	非自配對 鏈結基區 R1 與 R3 係相異
HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv	自配對鏈 結基區 R2 與 R4 係相同

HCVR 及 LCVR	Fc 區	fcFv	HCVR 及 LCVR	Fc 區	scFv	非自配對 鏈結基區 R2 與 R4 係相異
<p>HCVR 及 LCVR：係指包含重鏈及輕鏈可變區之抗原結合部位的部分，典型地，該重鏈係融合至鏈結基區。</p> <p>自配對：其中鏈結基區可與自身配對，例如，可與其自身之拷貝配對的 Fc 區。</p> <p>非自配對：其中鏈結基區不與自身配對或實質上不與自身配對，例如，Fc 區不與自身配對或顯著地不與自身配對，例如，其中鏈結基區 A 及鏈結基區 B 係節-孔對的成員。</p>						

【0296】 於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 係獨立包含效應子結合調控部分，其係活化免疫細胞例如 T 細胞或 B 細胞之抑制性受體，例如 PD-L1 分子或功能性抗-PD-1 抗體分子(PD-1 之促效劑)；特異性靶向部分；或不存在；

限制條件為效應子結合部分及特異性靶向部分係存在。

【0297】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0298】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含效應子結合調控部分，其係活化免疫細胞例如 T 細胞或 B 細胞之抑制性受體，例如 PD-L1 分子或功能性抗-PD-1 抗體分子(PD-1 之促效劑)；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0299】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0300】於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含功能性抗-PD-1 抗體分子(PD-1 之促效劑)；以及 R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0301】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0302】於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含特異性靶向部分，例如，抗組織抗原抗體；以及 R2 及 R4 係獨立包含功能性抗-PD-1 抗體分子(PD-1 之促效劑)，例如，scFv 分子。

【0303】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0304】於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含 PD-L1 分子(PD-1 之促效劑)；以及 R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子；以及

於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0305】於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含特異性靶向部分，例如，抗組織抗原抗體；以及

R2 及 R4 係獨立包含 PD-L1 分子(PD-1 之促效劑)。

【0306】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0307】 於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：SM 結合/調控部分，其係調控例如結合並抑制、隔絕、降解或此外之中和一種物質，例如調控免疫應答之可溶性分子例如 ATP 或 AMP，例如，CD39 分子或 CD73 分子；特異性靶向部分；或不存在；

限制條件為 SM 結合/調控部分及特異性靶向部分係存在。

【0308】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0309】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自獨立包含 SM 結合/調控部分，其係調控例如結合並抑制、隔絕、降解或此外之中和一種物質，例如調控免疫應答之可溶性分子例如 ATP 或 AMP，例如，CD39 分子或 CD73 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0310】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0311】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含 CD39 分子或 CD73 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0312】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0313】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含 CD39 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子；以及

於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0314】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含 CD73 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0315】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0316】 於一些態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含 CD39 分子並且另一者係包含 CD73 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0317】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0318】 於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：HLA-G 分子；特異性靶向部分，或不存在；

限制條件為 HLA-G 分子及特異性靶向部分係存在。

【0319】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0320】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含 HLG-A 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0321】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0322】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-LILRB1 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0323】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0324】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-KIR2DL4 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0325】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0326】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-LILRB2 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0327】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0328】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-NKG2A 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0329】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0330】 於一些態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含選自下列之第一部分，並且另一者係包含選自下列之不同部分：拮抗性抗-LILRB1 抗體分子、促效性抗-KR2DL4 抗體分子、及促效性抗-NKG2A 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0331】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0332】 於一些態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含拮抗性抗-LILRB1 抗體分子並且另一者係包含促效性抗-KR2DL4 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0333】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0334】 於一些態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含拮抗性抗-LILRB1 抗體分子並且另一者係包含促效性抗-NKG2A 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0335】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0336】 於一個態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：IL-2 突變蛋白質分子；特異性靶向部分，或不存在；

限制條件為 IL-2 突變蛋白質分子及特異性靶向部分係存在。

【0337】 於一個態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。



【0338】 R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子，一者係包含抗-GITR 抗體分子，例如抑制 GITRL 結合至 GITR 之抗-GITR 抗體分子，以及，一者係包含特異性靶向部分。

【0339】 於一個態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0340】 於一個態樣中：

R1 及 R3 係各自包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0341】 於一個態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0342】 於一個態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含 GARP 結合分子，例如抗-GARP 抗體分子或 GITR 結合分子，例如抗-GITR 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0343】 於一個態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0344】 於一個態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含 GARP 結合分子，例如抗-GARP 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0345】於一個態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0346】於一個態樣中：

R1 及 R3 之一者係包含 GITR 結合分子例如抗-GITR 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0347】於一個態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0348】於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 係獨立包含效應子結合調控部分，其係活化 B 細胞之抑制性受體，例如抗-FCRL 抗體分子，例如促效性抗-FCRL 抗體分子；特異性靶向部分；或不存在；

限制條件為效應子結合部分及特異性靶向部分係存在。

【0349】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0350】於一個態樣中，該抗-FCRL 分子係包含：抗-FCRL 抗體分子，例如針對 FCRL1、FCRL2、FCRL3、FCRL4、FCRL5 或 FCRL6 之促效性抗-FCRL 抗體分子。

【0351】於一些態樣中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-FCRL 抗體分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0352】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0353】 於一個態樣中，該抗-FCRL 分子係包含：抗-FCRL 抗體分子，例如針對 FCRL1、FCRL2、FCRL3、FCRL4、FCRL5 或 FCRL6 之促效性抗-FCRL 抗體分子。

【0354】 於一些態樣中：

R1 及 R3 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之抗體分子；以及

R2 及 R4 係各自包含抗-FCRL 抗體分子，例如促效性抗-FCRL 抗體分子，例如 scFv 分子。

【0355】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0356】 於一個態樣中，該抗-FCRL 分子係包含：抗-FCRL 抗體分子，例如針對 FCRL1、FCRL2、FCRL3、FCRL4、FCRL5 或 FCRL6 之促效性抗-FCRL 抗體分子。

【0357】 於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含抗-BCR 抗體分子，例如拮抗性抗-BCR 抗體分子，一者係包含抗 FCRL 抗體分子，以及，一者係包含特異性靶向部分。

【0358】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0359】於一些態樣中，該抗-FCRL 分子係包含：抗-FCRL 抗體分子，例如針對 FCRL1、FCRL2、FCRL3、FCRL4、FCRL5 或 FCRL6 之促效性抗-FCRL 抗體分子。

【0360】於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含雙特異性抗體分子，該雙特異性抗體分子係包含抗-BCR 抗體分子，例如拮抗性抗-BCR 抗體分子，以及抗 FCRL 抗體分子，以及，一者係包含特異性靶向部分。

【0361】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0362】於一個態樣中，該抗-FCRL 分子係包含：抗-FCRL 抗體分子，例如針對 FCRL1、FCRL2、FCRL3、FCRL4、FCRL5 或 FCRL6 之促效性抗-FCRL 抗體分子。

【0363】於一些態樣中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：

i) 效應子結合/調控部分例如 ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分或 SM 結合/調控部分，其係最小化或抑制 T 細胞活性、擴張或功能(T 細胞效應子結合/調控部分)；

ii) 效應子結合/調控部分例如 ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分或 SM 結合/調控部分，其係最小化或抑制 B 細胞活性、擴張或功能(B 細胞效應子結合/調控部分)；

iii) 特異性靶向部分；或

iv) 不存在；

限制條件為 T 細胞效應子結合/調控部分、B 細胞效應子結合/調控部分及特異性靶向部分係存在。

【0364】於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 部分(例如，自配對 Fc 部分)。

【0365】於一些態樣中，R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含促效性抗-PD-1 抗體且一者係包含 HLA-G 分子。

【0366】於一些態樣中，R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含 SM 結合/調控部分，例如 CD39 分子或 CD73 分子。於一些態樣中，R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含實體，該實體係結合、活化或維持調節性免疫細胞例如 Treg 細胞或 Breg 細胞，舉例而言，IL-2 突變蛋白質分子。

【0367】於一些態樣中，R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含促效性抗-PD-1 抗體，或一者係包含 HLA-G 分子，並且一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子。於一些態樣中，該 PD-1 抗體係取代為 IL-2 突變蛋白質分子。於一些態樣中，R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含促效性抗-PD-1 抗體，一者係包含 HLA-G 分子，並且一者係包含 CD39 分子或 CD73 分子。於一些態樣中，該 PD-1 抗體係取代為 IL-2 突變蛋白質分子。

### 鏈結基區

【0368】如本文中別處所檢討，特異性靶向部分及效應子結合/調控部分可藉由鏈結基區鏈結。本文所揭示之任意鏈結基區可用作鏈結基。舉例而言，鏈結基區 A 及 B 可包含 Fc 區。於一些態樣中，治療性化合物係

包含可自身關聯之鏈結基區。於一些態樣中，治療性化合物係包含具有最小化自身關聯之部分的鏈結基區，並且典型地，鏈結基區 A 與鏈結基區 B 係異二聚體。鏈結基亦包括甘胺酸/絲胺酸鏈結基。於一些態樣中，該鏈結基可包含 GGGGS (SEQ ID NO : 23) 之一個或多個重複。於一些態樣中，該鏈結基係包含 SEQ ID NO : 23 之 1、2、3、4 或 5 個重複。於一些態樣中，該鏈結基係包含 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22) 或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)。此等鏈結基可用於本文所提供之任意治療性化合物或組成物中。

**【0369】** 該鏈結基區可包含業經修飾(例如，突變)以產生異二聚體之 Fc 區。於一些態樣中，該 Fc 區之 CH3 域可經突變。此類 Fc 區之實例可見於，舉例而言，藉由引用而以其整體併入本文之美國專利第 9,574,010 號。如本文中定義之 Fc 區係包含 CH3 域或其片段，並且可額外包含一個或多個附加恆定區之域或其片段，包括鉸鏈、CH1 或 CH2。應理解，Fc 胺基酸殘基之編號係 EU 指數之編號，如 Kabat 等人於 1991 年編撰之 NIH 出版物 91-3242 (Kabat et al., 1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va) 中的編號。「如 Kabat 中詳述之 EU 指數」係指人 IgG1 Kabat 抗體之 EU 指數編號。便利起見，美國專利第 9,574,010 號之表 B 係提供根據如 Kabat 中詳述之 EU 指數編號的來自人 IgG1 之 CH2 及 CH3 域的胺基酸，該專利係藉由引用併入本文。美國專利第 9,574,010 號之表 1.1 係提供可用作鏈結基區之變體 Fc 異二聚體的突變。美國專利第 9,574,010 號之表 1.1 係藉由引用併入本文。

【0370】於一些態樣中，該鏈結基區 A 係包含第一 CH3 域多肽且該鏈結基區 B 係包含第二 CH3 域多肽，該第一及第二 CH3 域多肽係獨立包含相較於野生型 CH3 域多肽之胺基酸修飾，其中該第一 CH3 域多肽係包含位置 T350、L351、F405 及 Y407 之胺基酸修飾，並且該第二 CH3 域多肽係包含位置 T350、T366、K392 及 T394 之胺基酸修飾，其中位置 T350 之胺基酸修飾係 T350V、T350I、T350L 或 T350M；位置 L351 之胺基酸修飾係 L351Y；位置 F405 之胺基酸修飾係 F405A、F405V、F405T 或 F405S；位置 Y407 之胺基酸修飾係 Y407V、Y407A 或 Y407I；位置 T366 之胺基酸修飾係 T366L、T366I、T366V 或 T366M；位置 K392 之胺基酸修飾係 K392F、K392L 或 K392M，以及，位置 T394 之胺基酸修飾係 T394W，並且其中胺基酸殘基之該編號係根據 Kabat 中詳述之 EU 指數進行。

【0371】於一些態樣中，位置 K392 之胺基酸修飾係 K392M 或 K392L。於一些態樣中，位置 T350 之胺基酸修飾係 T350V。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽復包含選自 Q347R 以及 S400R 或 S400E 之一者的一個或多個胺基酸修飾。於一些態樣中，該第二 CH3 域多肽復包含選自 L351Y、K360E 以及 N390R、N390D 或 N390E 之一者的一個或多個胺基酸修飾。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽復包含選自 Q347R 以及 S400R 或 S400E 之一者的一個或多個胺基酸修飾，並且該第二 CH3 域多肽復包含選自 L351Y、K360E 以及 N390R、N390D 或 N390E 之一者的一個或多個胺基酸修飾。於一些態樣中，位置 T350 之胺基酸修飾係 T350V。於一些態樣中，位置 F405 之胺基酸修飾係 F405A。於一些態樣中，位置 Y407

之胺基酸修飾係 Y407V。於一些態樣中，位置 T366 之胺基酸修飾係 T366L 或 T366I。於一些態樣中，位置 F405 之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 之胺基酸修飾係 Y407V，位置 T366 之胺基酸修飾係 T366L 或 T366I，並且位置 K392 之胺基酸修飾係 K392M 或 K392L。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400E、F405V 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390R、K392M 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400E、F405T 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390R、K392M 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400E、F405S 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390R、K392M 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400E、F405A 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、T366L、N390R、K392M 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 Q347R、T350V、L351Y、S400E、F405A 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、K360E、T366L、N390R、K392M 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400R、F405A 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390D、K392M 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400R、F405A 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390E、K392M



及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400E、F405A 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390R、K392L 及 T394W。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、L351Y、S400E、F405A 及 Y407V，並且該第二 CH3 域多肽係包含胺基酸修飾 T350V、T366L、N390R、K392F 及 T394W。

**【0372】** 於一些態樣中，單離之異二聚體係包含具有第一 CH3 域多肽及第二 CH3 域多肽的異二聚 CH3 域，該第一 CH3 域多肽係包含位置 F405 及 Y407 之胺基酸修飾，並且該第二 CH3 域多肽係包含位置 T366 及 T394 之胺基酸修飾；其中：(i) 該第一 CH3 域多肽復包含位置 L351 之胺基酸修飾，以及(ii) 該第二 CH3 域多肽復包含位置 K392 之胺基酸修飾，其中位置 F405 之胺基酸修飾係 F405A、F405T、F405S 或 F405V；並且位置 Y407 之胺基酸修飾係 Y407V、Y407A、Y407L 或 Y407I；位置 T394 之胺基酸修飾係 T394W；位置 L351 之胺基酸修飾係 L351Y；位置 K392 之胺基酸修飾係 K392L、K392M、K392V 或 K392F；以及，位置 T366 之胺基酸修飾係 T366I、T366L、T366M 或 T366V，其中該異二聚 CH3 域係具有約攝氏 70 度或更高之解鏈溫度( $T_m$ )以及大於約 90%之純度，以及，其中胺基酸殘基之該編號係根據 Kabat 中詳述之 EU 指數進行。

**【0373】** 於一些態樣中，該鏈結基區 A 係包含第一 CH3 域多肽並且該鏈結基區 B 係包含第二 CH3 域多肽，其中該第一 CH3 域多肽係包含位置 F405 及 Y407 之胺基酸修飾，並且該第二 CH3 域多肽係包含位置 T366 及 T394 之胺基酸修飾；其中：(i) 該第一 CH3 域多肽復包含位置 L351 之

胺基酸修飾，以及(ii) 該第二 CH3 域多肽復包含位置 K392 之胺基酸修飾，其中位置 F405 之胺基酸修飾係 F405A、F405T、F405S 或 F405V；並且位置 Y407 之胺基酸修飾係 Y407V、Y407A、Y407L 或 Y407I；位置 T394 之胺基酸修飾係 T394W；位置 L351 之胺基酸修飾係 L351Y；位置 K392 之胺基酸修飾係 K392L、K392M、K392V 或 K392F；以及，位置 T366 之胺基酸修飾係 T366I、T366L、T366M 或 T366V，其中該異二聚 CH3 域係具有約 70 度 C 或更高之解鏈溫度(T<sub>m</sub>)以及大於約 90%之純度，以及，其中胺基酸殘基之該編號係根據 Kabat 中詳述之 EU 指數進行。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A。於一些態樣中，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366I 或 T366L。於一些態樣中，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y407V。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y407V，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366I 或 T366L，並且位置 K392 處之胺基酸修飾係 K392L 或 K392M。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y407V，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366L，並且位置 K392 處之胺基酸修飾係 K392M。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y407V，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366L，並且位置 K392 處之胺基酸修飾係 K392L。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y407V，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366I，並且位置 K392 處之胺基酸修飾係 K392M。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y407V，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366I，並且位

置 K392 處之胺基酸修飾係 K392L。於一些態樣中，該第一 CH3 域多肽復包含選自 S400D 及 S400E 之位置 S400 處的胺基酸修飾，並且該第二 CH3 域多肽復包含胺基酸修飾 N390R。於一些態樣中，位置 F405 處之胺基酸修飾係 F405A，位置 Y407 處之胺基酸修飾係 Y405V，位置 S400 處之胺基酸修飾係 S400E，位置 T366 處之胺基酸修飾係 T366L，並且位置 K392 處之胺基酸修飾係 K392M。

【0374】 於一些態樣中，該經修飾之第一及第二 CH3 域係藉由 Fc 構造體基於 G 型免疫球蛋白(IgG)構成。該 IgG 可係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。

【0375】 包含變體 CH3 域之其它鏈結基區 A 及鏈結基區 B 係揭示於美國專利第 9,499,634 號及第 9,562,109 號中，其各自係藉由引用而以其整體併入。

【0376】 鏈結基區 A 及鏈結基區 B 可係蛋白質例如天然出現之蛋白質諸如人血清白蛋白之互補性片段。於多個態樣中，鏈結基區 A 及鏈結基區 B 之一者係包含該蛋白質例如之 hSA 第一片段例如 N 端片段，而另一者係包含該蛋白質例如 has 之第二片段例如 C 端片段。於一個態樣中，該等片段係包含 N 端及 C 端片段。於一個態樣中，該等片段係包含兩個內部片段。典型地，該等片段係不重疊。於一個態樣中，該第一片段與第二片段一起係提供該原始蛋白質例如 hSA 之完整序列。該第一片段係提供用於鏈結例如融合至另一序列例如 R1、R2、R3 或 R4 (如本文中定義)之序列的 N 端及 C 端。

【0377】該鏈結基區 A 及鏈結基區 B 可衍生自白蛋白多肽。於一些態樣中，該白蛋白多肽係選自天然人血清白蛋白多肽及人異白蛋白 (alloalbumin) 多肽。該白蛋白多肽可經修飾，使得該鏈結基區 A 及鏈結基區 B 彼此相互作用以形成異二聚體。經修飾之白蛋白多肽的實例係揭示於美國專利第 9,388,231 號及第 9,499,605 號中，其各自係藉由引用而以其整體併入本文。

【0378】據此，本文係提供式 R1---鏈結基區 A—R2 及 R3---鏈結基區 B---R4 之多功能異二聚體蛋白質，其中該鏈結基區 A 及鏈結基區 B 係形成異二聚體。於一些態樣中，該鏈結基區 A 係包含第一多肽且該鏈結基區 B 係包含第二多肽；其中該第一及第二多肽係各自包含胺基酸序列，該胺基酸序列係包含選自天然人血清白蛋白多肽及人異白蛋白多肽之白蛋白多肽的節段；其中該第一及第二多肽係藉由將該白蛋白多肽於分段位點進行分段而獲得，使得分段導致位於該分段位點之 0 至 3 個胺基酸殘基被刪除；其中該第一多肽係包含選自 A194C、L198C、W214C、A217C、L331C 及 A335C 之至少一個突變，並且該第二多肽係包含選自 L331C、A335C、V343C、L346C、A350C、V455C 及 N458C 之至少一個突變；以及，其中該第一及第二多肽可自組裝以形成單體形式之白蛋白多肽的準天然結構。

【0379】於一些態樣中，該分段位點係處於該白蛋白多肽之環圈，其係具有高溶劑可及表面積(SASA)並且限制與該白蛋白表面之剩餘部位的接觸；b) 該分段係導致界於轉運子多肽之間的互補性界面。此等分段位點係揭示於，舉例而言，藉由引用而以其整體併入本文之美國專利第 9,388,231 號。

【0380】於一些態樣中，該第一多肽係包含該白蛋白多肽之殘基 1 至 337 或殘基 1 至 293，並具有本文所揭示之一個或多個突變。於一些態樣中，該第二多肽係包含該白蛋白多肽之殘基 342 至 585 或殘基 304 至 585，並具有本文所揭示之一個或多個突變。於一些態樣中，該第一多肽係包含該白蛋白多肽之殘基 1 至 339、1 至 300、1 至 364、1 至 441、1 至 83、1 至 171、1 至 281、1 至 293、1 至 114、1 至 337、或 1 至 336。於一些態樣中，該第二多肽係包含該白蛋白多肽之殘基 301 至 585、365 至 585、442 至 585、85 至 585、172 至 585、282 至 585、115 至 585、304 至 585、340 至 585、或 342 至 585。

【0381】於一些態樣中，該第一及第二多肽係包含如下表中所述之該白蛋白的殘基。白蛋白之序列係揭示於下。

第一多肽殘基	第二多肽殘基
1 至 300	301 至 585
1 至 364	365 至 585
1 至 441	442 至 585
1 至 83	85 至 585
1 至 171	172 至 585
1 至 281	282 至 585
1 至 114	115 至 585
1 至 339	340 至 585
1 至 337	342 至 585
1 至 293	304 至 585
1 至 336	342 至 585

【0382】於一些態樣中，該第一及第二多肽係包含可與彼此形成共價鍵諸如二硫鍵之鏈結基。該鏈結基之非限制性實例係肽鏈結基。於一些態樣中，該肽鏈結基係包含 GGGGS (SEQ ID NO: 23)。該鏈結基可融合至該第一多肽之 C 端及該第二多肽之 N 端。該鏈結基亦可用以附加本文所揭示之部分而不廢除該等鏈結基形成二硫鍵之能力。於一些態樣中，該第一及第二多肽不包含可形成共價鍵之鏈結基。於一些態樣中，該第一及第二多肽係具有下列取代。

第一多肽取代	第二多肽取代
A217C	V343C
L331C	A350C
A217C	L346C
W214C	V343C
A335C	L346C
L198C	V455C
A217C	A335C
A217C	L331C
L198C	N458C
A194C	V455C

【0383】該白蛋白多肽之序列可係如所示者之人白蛋白的序列，為 N 端訊號傳導殘基經移除後之蛋白質形式  
(MKWVTFISLLFLFSSAYS RGVFRR)

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVT  
 EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK  
 QEPERNECFLQHKDDNPPLPRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY  
 EIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELDRD  
 EGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKL  
 VTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEK  
 PLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  
 MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVF  
 DEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPT  
 LVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP  
 VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL  
 SEKERRQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD  
 DKETCFAEBEGKKLVAASQAALGL (人白蛋白，SEQ ID NO：42)

【0384】於一些態樣中，該鏈結基區 A 與該鏈結基區 B 係形成如本文所揭示之異二聚體。

【0385】於一些態樣中，該肽係包含位於 N 端之由 IgG1 Fc 骨幹之 F(ab')<sub>2</sub> 構成的抗體，該 F(ab')<sub>2</sub> 係融合至該 IgG Fc 骨幹之 C 端的 scFv。於一些態樣中，該 IgG Fc 骨幹係 IgG1 Fc 骨幹。於一些態樣中，該 IgG1 骨幹係取代為 IgG4 骨幹、IgG2 骨幹或其它類似之 IgG 骨幹。這一段落中揭示之 IgG 骨幹可用於本申請案通篇中，其中 Fc 區係指為治療性化合物之一部分。因此，於一些態樣中，由 IgG1 Fc 骨幹之 F(ab')<sub>2</sub> 構成的抗體可係 IgG1 Fc 之抗-MAdCAM 抗體或抗-PD-1 抗體或者係本文所提供之任

意其它靶向部分或效應子結合/調控部分。於一些態樣中，如果 N 端區係抗-MAdCAM 抗體，則融合至 C 端之 scFV 節段可係抗-PD-1 抗體；或者，如果 N 端區係抗-PD-1 抗體，則融合至 C 端之 scFV 節段可係抗-MAdCAM 抗體。於這一非限制性實例中，該 N 端可係靶向部分諸如本文中提供者中之任一者，並且該 C 端可係效應子結合/調控部分諸如本文中提供者中之任一者。或者，於一些態樣中，該 N 端可係效應子結合/調控部分諸如本文中提供者中之任一者，並且該 C 端可係靶向部分諸如本文中提供者中之任一者。

**【0386】** 於一些態樣中，該 N 端可係靶向部分諸如本文中提供者中之任一者，並且該 C 端可係效應子結合/調控部分諸如本文中提供者中之任一者。

**【0387】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含兩個同二聚之多肽。於一些態樣中，該多肽之 N 端係包含效應子結合/調控部分，該部分係融合至人 IgG1 Fc 域(例如，CH2 及/或 CH3 域)。於一些態樣中，該 Fc 域之 C 端係另一融合至該靶向部分之鏈結基。因此，於一些態樣中，該分子可使用式 R1-鏈結基 A-Fc 區-鏈結基 B-R2 表示，其中 R1 可係效應子結合/調控部分，R2 係靶向部分，鏈結基 A 及鏈結基 B 係獨立為如本文所提供者之鏈結基。於一些態樣中，鏈結基 1 與鏈結基 2 係相異。

**【0388】** 於一些態樣中，該分子可使用式 R1-鏈結基 A-Fc 區-鏈結基 B-R2 表示，其中 R1 可係靶向部分，R2 係效應子結合/調控部分，鏈結基 A 及鏈結基 B 係獨立為如本文所提供者之鏈結基。於一些態樣中，鏈結基 A 與鏈結基 B 係相異。該等鏈結基可係選自本文所提供之非限制性實例。



於一些態樣中，R1 及 R2 係獨立選自 F(ab')<sub>2</sub> 及 scFV 抗體域。於一些態樣中，R1 及 R2 係相異之抗體域。於一些態樣中，該 scFV 係 VL-VH 域取向。

**【0389】** 於一些態樣中，該治療性化合物係雙特異性抗體。於一些態樣中，該等雙特異性抗體係由包含下列之多肽鏈構成：

鏈 1：nt-VH1-CH1-CH2-CH3-鏈結基 A-scFv[VL2-鏈結基 B-VH2]-ct

鏈 2：nt-VH1-CH1-CH2-CH3-鏈結基 A-scFv[VL2-鏈結基 B-VH2]-ct

鏈 3：nt-VL1-CL-ct

鏈 4：nt-VL1-CL-ct，

其中鏈 1 與鏈 2 係彼此相同，並且鏈 3 與鏈 4 係彼此相同，

其中鏈 1 係與鏈 2 形成同二聚體；並且鏈 3 及鏈 4 係與鏈 1 及鏈 2 相關聯。換言之，當每一輕鏈係與每一重鏈相關聯時，VL1 係與 VH1 相關聯並且 CL 係與 CH1 相關聯以形成兩個功能性 Fab 單元。不受縛於任何特定理論，每一 scFv 單元本質上係功能性，因為 VL2 及 VH2 係串聯地與如本文所提供之鏈結基(例如，GGGGS (SEQ ID NO：23)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO：22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)共價鏈結。彼此獨立之鏈結基 A 及鏈結基 B 的序列可係相同或相異，或如本申請通篇另做揭示者。因此，於一些態樣中，鏈結基 A 係包含 GGGGS (SEQ ID NO：23)或其兩個重複、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)、或

GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO : 22)。於一些態樣中，鏈結基 B 係包含 GGGGS (SEQ ID NO : 23)或其兩個重複、GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO : 30)、或 GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO : 22)。該 scFv 可以 NT-VH2-VL2-CT or NT-VL2-VH2-CT 取向排列。NT 或 nt 係表示蛋白質之 N 端，並且 CT 或 ct 係表示蛋白質之 C 端。CH1、CH2 及 CH3 係來自 IgG Fc 區之域，並且 CL 係表示恆定輕鏈，其可係  $\kappa$  或  $\lambda$  家族輕鏈。其它定義係表示它們於該技藝中正常使用之方式。

【0390】於一些態樣中，該 VH1 及 VL1 域係衍生自該效應子分子，並且該 VH2 及 VL2 域係衍生自該靶向部分。於一些態樣中，該 VH1 及 VL1 域係衍生自該靶向部分，並且該 VH2 及 VL2 域係衍生自該效應子結合/調控部分。

【0391】於一些態樣中，該 VH1 及 VL1 域係衍生自抗-PD-1 抗體，並且該 VH2 及 VL2 域係衍生自抗-MAdCAM 抗體。於一些態樣中，該 VH1 及 VL1 域係衍生自抗-MAdCAM 抗體，並且該 VH2 及 VL2 域係衍生自抗-PD-1 抗體。

【0392】於一些態樣中，鏈結基 A 係包含 1、2、3、4 或 5 個 GGGGS (SEQ ID NO : 23)重複。於一些態樣中，鏈結基 B 係包含 1、2、3、4 或 5 個 GGGGS (SEQ ID NO : 23)重複。為避免產生疑問，於本申請通篇所使用之鏈結基 A 及鏈結基 B 的序列係彼此獨立。因此，於一些態樣中，鏈結基 A 與鏈結基 B 可係相同或相異。於一些態樣中，鏈結基 A 係包含 GGGGS (SEQ ID NO : 23)或其兩個重複、

GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)、或

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22)。於一些態樣中，鏈結基 B 係包含 GGGGS (SEQ ID NO : 23)或其兩個重複、

GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)、或

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22)。

**【0393】** 於一些態樣中，該治療性化合物係包含輕鏈及重鏈。於一些態樣中，該輕鏈及重鏈係於 N 端以靶向部分之 VH 域起始，之後為人 IgG1 之 CH1 域，該 CH1 域係融合至人 IgG1 之 Fc 區(例如，CH2-CH3)。於一些態樣中，Fc 區之 C 端係融合至如本文所提供之鏈結基，諸如但不限於，GGGGGS(SEQ ID NO : 23)或其兩個或三個重複、或者 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)。隨後，該鏈結基可融合至效應子結合/調控部分，諸如本文所體用之效應子部分中的任一者。該等多肽可同二聚化，因為透過該重鏈同二聚作用，係導致治療性化合物具有兩個效應子部分，諸如兩個抗-PD-1 抗體。以此取向，該靶向部分係 IgG 型式，存在兩個 Fab 臂，每一 Fab 臂係識別該靶向部分之結合夥伴，例如，藉由抗-MAdCAM 靶向部分結合之 MAdCAM。

**【0394】** 於一些態樣中，該治療劑或多肽係包含下列式：

具有可變重鏈及可變輕鏈之呈 IgG 同工型的抗體(靶向部分)，例如，具有效應子分子諸如 IL-2 突變蛋白質。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係融合於該可變重鏈之 C 端。這可藉由式 VL 及 VH-IgG 恆定域-L1-E 表示，其中 L1 係鏈結基諸如本文所提供之甘胺酸/絲胺酸鏈結基，E 係效

應子分子諸如 IL-2 突變蛋白質，並且 VL 及 VH 係可變輕鏈及可變重鏈。  
該 VL 域可係  $\kappa$  域。於一些態樣中，該 IgG 恆定域係包含下列之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
(SEQ ID NO : 44)

【0395】於一些態樣中，該鏈結基係包含 GGGGS。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含本文所提供之 IL-2 突變蛋白質諸如 SEQ ID NO : 31 至 41 中之一者，其亦可具有附接至該 IL-2 突變蛋白質之 N 端或 C 端的 Fc 分子。該 Fc 域可包含 SEQ ID NO : 21 或 43。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 47 至 60 中之一者。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 41 或 SEQ ID NO : 56。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 40 或 SEQ ID NO : 55。

【0396】於一些態樣中，該靶向部分係 MAdCAM 抗體。

【0397】於一些態樣中，該 MAdCAM 抗體係選自下表。

表 6

純株 ID	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	scFv
1.	FTFSSYG MH (SEQ ID NO : 61)	AVISDD GSDKYY A (SEQ ID NO : 62)	CTTSKY YYYYG MDVW (SEQ ID NO : 63)	QASQDIS KSLN (SEQ ID NO : 64)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQGYS TPLTF (SEQ ID NO : 66)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISDDGSDKYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCTTSKY YYYGMDVWGQTTVTVSSG GGSGGGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CQASQDISKSLNHWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTITSSLPEDFATY YCQQGYSTPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 67)
2.	YPIFIGYY LH (SEQ ID NO : 68)	GIINPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 69)	CAREGR LSYGMD AW (SEQ ID NO : 70)	RASQSI SYLA (SEQ ID NO : 71)	GASTLE S (SEQ ID NO : 72)	CQQTW GPPFTF (SEQ ID NO : 73)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYPIFIGYYLHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDVAVYYCAREGRL SYGMDAWGQGTTLVTVSSGG GGSGGGGGSGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYGASTLESGVPSRFSGSG SGTDFLTITSSLPEDFATYYC QQTWGPFFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 74)
3.	YPIFIGQY LH (SEQ ID NO : 75)	GIINPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 69)	CAREGR LSYGMD AW (SEQ ID NO : 70)	RASQSI SYLA (SEQ ID NO : 71)	GASTLE S (SEQ ID NO : 72)	CQQTW GPPFTF (SEQ ID NO : 73)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYPIFIGQYLHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDVAVYYCAREGRL SYGMDAWGQGTTLVTVSSGG GGSGGGGGSGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYGASTLESGVPSRFSGSG SGTDFLTITSSLPEDFATYYC QQTWGPFFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 76)
4.	GTFSSYA IS (SEQ ID NO : 77)	GSINPSG DTTSYA (SEQ ID NO : 78)	CAKDKA QWLVG YFDYW	QASQDIS NSLN (SEQ ID NO : 80)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS SVITF (SEQ ID NO : 81)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGSINPSGDTTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYM

			(SEQ ID NO : 79)				ELSSLRSED TAVYYCAKDKA QWLVGYFDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNSLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQSYSSVITFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 82)
5.	FTFSSY WMH (SEQ ID NO : 83)	SSISPGG SNIDYA (SEQ ID NO : 84)	CAREVQ LSHYDY W (SEQ ID NO : 85)	RASQGIS NSLA (SEQ ID NO : 86)	GASSLQ S (SEQ ID NO : 87)	CQQANS FPFTF (SEQ ID NO : 88)	EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLS CAASGFTFSSYWMHWVRQA PGKGLEWVSSISPGGSNIDYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREVQL SHYDYWGQGLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNSLAWYQQKPGKAPKL LIYGASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTISLQPEDFATYYCQQ ANSFPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 89)
6.	FTFNYY AFH (SEQ ID NO : 90)	SRINSYG TSTTYA (SEQ ID NO : 91)	CAREGP VAGYW YFDLW (SEQ ID NO : 92)	RASQIIG TNLA (SEQ ID NO : 93)	GASSLQ S (SEQ ID NO : 87)	CQQSYR LPFTF (SEQ ID NO : 94)	EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLS CAASGFTFNYYAFHWVRQAP GKGLEWVSRINSYGTSTTYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREGPV AGYWYFDLWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQIIGTNLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQSYRLPFTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 95)
7.	YTFTGY HIH (SEQ ID NO : 96)	GIINPSG GSTIYA (SEQ ID NO : 97)	CAKDWS SWYLG FDYW (SEQ ID NO : 98)	RASQNIS SSLN (SEQ ID NO : 99)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYT TPYTF (SEQ ID NO : 100)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYHIHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTIYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSED TAVYYCAKDWS WYLGPFDYWGQGLVTVSSG GGGGSGGGGSGGGGSGGGG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQNISSLN WYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY

							YCQQSYTTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 101)
8.	FMPGDY AMH (SEQ ID NO : 102)	SAISGSG GSTYYA (SEQ ID NO : 103)	CAKDLV VAGIWI FDLW (SEQ ID NO : 104)	RASQGIS NNLN (SEQ ID NO : 105)	DASSLES (SEQ ID NO : 106)	CQQTHS FPSTF (SEQ ID NO : 107)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFMFGDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDLVV AGIWIYFDLWGRGTLVTVSSG GGSGGGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNNLNWYQQKPGK APKLLIYDASSLESGVPSRFSG SGSGTDFLTITSSLPEDFATY YCQQTHSFPSTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 108)
9.	FTFSDY YMN (SEQ ID NO : 109)	SVIGESG GSTYYA (SEQ ID NO : 110)	CAADPV SRWPKH GGGDY W (SEQ ID NO : 111)	RASQGIS SSLA (SEQ ID NO : 112)	AASTLQ S (SEQ ID NO : 113)	CQQSYS TPWTF (SEQ ID NO : 114)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDYYMNWVRQA PGKGLEWVSVIGESGGSTYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAADPV SRWPKHGGGDYWGQGLVTV VSSGGGGSGGGSGGGSGGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQGISSSLAWYQQK PGKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITSSLPED FATYYCQQSYSTPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO : 115)
10.	YTLTTW YMY (SEQ ID NO : 116)	GWINPN RGATNY A (SEQ ID NO : 117)	CAKGD WGAMD VW (SEQ ID NO : 118)	RASDNI GSWLA (SEQ ID NO : 119)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQGYS TPPTF (SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTLTTWYMYWVRQ APGQGLEWMGWINPNRGAT NYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMESSLRSEDVAVYYCAK GDLWGAMDVWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASDNIGSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFLTITSSLPED FATYYCQQGYSTPPTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO : 121)
11.	YTFTTY YMH (SEQ ID NO : 122)	GGFDPE DGETIYA (SEQ ID NO : 123)	CARHAV AGAVGA GYYYYG MDVW	RASESIS NWLA (SEQ ID NO : 125)	AASTLQ S (SEQ ID NO : 113)	CQQSYS VPPTF (SEQ ID NO : 126)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTTYMHVVRQ APGQGLEWMGGFDPEGETI YAKKFQGRVTMTRDTSTSTV YMESSLRSEDVAVYYCARH

			(SEQ ID NO : 124)				AVAGAVGAGYYYYGMDVWG QGTMTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASESISNWL AWYQQKPKGKAPKLLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSVFP TFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 127)
12.	YTFTGY YMH (SEQ ID NO : 128)	GWIGPN SGDTNY A (SEQ ID NO : 129)	CARDLD HNWYF DLW (SEQ ID NO : 130)	RSSQSL HSNGYN YLD (SEQ ID NO : 131)	SSSNRAP (SEQ ID NO : 132)	CMQALH IPLTF (SEQ ID NO : 133)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYMHVWRQ APGQGLEWMGWIGPNSGDT NYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDVAVYYCAR DLHDHNWYFDLWGRGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLHSNGYNYLDWY LQKPGQSPQLLIYSSSNRAPG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQALHIPLTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO : 134)
13.	FTFDDY AMH (SEQ ID NO : 135)	SYIDASG TTIYYA (SEQ ID NO : 136)	CAKDQA AAGYW YFDLW (SEQ ID NO : 137)	QASQDIS NYLN (SEQ ID NO : 138)	KASTLE S (SEQ ID NO : 139)	CQQSYS TPITF (SEQ ID NO : 140)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSYIDASGTTIYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDQA AAGYWYFDLWGRGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYKASTLESGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPITFGQTRLEI K (SEQ ID NO : 141)
14.	YTFTDY HIH (SEQ ID NO : 142)	GGIVPRS GSTTYA (SEQ ID NO : 143)	CAKDES SGWYF DYW (SEQ ID NO : 144)	RSSQSL HSNGYN YLD (SEQ ID NO : 131)	SAYNRA S (SEQ ID NO : 145)	CMQALQ TPLTF (SEQ ID NO : 146)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYHIHWVRQA PGQGLEWMGGIVPRSGSTTY AQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDVAVYYCAKDESS GWYFDYWGQGLVTVSSG GGGGSGGGGSGGGGSGGGG DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYSAYNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA



							EDVGVVYYCMQALQTPPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO : 147)
15.	YTFTNY YMH (SEQ ID NO : 148)	GGIPIV DRVKYA (SEQ ID NO : 149)	CAKGRY TVNYYY GMDVW (SEQ ID NO : 150)	QANQDI SNYLN (SEQ ID NO : 151)	RASKLE A (SEQ ID NO : 152)	CQQSSEI PYSF (SEQ ID NO : 153)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTNYYMHWVRQ APGQGLEWMGGIPIVDRVKY AQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDVAVYYCAKGRYT VNYYYGMDVWGQGTITVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQANQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYRASKLEAGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLPED FATYYCQQSSEIPYSFGQGTK LEIK (SEQ ID NO : 154)
16.	FTFEDY AMH (SEQ ID NO : 155)	SYLNSD GGSTSY A (SEQ ID NO : 156)	CAKDYC TNGVCA FDYW (SEQ ID NO : 157)	RASQSI TYLN (SEQ ID NO : 158)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQSYTI PITF (SEQ ID NO : 160)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLS CAASGFTFEDYAMHWVRQAP GKGLEWVSYLNSDGGSTSYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDYCT NGVCAFADYWGQGLVTVSSG GGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQISITLYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLPEDFAT YYCQQSYTIPITFGQGRLEIK (SEQ ID NO : 161)
17.	FTFSDSA MH (SEQ ID NO : 162)	SAISGSG STIYYA (SEQ ID NO : 163)	CVSDIAY AGHWY FDLW (SEQ ID NO : 164)	RASQSI TFLN (SEQ ID NO : 165)	AASRL E (SEQ ID NO : 166)	CQQANS FPLTF (SEQ ID NO : 167)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSAMHWVRQAP GKGLEWVSAISGSGSTIYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVSDIAYAG HWYFDLWGRGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVITCR ASQSISTFLNWYQQKPGKAP KLLIYAASRLEGGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLPEDFATYY CQQANSFPLTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 168)
18.	FTFSSY WMS (SEQ ID NO : 169)	SYISGDS GYTNYA (SEQ ID NO : 170)	CARANS SGWYD WYFDL W (SEQ ID NO : 171)	RASQSI SYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQAP GKGLEWVSYISGDSGYTNYA APVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCARANSS

			ID NO : 171)				GWYDWFYDLWGRGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPLTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO : 174)
19.	FTFDDY AMH (SEQ ID NO : 135)	SGISWN SGSIGYA (SEQ ID NO : 175)	CAKDIV AAGHY YGMDV W (SEQ ID NO : 176)	QASQDIS NYLN (SEQ ID NO : 138)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSIGYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDIVA AGHYGMDVWGQGTIVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPLTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO : 177)
20.	FTFDDY AMH (SEQ ID NO : 135)	SYIDTSS SHLYYA (SEQ ID NO : 178)	CARDEA AAGYYG MDVW (SEQ ID NO : 179)	QAGQDI SNYLN (SEQ ID NO : 180)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQTYS TPITF (SEQ ID NO : 181)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSYIDTSSSHLYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDEAA AGYYGMDVWGQGTIVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQAGQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQTYSPTITFGQGTKLE IK (SEQ ID NO : 182)
21.	FTFSNA WMS (SEQ ID NO : 183)	STIVGN GGATYY A (SEQ ID NO : 184)	CARDNP LRWQG MDVW (SEQ ID NO : 185)	RASQDIS NYLN (SEQ ID NO : 186)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYSI PPTF (SEQ ID NO : 187)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNAWMSWVRQAP GKGLEWVSTIVGNGGATYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDNPL RWQGMVWGQGTIVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY

							YCQSYSIPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 188)
22.	FTFSSYQ MS (SEQ ID NO : 189)	SYISSSS TYTNYA (SEQ ID NO : 190)	CARANS SSWYD WYFDL W (SEQ ID NO : 191)	RASQSI SYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGGGLVQPGSLRLS CAASGFTFSSYQMSWVRQAP GKGLEWVSYISSSSTYTNYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARANSSS WYDWYFDLWGQGLVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQSYSSTPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO : 192)
23.	FTFSSYA MH (SEQ ID NO : 193)	SGISGSG GSAYYA (SEQ ID NO : 194)	CATSQA PVDYYY YGMDV W (SEQ ID NO : 195)	RASQSI SWLA (SEQ ID NO : 196)	AASNLR (SEQ ID NO : 197)	CQSYSI PITF (SEQ ID NO : 198)	EVQLLESGGGLVQPGSLRLS CAASGFTFSSYAMHWVRQAP GKGLEWVSGISGSGGSAYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCATSQAP VDYYYYGMDVWGQGTVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVDR VTITCRASQSISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASNLRGVPS RFSGSGSGTDFLTISLQPED FATYYCQSYSIPITFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 199)
24.	FTFSSY WMS (SEQ ID NO : 169)	SYISGSS SYTNYA (SEQ ID NO : 200)	CARVGS SGWYD WYFDL W (SEQ ID NO : 201)	RASQSI SYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLVESGGGLVKPGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQAP GKGLEWVSYISGSSSYTNYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLKTEDTAVYYCARVGSSG WYDWYFDLWGRGTLVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQSYSSTPLTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 202)
25.	YTLTTW YMY (SEQ ID NO : 116)	GWINPN RGATNY A (SEQ ID NO : 117)	CAKGDL WGAMD VW (SEQ ID NO : 118)	RASDNI GSWLA (SEQ ID NO : 119)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQGY TPPTF (SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTLTTWYMYWVRQ APGQGLEWMGWINPNRGAT NYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMESSLRSEDVAVYYCAK

							GDLWGAMDVWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASDNIGSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQGYSTPPTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO : 121)
26.	YTLTTW YMY (SEQ ID NO : 116)	GWINPN RGATNY A (SEQ ID NO : 117)	CAKGDL WGAMD VW (SEQ ID NO : 118)	RASDNI GSWLA (SEQ ID NO : 119)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQGYS TPPTF (SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTLTTWYMYWVRQ APGQGLEWMGWINPNRGAT NYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDFAVYYCAK GDLWGAMDVWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASDNIGSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQGYSTPPTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO : 203)
27.	YTFTGY YIH (SEQ ID NO : 204)	GWMNP NSGNTG YA (SEQ ID NO : 205)	CARDPG FLGYCS GGSCYD GWFD W (SEQ ID NO : 206)	RASQSI SYLH (SEQ ID NO : 207)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYT APYTF (SEQ ID NO : 208)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYYIHWVRQA PGQGLEWMGWMPNSGNTG YAKQFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDFAVYYCARDP GFLGYCSGGSCYDGWFDW GQGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGSDIQMTQSPSSL SASVGDRVITICRASQSISSYL HWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFAVYYCQQSYTAPY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 209)
28.	YTFTDY FLH (SEQ ID NO : 210)	GWMNP TSGNTG YA (SEQ ID NO : 211)	CAREGE GSGFDY W (SEQ ID NO : 212)	RASQGI NSWLA (SEQ ID NO : 213)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYFLHWVRQA PGQGLEWMGWMPNPTSGNTG YAKQFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDFAVYYCARE GEGSGFDYWGQGLTVTVSSG GGGGSGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRASQGINSWLAWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFAT

							YYCQQSYSTPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 214)
29.	YTFTSY YMH (SEQ ID NO : 215)	AWMNP NSGNTG YA (SEQ ID NO : 216)	CARDYD FWSGSL GYW (SEQ ID NO : 217)	RASQGIS NYLA (SEQ ID NO : 218)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS TPWTF (SEQ ID NO : 114)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQ APGQGLEWMAWMNPNSGNT GYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDVAVYYCAR DYDFWSGSLGYWGQGLVT VSSGGGGSGGGSGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVDR VTITCRASQGISNYLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLPED FATYYCQQSYSTPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO : 219)
30.	YTLTTW YMY (SEQ ID NO : 116)	GWINPN RGATNY A (SEQ ID NO : 117)	CAKGD LWGAMD VW (SEQ ID NO : 118)	RASDNI GSWLA (SEQ ID NO : 119)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQGYS TPPTF (SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTLTTWYMYVVRQ APGQGLEWMGWINPNRGAT NYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDVAVYYCAK GDLWGAMDVWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVDRV TITCRASDNIGSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLPED FATYYCQQGYSTPPTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO : 121)
31.	YTFTSY YMH (SEQ ID NO : 215)	GIINPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 69)	CARDTG YSYGRY YYYGM DVW (SEQ ID NO : 220)	RASQSIG RWLA (SEQ ID NO : 221)	DASNLQ S (SEQ ID NO : 222)	CQQSYSI PITF (SEQ ID NO : 198)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCARDT GYSYGRYYYYGMDVWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSIGRWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSIPITFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO : 223)
32.	YTLTDY YMH (SEQ ID NO : 224)	GIINPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 69)	CAREEY SSSSGYF DYW (SEQ ID NO : 225)	RASQGIS SWLA (SEQ ID NO : 226)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTLTDYMHVVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCAREEY

							SSSSGYFDYWGQGLTVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLASVGDRTI TCRASQGISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 227)
33.	YTFTSY GIS (SEQ ID NO : 228)	GWMHP KSGDTG LT (SEQ ID NO : 229)	CARDTP YYYYG MDVW (SEQ ID NO : 230)	RASQIS SWLA (SEQ ID NO : 196)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS VPITF (SEQ ID NO : 231)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWMHPKSGDTGL TQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCARDTP YYYYGMDVWGQGTITVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLASVGDRTI TCRASQSISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 232)
34.	FTFGDY AMS (SEQ ID NO : 233)	SYISGDI GYTNYA (SEQ ID NO : 234)	CARDVA ATGNWY FDLW (SEQ ID NO : 235)	RASQIS SYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFGDYAMSWVRQAP GKGLEWVSYISGDIGYTNYA APVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDVAVYYCARDVAA TGNWYFDLWGRGTLTVVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGG DIQMTQSPSSLASVGDRTIT CRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQSYSTPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 236)
35.	FSFSSYT MN (SEQ ID NO : 237)	SFITSSS RTIYYA (SEQ ID NO : 238)	CARDRR GDYGDS WYFDL W (SEQ ID NO : 239)	RASQSV RNYLA (SEQ ID NO : 240)	GASTRA T (SEQ ID NO : 241)	CQQYGS SPLTF (SEQ ID NO : 242)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFSFSSYTMNWVRQAP GKGLEWV SFITSSSRTIYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDVAVYYCARDRRGD YGDSWYFDLWGRGTLTVVSS GGGSGGGGSGGGGSGGGG SEIVMTQSPATLSVSPGERATL SCRASQSVRNWYLA WYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISLQSEDFAV

							YYCQQYGSSPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 243)
36.	YTFTGH YMH (SEQ ID NO : 244)	GIINPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 69)	CARDTG YSYGRY YYYGM DVW (SEQ ID NO : 220)	RASQSIG RWLA (SEQ ID NO : 221)	DASNLQ S (SEQ ID NO : 222)	CQQSYSI PITF (SEQ ID NO : 198)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGHYMHVVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCARDT GYSYGRYYYYGMDVWGQGT TVTSSGGGGSGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSIGRWLAWY QKPKAPKLLIYDASNLQS GVPSRFSGSGGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSIPITFGG GTKVEIK (SEQ ID NO : 245)
37.	YTFSKH FVH (SEQ ID NO : 246)	GWMNP NSGNSG YA (SEQ ID NO : 247)	CARGEG GYYYYG MDVW (SEQ ID NO : 248)	RASQSIG SWLA (SEQ ID NO : 196)	AASLQ S (SEQ ID NO : 113)	CQQSYS TPWTF (SEQ ID NO : 114)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSKHFVHWVRQA PGQGLEWMGWMNPNSGNSG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDVAVYYCARG EGGYYYGMDVWGQGT VSSGGGGSGGGSGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWYQK PGKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO : 249)
38.	FTFGSYS MS (SEQ ID NO : 250)	SAIGTG GGTYA (SEQ ID NO : 251)	CAKGTP YYYYYG MDVW (SEQ ID NO : 252)	RASQPL SNWLA (SEQ ID NO : 253)	AASLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQAISF PLTF (SEQ ID NO : 254)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFTFGSYSMSWVRQAP GKGLEWVSAIGTGGGTYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDVAVYYCAKGPYY YYYGMDVWGQGTMTVSSG GGSGGGGGSGGGSGGGG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQPLSNWLAWYQKPG KAPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQAISFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 255)
39.	YTFTSY YMH (SEQ ID NO : 215)	GWMNP NSGNTG YA (SEQ ID NO : 205)	CARDLG YYDSSG YFGAFDI W (SEQ NO : 257)	QSSDIS SSLN (SEQ ID NO : 257)	AASLQI (SEQ ID NO : 258)	CQQTYS TPYTF (SEQ ID NO : 259)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVVRQ APGQGLEWMGWMNPNSGNT GYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDVAVYYCAR

			ID NO : 256)				DLGYYDSSGYFGAFDIWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCQSSSEDISSSLNW YQKPKGKAPKLLIYAASSLQI GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTYPYTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO : 260)
40.	YTFTSY GIS (SEQ ID NO : 228)	GIINPRG GSTIFA (SEQ ID NO : 261)	CARGTR SSGWYG WFDPW (SEQ ID NO : 262)	RASQGI GNWLA (SEQ ID NO : 263)	AASNLE T (SEQ ID NO : 264)	CQQIHS YPLTF (SEQ ID NO : 265)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGINPRGGSTIFAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDVAVYYCARGTRSS GWYGWFDPWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQGIGNWLAWYQKPKG KAPKLLIYAASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYCQIHSYPLTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO : 266)
41.	FTFDDY GMS (SEQ ID NO : 267)	SYISSSS SYIYYA (SEQ ID NO : 268)	CAREIA AAGFYG MDVW (SEQ ID NO : 269)	RASQSI SYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYGMSWVRQA PGKLEWVSYISSSSYIYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDVAVYYCAREIAA AGFYGMDVWGQGTITVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSISSYLNWYQKPKG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFA YYCQSYSTPLTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO : 270)
42.	GTLSTRY GVS (SEQ ID NO : 271)	GGIPIFG TTNYA (SEQ ID NO : 272)	CARDRV YYDSSG YPTWYF DLW (SEQ ID NO : 273)	RASQSV SSSYLA (SEQ ID NO : 274)	GASTRA T (SEQ ID NO : 241)	CQQYGS SPITF (SEQ ID NO : 275)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTLSTRYGVSWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDVAVYYCARDRVY DSSGYPTWYFDLWGRGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSED



							FAVYYCQQYGSSPITFGQGTK VEIK (SEQ ID NO : 276)
43.	FTFDDF AMH (SEQ ID NO : 277)	SGISGNG DSRYYA (SEQ ID NO : 278)	CARDAS YGGNYG MDVW (SEQ ID NO : 279)	QASQDI RNYLN (SEQ ID NO : 280)	KASTLE S (SEQ ID NO : 139)	CQQANS FPLTF (SEQ ID NO : 167)	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDDFAMHWVRQAP GKGLEWVSGISGNGDSRYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDASY GGNYGMDVWGQGT TVTVSS GGGGSGGGSGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDIRNYLNWYQQKPG KAPKLLIYKASTLESGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQANSFPLTFPGGTKVDI K (SEQ ID NO : 281)
44.	FTFSSY WMS (SEQ ID NO : 169)	SAIGTG GGTYAA (SEQ ID NO : 251)	CAREWL VPYYGM DVW (SEQ ID NO : 282)	RASQSI RWLA (SEQ ID NO : 283)	GASNLQ S (SEQ ID NO : 284)	CQQSYS TPWTF (SEQ ID NO : 114)	EVQLVES GGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQAP GKGLEWVSAIGTGGTYAA PVKGRFTISRDD SKNTLYLQM NSLKTEDTAVYYCAREWLVP YYGMDVWGQGT TVTVSSGG GGSGGGSGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISRWLAWYQQKPGKA PKLLIYGASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPWTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 285)
45.	FSVSSN YMS (SEQ ID NO : 286)	AGISYD GSSKPY A (SEQ ID NO : 287)	CARSRGI AARPLQ HW (SEQ ID NO : 288)	KSSQSV LYSSNN KNYLA (SEQ ID NO : 289)	WASTRQ S (SEQ ID NO : 290)	CHQYYG HPPTF (SEQ ID NO : 291)	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFSVSSNYMSWVRQAP GKGLEWVAGISYDGSSKPYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSRGI AARPLQHWGQGT LVTVSSGG GGSGGGSGGGSGGGGSDI VMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRQSGV PDRFSGSGGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCHQYYGHPPTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO : 292)
46.	FSVSSN YMS (SEQ ID NO : 286)	AGISYD GSSKPY A (SEQ ID NO : 287)	CARSRGI AARPLQ HW (SEQ ID NO : 288)	KSSQSV LYSSNN KNYLA (SEQ ID NO : 289)	QASTRQ S (SEQ ID NO : 293)	CHQYYG HPPTF (SEQ ID NO : 291)	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFSVSSNYMSWVRQAP GKGLEWVAGISYDGSSKPYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSRGI

							AARPLQHWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYQASTRQSGV PDRFSGSGGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCHQYYGHPPTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO : 294)
47.	FSFSDY GMH (SEQ ID NO : 295)	SAISGSG GSTYYA (SEQ ID NO : 103)	CARDGG WQPAAI LDYW (SEQ ID NO : 296)	RASQGIS NNLN (SEQ ID NO : 105)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQSYS TPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFSFSDYGMHWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGG WQPAAILDYWGQTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQGISNNLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQSYSTPLTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO : 297)
48.	FTFSDH GMH (SEQ ID NO : 298)	SVIYGG ESTYYA (SEQ ID NO : 299)	CARDPA VAGGGI FDYW (SEQ ID NO : 300)	RASQGIS NYLA (SEQ ID NO : 218)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQSYS TCYTF (SEQ ID NO : 301)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDHGMHWVRQA PGKGLEWVSVIYGGESTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPAV AGGGIFDYWGQTLVTVSSG GGSGGGGSGGGGSGGGG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGVPSRFS GSGGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTCYTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO : 302)
49.	DTFTGY YIH (SEQ ID NO : 303)	GWINPN SGGTNY A (SEQ ID NO : 304)	CARSGL WLGSY GMDVW (SEQ ID NO : 305)	RASQTIS IWLA (SEQ ID NO : 306)	DASTLQ S (SEQ ID NO : 307)	CQQYSS YPLTF (SEQ ID NO : 308)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGDTFTGYIHWVRQA PGQGLEWMGWINPNSGGTN YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMESSLRSEDVAVYYCARSG LWLGSYYGMDVWGQTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQTISIWLAWYQQK PGKAPKLLIYDASTLQSGVPS RFSGSGGTDFTLTISSLQPED

							FATYYCQQYSSYPLTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO : 309)
50.	YTFTSY DIN (SEQ ID NO : 310)	GWINPN SGTTGY A (SEQ ID NO : 311)	CARSPY YYYGM DVW (SEQ ID NO : 312)	RASHFIS RWVA (SEQ ID NO : 313)	AASTLQ S (SEQ ID NO : 113)	CQQSYS GISF (SEQ ID NO : 314)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYDINWVRQA PGQGLEWMGWINPNSGTTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCARSPY YYYGMDVWGQGTITVTVSSG GGSGGGGGSGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASHFISRWVAWYQKPKGK APKLLIYAASTLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTITSSLPEDFATY YCQQSYSGISFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 315)
51.	FTFNNY GMN (SEQ ID NO : 316)	SRINSDG SSTSYA (SEQ ID NO : 317)	CARGAY YYYYM DVW (SEQ ID NO : 318)	RASQSV SGSYLA (SEQ ID NO : 319)	ATSSRAS (SEQ ID NO : 320)	CQQYYS GLTF (SEQ ID NO : 321)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLS CAASGFTFNNYGMNWVRQA PGKGLEWVSRINSDGSSTSYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAYY YYMDVWGQGLTVTVSSGG GGSGGGGGSGGGSGGGGSEI VMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSGSYLAWYQKPKGQ APRLLIYATSSRASGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYYSGLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 322)
52.	FTFSNSD MN (SEQ ID NO : 323)	AHIWND GSQKYY A (SEQ ID NO : 324)	CARDRT DPGYSS AMDVW (SEQ ID NO : 325)	RASQDI RNYLG (SEQ ID NO : 326)	DASSLE T (SEQ ID NO : 327)	CQQATS LPLTF (SEQ ID NO : 328)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNSDMNWVRQAP GKGLEWVAHIWNDGSQKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDRT DPGYSSAMDVWGQGTITVTV SSGGGGSGGGGGSGGGSGGGG GSDIQMTQSPSSLSASVDRV TITCRASQDIRNYLGWYQKPK PGKAPKLLIYDASSLETGVPS RFSGSGSGTDFLTITSSLPED FATYYCQQATSLPLTFGGGK VEIK (SEQ ID NO : 329)
53.	YTFTSY DIN (SEQ ID NO : 310)	GWMNP NSGNTG YA (SEQ ID NO : 205)	CAKDSD YSNLLW DYW (SEQ ID NO : 330)	RASQDIT NDLG (SEQ ID NO : 331)	QASSLES (SEQ ID NO : 332)	CQQSYTI PLTF (SEQ ID NO : 333)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYDINWVRQA PGQGLEWMGWMNPNSGNTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDVAVYYCAKD

							SDYSNLLWDYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDITNDLGWYQQKP GKAPKLLIYQASSLESGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDF ATYYCQQSYTIPLTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 334)
54.	FTFGDY AMS (SEQ ID NO : 233)	AVVSYD GTNKYY A (SEQ ID NO : 335)	CAKDIC SSTSCYF DLW (SEQ ID NO : 336)	RASQNI NNYVN (SEQ ID NO : 337)	DASNLE T (SEQ ID NO : 159)	CQQANS FPPTF (SEQ ID NO : 338)	EVQLLESGGGLVQPGSLRLS CAASGFTFGDYAMSWVRQAP GKGLEWVAVVSYDGTNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDIC SSTSCYFDLWGRGTLTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRASQNNYVNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFLTISLQPEDFA TYCQANSFPPTFGQGRLE IK (SEQ ID NO : 339)
55.	YTFTSY YMH (SEQ ID NO : 215)	GIIDPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 340)	CAREEW SSGGVG YFDYW (SEQ ID NO : 341)	RASQGIS SYLA (SEQ ID NO : 342)	ATSSLQT (SEQ ID NO : 343)	CQQTYSI PITF (SEQ ID NO : 344)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVWRQ APGQGLEWMGIIDPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCAREE WSSGGVGYFDYWGQGLVTV VSSGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQGISSYLAWYQQK PGKAPKLLIYATSSLQTVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDF ATYYCQQTYSIPITFGQGRLE IK (SEQ ID NO : 345)
56.	FTFDDY AMH (SEQ ID NO : 135)	SAISGGG EDTYA (SEQ ID NO : 346)	CARDAS YGGNYG MDVW (SEQ ID NO : 279)	QASQDI RNYLN (SEQ ID NO : 280)	KASSLES (SEQ ID NO : 347)	CQQANS YPVTF (SEQ ID NO : 348)	EVQLLESGGGLVQPGSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAISGGGEDTY ADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDAS YGGNYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQDIRNYLNWYQQK PGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTDFLTISLQPED

							FATYYCQQANSYPVTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO : 349)
57.	YTFTSY YMH (SEQ ID NO : 215)	GIINPSG GSTSYA (SEQ ID NO : 69)	CARDSV AGTGGR YYGMD VW (SEQ ID NO : 350)	RASQGIS NYFA (SEQ ID NO : 351)	AASSLQ G (SEQ ID NO : 352)	CQQSYS LPYTF (SEQ ID NO : 353)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHVWRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCARDV AGTGGRYYGMDVWGQGLV TVSSGGGGSGGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGISNYFAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQGGVP SRFSGSGSGTDFLTISLQPE DFATYYCQQSYSLPYTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO : 354)
58.	YTFTGY YMH (SEQ ID NO : 128)	GIINPSG GNTKYA (SEQ ID NO : 355)	CTTADY YYYMD VW (SEQ ID NO : 356)	RASQGIS NYLA (SEQ ID NO : 218)	AASSLQ S (SEQ ID NO : 65)	CQQYYS NADF (SEQ ID NO : 357)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYMHVWRQ APGQGLEWMGIINPSGGNTK YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDVAVYYCTTAD YYYYMDVWGKTTVTVSSG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNYLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQYYSNADFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 358)
59.	FTFSDF WMH (SEQ ID NO : 359)	SYISGDS GYTNYA (SEQ ID NO : 170)	CARDRP YYYYM DVW (SEQ ID NO : 360)	RASQSV SRSLA (SEQ ID NO : 361)	SSLQS (SEQ ID NO : 362)	QQYKSY PVT (SEQ ID NO : 363)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDFWMHWVRA PGKGLEWISYISGDSGYTNYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPY YYYYMDVWGKTTVTVSSG GGSGGGGGSGGGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSVSRSLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY CQQYKSYVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 364)
60.	FTFDDY TMH (SEQ ID NO : 365)	SDISGSG GSTYYA (SEQ ID NO : 366)	CAKDVV VAGTPL HFDYW (SEQ ID NO : 367)	QASQDIS NYLN (SEQ ID NO : 138)	SYLQS (SEQ ID NO : 368)	QQAHPY PIT (SEQ ID NO : 369)	EVQLLESGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDDYTMHWVRA PGKGLEWVSDISGSGGSTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDVV

							VAGTPLHFDYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASYLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDF ATYYCQQAHNYPITFGQGTR LEIK (SEQ ID NO : 370)
61.	FTFSNA WMS (SEQ ID NO : 183)	ASISSTS AYIDYA (SEQ ID NO : 371)	CAREVV GATTFD YW (SEQ ID NO : 372)	RASQIS TWLA (SEQ ID NO : 373)	SSLQS (SEQ ID NO : 362)	QQANAF PPT (SEQ ID NO : 374)	EVQLLESGGGLVQPGSLRLS CAASEFTFSNAWMSWVRQAP GKGLEWVASISSTSAYIDYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAREVVGA TTFDYWGQGLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVITICRAS QSISTWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTISLQPEDFATYYCQQ ANAFPPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 375)
62.	GTFSSYA IS (SEQ ID NO : 77)	GWMEP HTGNTR YA (SEQ ID NO : 376)	CAKGGF SWFDPW (SEQ ID NO : 377)	KSSQSV LYSSNN KNYLA (SEQ ID NO : 289)	STRES (SEQ ID NO : 378)	QQYYST PPT (SEQ ID NO : 379)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGWMEPHTGNTRY AQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDVAVYYCAKGGFS WFDPWGQGLVTVSSGGGG GGGGSGGGGSGGGGSDIVMT QSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFLTISLQEDVA VYYCQQYYSTPPTFGQGTRL EIK (SEQ ID NO : 380)
63.	FTFDDY AMH (SEQ ID NO : 135)	ASITSSS AFIDYA (SEQ ID NO : 381)	CARERV DWNSYF DLW (SEQ ID NO : 382)	RASQIS NSYLA (SEQ ID NO : 383)	STRAT (SEQ ID NO : 384)	QQYYTY PPT (SEQ ID NO : 385)	EVQLLESGGGLVKPGSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVASITSSSAFIDYA ASVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCARERVD WNSYFDLWGRGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEI VMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQISNSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDAVY

							YCQQYYTYPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 386)
64.	FAFSSH WMH (SEQ ID NO : 387)	AGTSGS GESRDY A (SEQ ID NO : 388)	CARETY YYYYM DVW (SEQ ID NO : 389)	RASQGIS NYLA (SEQ ID NO : 218)	ANLEG (SEQ ID NO : 390)	QQSDIFP PT (SEQ ID NO : 391)	EVQLLESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFAFSSHWMHWVRQA PGKGLEWVAGTSGSGESRDY ADFKVGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLKTEDTAVYYCARETY YYYYMDVWGKTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASQGISNYLAWYQQKPGK APKLLIYDAANLEGGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQSDIFPPTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 392)
65.	YTFTRH WIH (SEQ ID NO : 393)	GWINVK TGGAGY A (SEQ ID NO : 394)	CARESS GWYGT DVW (SEQ ID NO : 395)	RASQGIS NYLA (SEQ ID NO : 396)	SSLQS (SEQ ID NO : 362)	QQSNSF PLT (SEQ ID NO : 397)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTRHWIHWVRQA PGQGLEWMGWINVKTTGGAG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMESSLRSEDVAVYYCARES SGWYGTDVWGQTTVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVDRATI TCRASQGISNYLAWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQSNSFPLTFGGGKVEI K (SEQ ID NO : 398)
66.	FTFSSY WMH (SEQ ID NO : 83)	AAISYD GKYKDY E (SEQ ID NO : 399)	CARENK QWLASF DYW (SEQ ID NO : 400)	QASQDIS NFVN (SEQ ID NO : 401)	NLRS (SEQ ID NO : 402)	QQANSF PVT (SEQ ID NO : 403)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMHWVRQA PGKLEWVAAISYDGKYKDY EDSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARENK QWLASFDYWGQTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CQASQDISNFVNWYQQKPGK APKLLIYAANLRSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQANSFPVTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 404)

【0398】於一些態樣中，該抗體係包含表 6 或表 7 中詳述之 CDR 集。

於一些態樣中，該抗體係包含表 6 中純株 ID：6、純株 ID：59 或純株 ID：63 之 CDR。

【0399】該等抗體可係 scFv 型式，其亦於表 6 中之非限制性態樣中例示。

【0400】於一些態樣中，該 MAdCAM 抗體係選自下表，其可係如表 7 中例示之 IgG 型式。

純株 ID	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH	VK
1.	FTFSSYG MH (SEQ ID NO : 61)	AVISDDGS DKYYA (SEQ ID NO : 62)	CTTSKYY YYYGMD VW (SEQ ID NO : 63)	QASQDISK SLN (SEQ ID NO : 64)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQGYST PLTF (SEQ ID NO : 66)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY GMHWVRQAP GKGLEWVAVI SDDGSDKYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCTISKYY YYYGMDVWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO : 405)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CQASQDISKSL NWXQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQGYSTPL TFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 406)
2.	YPPFIGYYL H (SEQ ID NO : 68)	GIINPSGG STSYA(SE Q ID NO : 69)	CAREGRL SYGMDA W (SEQ ID NO : 70)	RASQSISS YLA (SEQ ID NO : 71)	GASTLES( SEQ ID NO : 72)	CQQTWGP PFTF (SEQ ID NO : 73)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYPIG YYLHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSYA QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCAREGRL SYGMDAWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO : 407)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CRASQSISSYL AWYQQKPGK APKLLIYGAST LESGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQTWGPFF TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 408)
3.	YPPFIGQYL H (SEQ ID NO : 75)	GIINPSGG STSYA(SE Q ID NO : 69)	CAREGRL SYGMDA W (SEQ ID NO : 70)	RASQSISS YLA (SEQ ID NO : 71)	GASTLES( SEQ ID NO : 72)	CQQTWGP PFTF (SEQ ID NO : 73)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYPIG QYLHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSYA	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CRASQSISSYL AWYQQKPGK APKLLIYGAST LESGVPSRFSG



							QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCAREGRL SYGMDAWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO : 409)	SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQTWGPFF TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 408)
4.	GTFSSYAI S(SEQ ID NO : 77)	GSINPSGD TTSYA(SE Q ID NO : 78)	CAKDKAQ WLVGYFD YW(SEQ ID NO : 79)	QASQDISN SLN(SEQ ID NO : 80)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYSS VITF(SEQ ID NO : 81)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGGTFSS YAIWVRQAP GQGLEWMGSI NPSGDTTSYA QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCAKDKA QWLVGYFDY WGQGLVTVSS (SEQ ID NO : 410)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CQASQDISNSL NWXQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQSYSSVIT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 411)
5.	FTFSSYW MH(SEQ ID NO : 83)	SSISPGGS NIDYA(SE Q ID NO : 84)	CAREVQL SHYDYW( SEQ ID NO : 85)	RASQGISN SLA(SEQ ID NO : 86)	GASSLQS( SEQ ID NO : 87)	CQQANSF PFTF(SEQ ID NO : 88)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY WMHWVRQAP GKGLEWVSSIS PGGSNIDYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVY YCAREVQLSH YDYWGQGL VTVSS (SEQ ID NO : 412)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CRASQGISNSL AWYQKPGK APKLLIYGASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQANSFPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 413)
6.	FTFNNAF H(SEQ ID NO : 90)	SRINSYGT STTYA(SE Q ID NO : 91)	CAREGPV AGYWYFD LW(SEQ ID NO : 92)	RASQIIGT NLA(SEQ ID NO : 93)	GASSLQS( SEQ ID NO : 87)	CQQSYRL PFTF(SEQ ID NO : 94)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFNN YAFHWVRQAP GKGLEWVSRI NSYGTSTTYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAREGPV AGYWYFDLW GQGLVTVSS (SEQ ID NO : 414)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CRASQIIGTNL AWYQKPGK APKLLIYGASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQSYRLPF TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 415)
7.	FTFSDYQ MS (SEQ ID NO : 416)	AIISHADG GFKDYA (SEQ ID NO : 417)	CAKPYSS GWSAVYY FDYW (SEQ ID NO : 418)	RASRGITN DLG (SEQ ID NO : 419)	STLQS (SEQ ID NO : 420)	QQAYSFP WT (SEQ ID NO : 421)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSD YQMSWVRQA PGKLEWVAII SHADGGFKDY ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT	DIQMTQSPSSL SASVGDRVITIT CRASRGITNDL GWYQKPGK APKLLIYAAS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQAYSFPW

							AVYYCAKPYS SGWSAVYYFD YWGQGLVTV SS (SEQ ID NO : 422)	TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 423)
8.	YTFTGYHI H(SEQ ID NO : 96)	GIINPSGG STIYA(SEQ ID NO : 97)	CAKDWSS WYLGPF YW(SEQ ID NO : 98)	RASQNISS SLN(SEQ ID NO : 99)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYTT PYTF(SEQ ID NO : 100)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYHIHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTIYA QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCAKDWSS WYLGPFYD GQGLVTVSS (SEQ ID NO : 424)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQNISSSL NWXQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYTTPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 425)
9.	YTFTSY MH(SEQ ID NO : 215)	GIINHSGG STSYA (SEQ ID NO : 426)	CARPYS WYFAFDI W (SEQ ID NO : 427)	RASQSISS SLN (SEQ ID NO : 428)	STLQS (SEQ ID NO : 420)	QQSYSTPL T (SEQ ID NO : 429)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YMHWRQA PGQGLEWMGI INHSGGSTSYA QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCARPYS WYFAFDIWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO : 430)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSSL NWXQQKPGK APKLLIYAAS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 431)
10.	FMFGDY MH(SEQ ID NO : 102)	SAISGG STYYA (SEQ ID NO : 103)	CAKDLV AGIWFYD LW (SEQ ID NO : 104)	RASQGINS NLN (SEQ ID NO : 105)	DASSLES( SEQ ID NO : 106)	CQQTHSFP STF (SEQ ID NO : 107)	EVQLLESGGG LVQPGSLRLS CAASGFMFGD YAMHWVRQA PGKLEWVSA ISGGSTYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAKDLV AGIWFYDLWG RGLVTVSS (SEQ ID NO : 432)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGINSNL NWXQQKPGK APKLLIYDASS LESVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQTHSFPST FGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 433)
11.	FTFSDY MN (SEQ ID NO : 109)	SVIGESGG STYYA (SE Q ID NO : 110)	CAADPVS RWPKHGG GDYW (SE Q ID NO : 111)	RASQGISS SLA (SEQ ID NO : 112)	AASTLQS( SEQ ID NO : 113)	CQQSYSTP WTF (SEQ ID NO : 114)	EVQLLESGGG LVQPGSLRLS CAASGFTFSD YMNHWVRQA PGKLEWVSV IGESGGSTYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAADPVS RWPKHGGGD	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISSSL AWXQQKPGK APKLLIYAAS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPW TFGQGTKVEIK

							YWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO : 434)	(SEQ ID NO : 435)
12.	YTLTTWY MY(SEQ ID NO : 116)	GWINPNR GATNYA(S EQ ID NO : 117)	CAKGDLW GAMDVW( SEQ ID NO : 118)	RASDNIGS WLA(SEQ ID NO : 119)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQGYST PPTF(SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT WYMYWVRQA PGQGLEWMG WINPNRGATN YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAKG DLWGAMDVW GQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 436)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASDNIGSW LAWYQQKPG KAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQQGYSTP PTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 437)
13.	YTFTTY MH(SEQ ID NO : 122)	GGFDPED GETIYA(SE Q ID NO : 123)	CARHAVA GAVGAGY YYYGMD VW(SEQ ID NO : 124)	RASESISN WLA(SEQ ID NO : 125)	AASTLQS( SEQ ID NO : 113)	CQQSYSV PPTF(SEQ ID NO : 126)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT YYMHWVRQA PGQGLEWMG GFDPEDGETIY AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED AVYYCARHAV AGAVGAGYY YYGMDVWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO : 438)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASESISNWL AWYQQKPGK APKLLIYAAS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLT SSLPEDFATY YCQSYSVPF TFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 439)
14.	YTFTNY MH(SEQ ID NO : 148)	GGIPIVD GVKYA (SEQ ID NO : 440)	CAKGQFT GNYYG MDYW (SEQ ID NO : 441)	QANQDIS NYLN(SEQ ID NO : 151)	SKLEA (SEQ ID NO : 442)	QQSSEIPY S (SEQ ID NO : 443)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT NYMHWVRQ APGQGLEWM GGIPIVDGK YAQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED AVYYCAKGQF TGNYYGMD YWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO : 444)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQANQDISNY LNWYQQKPG KAPKLLIYRAS KLEAGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQSSEIPY SFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 445)
15.	YTFTGY MH(SEQ ID NO : 128)	GWIGPNS GDTNYA(S EQ ID NO : 129)	CARDLDH NWFYDL W(SEQ ID NO : 130)	RSSQSLH SNGYNYL D(SEQ ID NO : 131)	SSSNRAP( SEQ ID NO : 132)	CMQALHI PLTF(SEQ ID NO : 133)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYMHWVRQ APGQGLEWM GWIGPNSGDT NYAQKFQGRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR DLHDNWFYDL WGRGTLTVS	DIVMTQSPSL PVTGPAPASIS CRSSQSLLSN GNYLDWYL QKPGQSPQLLI YSSSNRAPGVP DRFSGSGSGT DFTLKISRVEA EDVGVYYCM QALHIPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO : 447)

							S (SEQ ID NO : 446)	
16.	FTFDDYA MH(SEQ ID NO : 135)	SYIDASGT TIYYA(SE Q ID NO : 136)	CAKDQAA AGYWYFD LW(SEQ ID NO : 137)	QASQDISN YLN(SEQ ID NO : 138)	KASTLES( SEQ ID NO : 139)	CQQSYSTP ITF(SEQ ID NO : 140)	EVQLLES GGGLVQ P GGSLRLS CAASGFT FDDYAM HWVRQA PGKGLE WVSYID ASGTTI YYADSV KGRFTIS RDNSKNT LYLQM NSLRAED TAVYYCA KDQAAG YWYFDL WGRGTL VTVSS (SEQ ID NO : 448)	DIQMTQSP SSL SASVGD RVTIT CQASQD ISNYLN WYQKPG KAPKLL IYKAST LESGVPS RFSGSG SGTDFTL TISSLQ PEDFAT YCYCQ SYSTPIT FGQGR LEIK (SEQ ID NO : 449)
17.	YTFTDYHI H(SEQ ID NO : 142)	GGIVPRSG STTYA(SE Q ID NO : 143)	CAKDESS GWYFDY W(SEQ ID NO : 144)	RSSQSLH SNGYNL D(SEQ ID NO : 131)	SAYNRAS( SEQ ID NO : 145)	CMQALQT PLTF(SEQ ID NO : 146)	QVQLVQSG AEVKKP GSSVKV SCKASG YTFTDY HIHWVR QAPGQ GLEWMG GIVPRSG STTYAQ KFQGRV TITADE STSTAY MELSSL RSED TAVYYCA KDESS GWYFDY WQGT LTVVSS (SEQ ID NO : 450)	DIVMTQSP LSPVTP GEPASIS CRSSQ SLLSHN GYNLD WYLYQ KPGQSP QLLIYS AYNRAS GVPDR FSGSGS GTDFTL KISRVE AEDV GVVYCM QALQTP LTFGQ GKVEIK (SEQ ID NO : 451)
18.	YTFTNY MH(SEQ ID NO : 148)	GGIPIVDR VKYA(SEQ ID NO : 149)	CAKGRT VNYYG MDVW(SE Q ID NO : 150)	QANQDIS NYLN(SEQ ID NO : 151)	RASKLEA( SEQ ID NO : 152)	CQQSSEIP YSF(SEQ ID NO : 153)	QVQLVQSG AEVKKP GSSVKV SCKASG YTFTNY YMHWR QAPGQ GLEWM GGIPIV DRVKEY AQKFQ GRVTIT ADEST STAYM ELSSL RSED TAVYYCA KGRY TVNYY GMDV WGQGT TVT VSS (SEQ ID NO : 452)	DIQMTQSP SSL SASVGD RVTIT CQANQD ISNYLN WYQKPG KAPKLL IYRAS KLEAGV PSRFS GSGGTD FTLTI SSLQPE DFAT YYCQ QSSEIP Y SFGQ GKLEIK (SEQ ID NO : 453)
19.	FTFEDYA MH(SEQ ID NO : 155)	SYLNSDG GSTSYA(S EQ ID NO : 156)	CAKDICT NGVCAFD YW(SEQ ID NO : 157)	RASQSIST YLN(SEQ ID NO : 158)	DASNLET( SEQ ID NO : 159)	CQQSYTIP ITF(SEQ ID NO : 160)	EVQLLES GGGLVQ P GGSLRLS CAASGFT FEDYAM HWVRQA PGKGLE WVSYL NSDGG STSYAD SVKGR FTISR D NSKNT LYLQ MNSLRA EDTAV YYCAK DYCT NGVCA FDYWG QGTL VTVSS (SEQ ID NO : 454)	DIQMTQSP SSL SASVGD RVTIT CRASQ SISTYL NWYQK PGKAP KLLIY DASN LETG VPSRF SGSGT DFTL TISSL QPE DFAT YCYC QSYTIP ITFG QGR LEIK (SEQ ID NO : 455)

20.	FTFSDSA MH(SEQ ID NO : 162)	SAISGSGS TIYYA(SE Q ID NO : 163)	CVSDIAVA GHWYFDL W(SEQ ID NO : 164)	RASQSIST FLN(SEQ ID NO : 165)	AASRLG( SEQ ID NO : 166)	CQQANSF PLTF(SEQ ID NO : 167)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSDS AMHWVRQAP GKGLEWVSAI SGSGSTIYYAD SVKGRFTISR NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCVSDIAVA GHWYFDLWG RGTLVTVSS (SEQ ID NO : 456)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISTFL NWXQKPGK APKLLIYAASR LEGGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQANSFPL TFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 457)
21.	FTFSSYW MS(SEQ ID NO : 169)	SYISGDSG YTNYA(SE Q ID NO : 170)	CARANSS GWYDWY FDLW(SEQ ID NO : 171)	RASQSISS YLN(SEQ ID NO : 172)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTP LTF(SEQ ID NO : 173)	EVQLVESGGG LVKPGGSLRLS CAASGFTFSSY WMSWVRQAP GKGLEWVSYI SGDSGYTNYA APVKGRFTISR DDSKNTLYLQ MNSLKTEDA VYYCARANSS GWYDWYFDL WGRGTLTVSS (SEQ ID NO : 458)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL NWXQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGKVEIK (SEQ ID NO : 459)
22.	FTFDDYA MH(SEQ ID NO : 135)	SGISWNSG SIGYA(SE Q ID NO : 175)	CAKDIVA AGHYYYG MDVW(SE Q ID NO : 176)	QASQDISN YLN(SEQ ID NO : 138)	DASNLET( SEQ ID NO : 159)	CQQSYSTP LTF(SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFDD YAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISWNSGSIGYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAKDIVA AGHYYYGMD VWGQTTVT VSS (SEQ ID NO : 460)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQASQDISNYL NWXQKPGK APKLLIYDASN LETGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGKVEIK (SEQ ID NO : 461)
23.	FTFDDYA MH(SEQ ID NO : 135)	SYIDTSSS HLYYA(SE Q ID NO : 178)	CARDEAA AGYYGM DVW(SEQ ID NO : 179)	QAGQDIS NYLN(SEQ ID NO : 180)	DASNLET( SEQ ID NO : 159)	CQQTYST PITF(SEQ ID NO : 181)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFDD YAMHWVRQA PGKGLEWVSY IDTSSSHLYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARDEAA AGYYGMDVW GQTTVTVSS (SEQ ID NO : 462)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQAGQDISNY LNWXQKPG KAPKLLIYDAS NLETGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQTYSTPI TFGQTKLEIK (SEQ ID NO : 463)

24.	FTFSSYW MS(SEQ ID NO : 169)	SRISSDGRI TTYA (SEQ ID NO : 464)	CARGTSY CTGGVCD IDYW (SEQ ID NO : 465)	RASQSIGR NLN (SEQ ID NO : 466)	SNLQS (SEQ ID NO : 467)	QQSYSIPL T (SEQ ID NO : 468)	EVQLVESGGG LVKPGGSLRLS CAASGFTFSSY WMSWVRQAP GKGLEWVSRI SSDGRITTYAA PVKGRFTISR DSKNTLYLQM NSLKTEDTAV YYCARGTSYC TGGVCDIDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 469)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIGRNL NWKYQKPGK APKLLIYSASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSIPLT FGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 470)
25.	FTFSNAW MS(SEQ ID NO : 183)	STIVGNNGG ATYYA(SE Q ID NO : 184)	CARDNPL RWQGM VW(SEQ ID NO : 185)	RASQDISN YLN(SEQ ID NO : 186)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYSIP PTF(SEQ ID NO : 187)	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSN AWMSWVRQA PGKLEWVST IVGNNGATYY ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDNP LRWQGMVW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 471)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDISNYL NWKYQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSIPT FGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 472)
26.	FTFSSYAM S (SEQ ID NO : 473)	SYISSST YTNYA(SE Q ID NO : 190)	CARANSS SWYDWY FDLW(SEQ ID NO : 191)	RASQSISS YLN(SEQ ID NO : 172)	SGLQS (SEQ ID NO : 474)	QQSYSTPL T (SEQ ID NO : 429)	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKLEWVSYI SSSSTYTNAD SVKGRFTISR NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCARANSS WYDWYFDLW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 475)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL NWKYQKPGK APKLLIYAASG LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 476)
27.	FTFSSYQ MS(SEQ ID NO : 189)	SYISSST YTNYA(SE Q ID NO : 190)	CARANSS SWYDWY FDLW(SEQ ID NO : 191)	RASQSISS YLN(SEQ ID NO : 172)	SGLQS (SEQ ID NO : 474)	QQSYSTPL T (SEQ ID NO : 429)	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY QMSWVRQAP GKLEWVSYI SSSSTYTNAD SVKGRFTISR NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCARANSS WYDWYFDLW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 477)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL NWKYQKPGK APKLLIYAASG LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 476)

28.	FTFSSYAMS (SEQ ID NO : 473)	SYISSSTYTNYA (SEQ ID NO : 190)	CARANSSSWYDWYFDLW (SEQ ID NO : 191)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO : 172)	SSLQS (SEQ ID NO : 362)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO : 429)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYISSSSTYTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARANSSSWYDWYFDLWGQGLVTVSS (SEQ ID NO : 475)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYVCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 459)
29.	FTFSSYQMS (SEQ ID NO : 189)	SYISSSTYTNYA (SEQ ID NO : 190)	CARANSSSWYDWYFDLW (SEQ ID NO : 191)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQS (SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSQMSWVRQAPGKGLEWVSYISSSSTYTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARANSSSWYDWYFDLWGQGLVTVSS (SEQ ID NO : 477)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYVCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 459)
30.	FTFSSYAMH (SEQ ID NO : 193)	SGISGSGGSAYYA (SEQ ID NO : 194)	CATSQAPVDYIIYGMVW (SEQ ID NO : 195)	RASQSISSWLA (SEQ ID NO : 196)	AASNLQR (SEQ ID NO : 197)	CQQSYSIPITF (SEQ ID NO : 198)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSAMHWVRQAPGKGLEWVSGISGSGGSAYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATSQAPVDYIIYGMVWVWGQTTVTVSS (SEQ ID NO : 478)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLRGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYVCQQSYSIPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 479)
31.	FTFSSYWMS (SEQ ID NO : 169)	SYISGSSYTNYA (SEQ ID NO : 200)	CARVGSSGWYDWYFDLW (SEQ ID NO : 201)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQS (SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTPLTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLVESGLLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVSYISGSSYTNYAAPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARVGSSGWYDWYFDLWGRGLVTVSS (SEQ ID NO : 480)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYVCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 481)

32.	YTLTTWY MY(SEQ ID NO : 116)	GWINPNR GATNYA(S EQ ID NO : 117)	CAKGDLW GAMDVW( SEQ ID NO : 118)	RASDNIGS WLA(SEQ ID NO : 119)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQGYST PPTF(SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT WYMYWVRQA PGQGLEWMG WINPNRGATN YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAKG DLWGAMDVW GQGTTLTVSS (SEQ ID NO : 436)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASDNIGSW LAWYQQKPG KAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQGYSTP PTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 437)
33.	YTLTTWY MY(SEQ ID NO : 116)	GWINPNR GATNYA(S EQ ID NO : 117)	CAKGDLW GAMDVW( SEQ ID NO : 118)	RASDNIGS WLA(SEQ ID NO : 119)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQGYST PPTF(SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT WYMYWVRQA PGQGLEWMG WINPNRGATN YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAKG DLWGAMDVW GQGTTLTVSS (SEQ ID NO : 482)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASDNIGSW LAWYQQKPG KAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQGYSTP PTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 437)
34.	YTFTGYYI H(SEQ ID NO : 204)	GWMNPNS GNTGYA(S EQ ID NO : 205)	CARDPGF LGYCSGG SCYDGWF DPW(SEQ ID NO : 206)	RASQSISS YLH(SEQ ID NO : 207)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYTA PYTF(SEQ ID NO : 208)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYIHWVRQA PGQGLEWMG WMNPNSGNT GYAQKFQGRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR DPGFLGYCSG GSCYDGWFDP WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO : 483)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL HWYQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYTAPY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 484)
35.	YTFTGYYI H(SEQ ID NO : 204)	GWMNPNS GNTGYA(S EQ ID NO : 205)	CARDPGF LGYSSGG SCYDGWF DPW (SEQ ID NO : 485)	RASQSISS YLH(SEQ ID NO : 207)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYTA PYTF(SEQ ID NO : 208)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYIHWVRQA PGQGLEWMG WMNPNSGNT GYAQKFQGRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR DPGFLGYSSG GSSYDGWFDP WGQGTTLTVS S (SEQ ID NO : 486)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL HWYQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYTAPY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 484)



36.	FTFDDYALH (SEQ ID NO : 487)	SAISGDGRSTTYA (SEQ ID NO : 488)	CARDGTVNGATGWFDPW (SEQ ID NO : 489)	QASQDISKYLN (SEQ ID NO : 490)	SNLET (SEQ ID NO : 491)	QQSYSIPFT (SEQ ID NO : 492)	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYALHWVRQAPGKGLEWVSAISGDGRSTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTVNGATGWFDPWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO : 493)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQDISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSIPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 494)
37.	FTFSDYGM (SEQ ID NO : 495)	SAISGSGGSTTYA (SEQ ID NO : 103)	CARDGGWQPAAILDYW (SEQ ID NO : 296)	RASQGISN NLN (SEQ ID NO : 105)	SNLET (SEQ ID NO : 491)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO : 429)	EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGWQPAAILDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO : 496)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQGISNNL NWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 497)
38.	YTFDYFLH (SEQ ID NO : 210)	GWMNPTS GNTGYA (SEQ ID NO : 211)	CAREGEGSGFDYW (SEQ ID NO : 212)	RASQGINSWLA (SEQ ID NO : 213)	DASNLET (SEQ ID NO : 159)	CQQSYSTPLTF (SEQ ID NO : 173)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFLHWVRQAPGQGLEWWMNPTSNTGYAQKFGQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREGEGSGFDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO : 498)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 499)
39.	YTFYSYMH (SEQ ID NO : 215)	AWMNPNS GNTGYA (SEQ ID NO : 216)	CARDYDFWSGSLGYW (SEQ ID NO : 217)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO : 218)	AASSLQS (SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTPWTF (SEQ ID NO : 114)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMAWNPNSNTGYAQKFGQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDYDFWSGSLGYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO : 500)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 501)

40.	YTLTTWY MY(SEQ ID NO : 116)	GWINPNR GATNYA(S EQ ID NO : 117)	CAKGDW GAMDVW( SEQ ID NO : 118)	RASDNIGS WLA(SEQ ID NO : 119)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQGYST PPTF(SEQ ID NO : 120)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT WYMYWVRQA PGQGLEWMG WINPNRGATN YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAKG DLWGAMDVW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 436)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASDNIGSW LAWYQKPG KAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQGYSTP PTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 437)
41.	YTFTSY MH(SEQ ID NO : 215)	GIINPSGG STSYA(SE Q ID NO : 69)	CARDTGY SYGRYYY YGMDVW( SEQ ID NO : 220)	RASQSIGR WLA(SEQ ID NO : 221)	DASNLQS( SEQ ID NO : 222)	CQQSYSIP ITF(SEQ ID NO : 198)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YYMHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSYA QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCARDTGY SYGRYYYYG MDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO : 502)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIGRW LAWYQKPG KAPKLLIYDAS NLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQSYSIPI TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 503)
42.	YTLTDYY MH(SEQ ID NO : 224)	GIINPSGG STSYA(SE Q ID NO : 69)	CAREEYSS SSGYFDY W(SEQ ID NO : 225)	RASQGISS WLA(SEQ ID NO : 226)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTP LTF(SEQ ID NO : 173)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT DYMHWVRQA APGQGLEWM GIINPSGGSTS YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCARE EYSSSSGYFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 504)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISSWL AWYQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 505)
43.	YTFTSYGI S(SEQ ID NO : 228)	GWMHPKS GDTGLT(S EQ ID NO : 229)	CARDTPY YYYGMD VW(SEQ ID NO : 230)	RASQSISS WLA(SEQ ID NO : 196)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYSV PITF(SEQ ID NO : 231)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YGISWVRQAP GQGLEWMGW MHPKSGDTGL TQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSEDT AVYYCARDTP YYYYGMDVW GQGTITVTVSS (SEQ ID NO : 506)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSWL AWYQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSPIT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 507)

44.	FTFSSYAMS (SEQ ID NO : 473)	SAISGSGG STYYA (SEQ ID NO : 103)	CAKERFID YGMDVW (SEQ ID NO : 508)	QASQDISN YLN (SEQ ID NO : 138)	SSLQS (SEQ ID NO : 362)	QQTYSGW T (SEQ ID NO : 509)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSAI SGGSGSTYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAKERFI DYGMDVWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO : 510)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQASQDISNYL NWWYQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQTYSJWT FPGTKVDIK (SEQ ID NO : 511)
45.	FTFGDYAMS (SEQ ID NO : 233)	SYISGDIG YTNYA (SEQ ID NO : 234)	CARDVAA TGNWYFDLW (SEQ ID NO : 235)	RASQSISS YLN (SEQ ID NO : 172)	AASSLQS (SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTP LTF (SEQ ID NO : 173)	EVQLVESGGG LVKPGGSLRLS CAASGFTFGD YAMSWVRQA PGKGLEWVSY ISGDIGYTNYA APVKGRFTISR DDSKNTLYLQ MNSLKTEDTA VYYCARDVAA TGNWYFDLW GRGTLTVSS (SEQ ID NO : 512)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL NWWYQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGTKVEIK (SEQ ID NO : 459)
46.	FSFSSYTMN (SEQ ID NO : 237)	SFITSSRT IYYA (SEQ ID NO : 238)	CARDRRG DYGDSWY FDLW (SEQ ID NO : 239)	RASQSVR NYLA (SEQ ID NO : 240)	GASTRAT (SEQ ID NO : 241)	CQQYGSS PLTF (SEQ ID NO : 242)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFSFSSY TMNWVRQAP GKGLEWVSAI TSSRTIYYAD SVKGRFTISR DNSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YCARDRRGD YGDSWYFDL WGRGTLTVSS (SEQ ID NO : 513)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVRNY LAWYQQKPG QAPRLIYGAS TRATGIPARFS GSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAV YCQQYGSSP LTFGGTKVEIK (SEQ ID NO : 514)
47.	YTFTGHYMH (SEQ ID NO : 244)	GIINPSGG STSYA (SEQ ID NO : 69)	CARDTGY SYGRYYY YGMDVW (SEQ ID NO : 220)	RASQSIGR WLA (SEQ ID NO : 221)	DASNLQS (SEQ ID NO : 222)	CQQSYSIP ITF (SEQ ID NO : 198)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFS KHVHWVRQ APGQGLEWM GWMNPNSGN SGYAKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLR SEDTAVYYCA RGEGRYYG MDVWGQGL VTVSS (SEQ ID NO : 515)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSWL AWYQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPW TFGQTKVEIK (SEQ ID NO : 516)

48.	YTFSKHF VH(SEQ ID NO : 246)	GWMNPNS GNSGYA(S EQ ID NO : 247)	CARGEGG YYYYGM DVW(SEQ ID NO : 248)	RASQSISS WLA(SEQ ID NO : 196)	AASTLQS( SEQ ID NO : 113)	CQQSYSTP WTF(SEQ ID NO : 114)	EVQLLESGGG LVQPGSLRLS CAASGFTFGS YSMSWVRQAP GKGLEWVSAI GTGGGTYAD SVKGRFTISR NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCAKGTPLY YYYGMDVWG QGTMTVSS (SEQ ID NO : 517)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQPLSNW LAWYQKPG KAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQQAISFPL TFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 518)
49.	FTFGSYS MS(SEQ ID NO : 250)	SAIGTGGG TYYA(SEQ ID NO : 251)	CAKGTPLY YYYYGM DVW(SEQ ID NO : 252)	RASQPLSN WLA(SEQ ID NO : 253)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQAISFP LTF(SEQ ID NO : 254)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YYMHWRQA PGQGLEWMG WMNPNSGNT GYAQKFQGRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR DLGYYDSSGY FGAFDIWGQG TTVTVSS (SEQ ID NO : 519)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQSSEDISSL NWXQKPGK APKLLIYAASS LQIGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQTYSTPY TFGQTKVEIK (SEQ ID NO : 520)
50.	YTFTSY MH(SEQ ID NO : 215)	GWMNPNS GNTGYA(S EQ ID NO : 205)	CARDLGY YDSSGYF GAFDIW(S EQ ID NO : 256)	QSSEDISS SLN(SEQ ID NO : 257)	AASSLQI(S EQ ID NO : 258)	CQQTYST PYTF(SEQ ID NO : 259)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YGISWVRQAP GQGLEWMGII NPRGGSTIFAQ KFQGRVTMTR DTSTSTVYME LSSLRSEDVAV YYCARGTRSS GWYGFDPW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 521)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGIGNW LAWYQKPG KAPKLLIYAAS NLETGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQQIHSYPL TFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 522)
51.	YTFTSYGI S(SEQ ID NO : 228)	GIINPRGG STIFA(SEQ ID NO : 261)	CARGTRS SGWYGW FDPW(SEQ ID NO : 262)	RASQGIG NWLA(SE Q ID NO : 263)	AASNLET( SEQ ID NO : 264)	CQQIHSYP LTF(SEQ ID NO : 265)	EVQLVESGGG LVKPGSLRLS CAASGFIFQDS AIHWVRQAPG KGLEWVSAIG TGGGTYAAP VKGRFTISRDD SKNTLYLQMN SLKTEDTAVY YCARSYCSGG SCSLGSWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO : 523)	DIVMTQSPSSL PVTPGEPASIS CRSSQSLLSN GYNLDWYL QKPGQSPQLLI YDASNLETGV PDRFSGSGGT DFILKISRVEA EDVGVVYCM QALQPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO : 524)

52.	FTFDDYG MS(SEQ ID NO : 267)	SYISSSSSY IYYA(SEQ ID NO : 268)	CAREIAA AGFYGMD VW(SEQ ID NO : 269)	RASQSISS YLN(SEQ ID NO : 172)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQSYSTP LTF(SEQ ID NO : 173)	EVQLLESGGG LVQPGSLRLS CAASGFTFDD YGMSWVRQA PGKGLEWVSY ISSSSSYIYYAD SVKGRFTISR NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCAREIAAA GFYGMVWVG QGTTVTVSS (SEQ ID NO : 525)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISSYL NWXQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 459)
53.	YTFTSY MH(SEQ ID NO : 215)	GWMNPNS GNTGYA(S EQ ID NO : 205)	CAREGLG YCTNGVC WNYGMD DVW (SEQ ID NO : 526)	RASQGISS WLA(SEQ ID NO : 226)	SSLQS(SE Q ID NO : 362)	QQSYSTP YT (SEQ ID NO : 527)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YYMHWVRQA PGQGLEWMG WMNPNSGNT GYAQKFQGRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR EGLGYCTNGV CWNYYGMDV WGQGLVTVSS (SEQ ID NO : 528)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISSWL AWYQQKPGK APKLLIYGASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 529)
54.	GTLSRYG VS(SEQ ID NO : 271)	GGIPIFGT TNYA(SEQ ID NO : 272)	CARDRVY YDSSGYP TWYFDLW (SEQ ID NO : 273)	RASQSVSS SYLA(SEQ ID NO : 274)	GASTRAT( SEQ ID NO : 241)	CQQYGSS PITF(SEQ ID NO : 275)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTLS RYGVSWVRQ APGQGLEWM GGIPIFGTTNY AQKFQGRVTIT ADESTSTAYM ELSSLRSEDTA VYYCARDRVY YDSSGYPTWY FDLWGRGTLV TVSS (SEQ ID NO : 530)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSSY LAWYQQKPG QAPRLIYGAS TRATGIPARFS GSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAV YYCQYQSSPI TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 531)
55.	FTFDFA MH(SEQ ID NO : 277)	SGISGNGD SRYYA(SE Q ID NO : 278)	CARDASY GGNYGM DVW(SEQ ID NO : 279)	QASQDIR NYLN(SEQ ID NO : 280)	KASTLES( SEQ ID NO : 139)	CQQANSF PLTF(SEQ ID NO : 167)	EVQLLESGGG LVQPGSLRLS CAASGFTFDD FAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISGNGDSRYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARDASY GGNYGMDVW QGTTVTVSS (SEQ ID NO : 532)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQASQDIRNY LNWYQQKPG KAPKLLIYKAS TLESGVPSRFS GSGSGTDFTLTI ISSLQPEDFAT YYCQANSFP LTFGPGTKVDI K (SEQ ID NO : 533)

56.	FTFSSYW MS(SEQ ID NO : 169)	SAIGTGGG TYYA(SEQ ID NO : 251)	CAREWL PYYGMDV W(SEQ ID NO : 282)	RASQSISR WLA(SEQ ID NO : 283)	GASNLQS( SEQ ID NO : 284)	CQQSYSTP WTF(SEQ ID NO : 114)	EVQLVESGGG LVKPGGSLRLS CAASGFTFSSY WMSWVRQAP GKGLEWVSAI GTGGGTYAA PVKGRFTISR DSKNTLYLQM NSLKTEDTAV YYCAREWLVP YYGMDVWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO : 534)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSISRWL AWYQQKPGK APKLLIYGASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPW TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 535)
57.	FSVSSNY MS(SEQ ID NO : 286)	AGISYDGS SKPYA(SE Q ID NO : 287)	CARSRGIA ARPLQHW (SEQ ID NO : 288)	KSSQSVLY SSNNKNY LA(SEQ ID NO : 289)	WASTRQS( SEQ ID NO : 290)	CHQYYGH PPTF(SEQ ID NO : 291)	EVQLLES LVQPGGSLRLS CAASGFSVSSN YMSWVRQAP GKGLEWVAGI SYDGSSKPYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSRGI AARPLQHWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO : 536)	DIVMTQSPDSL AVSLGERATIN CKSSQSVLYSS NNKNYLAWY QQKPGQPPKL LIYWASTRQSG VPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQ AEDVAVYYCH QYYGHPPTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO : 537)
58.	FSVSSNY MS(SEQ ID NO : 286)	AGISYDGS SKPYA(SE Q ID NO : 287)	CARSRGIA ARPLQHW (SEQ ID NO : 288)	KSSQSVLY SSNNKNY LA(SEQ ID NO : 289)	QASTRQS (SEQ ID NO : 293)	CHQYYGH PPTF(SEQ ID NO : 291)	EVQLLES LVQPGGSLRLS CAASGFSVSSN YMSWVRQAP GKGLEWVAGI SYDGSSKPYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSRGI AARPLQHWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO : 536)	DIVMTQSPDSL AVSLGERATIN CKSSQSVLYSS NNKNYLAWY QQKPGQPPKL LIYQASTRQSG VPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQ AEDVAVYYCH QYYGHPPTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO : 538)
59.	FSFSDYG MH(SEQ ID NO : 295)	SAISGSGG STYYA (SEQ ID NO : 103)	CARDGG WQPAAIL DYW(SEQ ID NO : 296)	RASQGISN NLN(SEQ ID NO : 105)	DASNLET( SEQ ID NO : 159)	CQQSYSTP LTF(SEQ ID NO : 173)	EVQLLES LVQPGGSLRLS CAASGFSFSDY GMHWVRQAP GKGLEWVSAI SGSGGSTYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARDGG WQPAAILDYW GQGLVTVSS (SEQ ID NO : 539)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISNLL NWXQQKPGK APKLLIYDASN LETGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 540)

60.	FTFSDHG MH(SEQ ID NO : 298)	SVIYGGES TYYA(SEQ ID NO : 299)	CARDPAV AGGIFD YW(SEQ ID NO : 300)	RASQGISN YLA(SEQ ID NO : 218)	DASNLET( SEQ ID NO : 159)	CQQSYST CYTF(SEQ ID NO : 301)	EVQLLES GGGLVQ PGLRLS CAASG FTFSD HGMHW VRQA PGKGL EWVSV IYGGE STYYA DSVKR FTISR D NSKNT LYLQM NSLRA EDTAV YYCAR DPAVA GGGIF DYWGQ GTLVT VSS (SEQ ID NO : 541)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISNYL AWYQQKPGK APKLLIYDASN LETGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTCY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO : 542)
61.	DTFTGYIH (SEQ ID NO : 303)	GWINPNS GGTNYA(S EQ ID NO : 304)	CARSGLW LGSYYGM DVW(SEQ ID NO : 305)	RASQTISI WLA(SEQ ID NO : 306)	DASTLQS( SEQ ID NO : 307)	CQQYSSY PLTF(SEQ ID NO : 308)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGDTFT GYYIHWVRQA PGQGLEWVG WINPNSGGTN YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCARS GLWLGSYYG MDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO : 543)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQTISIWL AWYQQKPGK APKLLIYDAST LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQYSSYPL TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 544)
62.	YTFTSYDIN (SEQ ID NO : 310)	GWINPNS GTTGYA(S EQ ID NO : 311)	CARSPYY YYGMDV W(SEQ ID NO : 312)	RASHFISR WVA(SEQ ID NO : 313)	AASTLQS( SEQ ID NO : 113)	CQQSYSGI SF(SEQ ID NO : 314)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YDINWVRQAP GQGLEWVGW INPNSGTTGYA QKFQGRVTMT RDTSTSTVYM ELSSLRSEDTA VYYCARS PYY YYGMDV WGQ GTTVT VSS (SEQ ID NO : 545)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASHFISRWW AWYQQKPGK APKLLIYAAST LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSGISF GPGTKVDIK (SEQ ID NO : 546)
63.	FTFN NYGMN (SEQ ID NO : 316)	SRINSDGS STSYA(SE Q ID NO : 317)	CARGAYY YYYMDV W(SEQ ID NO : 318)	RASQS VSGSYLA (SEQ ID NO : 319)	ATSSRAS( SEQ ID NO : 320)	CQQYYSG LTF(SEQ ID NO : 321)	EVQLLES GGGLVQ PGLRLS CAASG FTFNN YGMNW VRQA PGKGL EWVSR INSDGS STSYA DSVKR FTISR D DNSKNT LYLQ MNSLRA EDTA VYYCARG AYY YYYMDV WGQ GTLVT VSS (SEQ ID NO : 547)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSGS YLAWYQQKP GQAPRLLIYAT SSRASGIPARF SGSGSGTEFTL TISSLQSEDA VYYCQQYYSG LTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 548)

64.	FTFSNSD MN(SEQ ID NO : 323)	AHIWNDG SQKYA(S EQ ID NO : 324)	CARDRTD PGYSSAM DVW (SEQ ID NO : 325)	RASQDIRN YLG(SEQ ID NO : 326)	DASSLET( SEQ ID NO : 327)	CQQATSLP LTF(SEQ ID NO : 328)	EVQLLES GGGLVQ PGLSLRLS CAASGFTFSNS DMNWVRQAP GKGLEWVAHI WNDGSQKYY ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDRT DPGYSSAMDV WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO : 549)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDIRNY LGWYQKPG KAPKLLIYDAS SLETGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQATSLP LTFGGTKVEI K (SEQ ID NO : 550)
65.	YTFTSYDI N(SEQ ID NO : 310)	GWMNPNS GNTGYA(S EQ ID NO : 205)	CAKDSYD SNLLWDY W(SEQ ID NO : 330)	RASQDITN DLG(SEQ ID NO : 331)	QASSLES( SEQ ID NO : 332)	CQQSYTIP LTF(SEQ ID NO : 333)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YDINWVRQAP GQGLEWMGW MNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCAKDS DYSNLLWDYW GQGTTLTVSS (SEQ ID NO : 551)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDITNDL GWYQKPGK APKLLIYQASS LESGVPSRFSG SLSGSDFTLTI SSLPEDFATY YCQSYTIPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 552)
66.	YTFTGHY MH(SEQ ID NO : 244)	GIINPSGG STSYA(SE Q ID NO : 69)	CARDGAW FGEEYYY GMDVW (SEQ ID NO : 553)	RASQGISN WLA (SEQ ID NO : 554)	SNLET (SEQ ID NO : 491)	QQYYSFP LYT (SEQ ID NO : 555)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GHYMHWVRQ APGQGLEWM GIINPSGGSTS YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCARD GAWFGEEYYY GMDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO : 556)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISNW LAWYQKPG KAPKLLIYDAS NLETGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQQYYSFP LYTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 557)
67.	YTFTGY MH(SEQ ID NO : 128)	GMIYPRD GSTSYA (SEQ ID NO : 558)	CAMTGW GYGMDV W (SEQ ID NO : 559)	RASQGIN NYLA (SEQ ID NO : 560)	STLQS (SEQ ID NO : 420)	QQSYSAPP T (SEQ ID NO : 561)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYMHWVRQ APGQGLEWM GMIYPRDGSTS YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAMT GWGYGMDV WGKGTTVTVS S (SEQ ID NO : 562)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGINNY LAWYQKPG KAPKLLIYDAS TLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQQSYSAP PTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO : 563)



68.	FTFGDYA MS(SEQ ID NO : 233)	AVVSYDG TNKYA(S EQ ID NO : 335)	CAKDICS TSCYFDL W(SEQ ID NO : 336)	RASQNIN NYVN(SEQ ID NO : 337)	DASNLET( SEQ ID NO : 159)	CQQANSF PPTF(SEQ ID NO : 338)	EVQLLES GGGLVQ PGLRLS CAASGFT FGDYAM SWVRQA PGKLEW VAVVSY DGTNKYY ADSVKGR FTISRDN SKNTLYL QMNSLRA EDTAVY YCAKDIC SSTSCY FDLWGR GTLVTV SS(SAQ ID NO : 564)	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CRASQNIN NY VNWYQK KPGKAP KLLIYD ASNLET GVPSRFS GSGSGT DFTLT ISSLPED FAT YYCQQA NSFP PTFGQ GTRLEI K(SAQ ID NO : 565)
69.	YTFTSYY MH(SEQ ID NO : 215)	GHIDPSGG STSYA(SE Q ID NO : 340)	CAREEWS SGGVGYF DYW(SEQ ID NO : 341)	RASQGISS YLA(SEQ ID NO : 342)	ATSSLQT( SEQ ID NO : 343)	CQQTYSIP ITF(SEQ ID NO : 344)	QVQLVQSG AEVKKP GASVKV SCKASGY TFTSY YMHVVR QAPGQ GLEWMI DPSGGST SYAQK FQGRV TMT RDTSTST VYME LSSLR SEDTA VYVCARE EWS SGGVGY FDYWG QGTLV TVSS(SAQ ID NO : 566)	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CRASQGI SSYL AWYQK KPGK APKLLI YATSS LQTVPS RFSG S SGSGT DFTLT I SSLPED FATY YCQQT YSIPIT FGQ GTRLEI K(SAQ ID NO : 567)
70.	YPFTDYY MH (SEQ ID NO : 568)	GWIKPNS GDTEYA (SEQ ID NO : 569)	CARDRFV GKPDYYY YGMDVW (SEQ ID NO : 570)	RASQSISV WLA (SEQ ID NO : 571)	SSLQS(SE Q ID NO : 362)	QQSYDTP YT (SEQ ID NO : 572)	QVQLVQSG AEVKKP GASVKV SCKASGY PFT DYMHVVR QAPGQ GLEWM GWIKPNS GDT EYAKF QGRV TMT RDTSTST VYME LSSLR SEDTA VYVCAR DRFV GKPDYY YGM DVWGQ GTMV TVSS(SAQ ID NO : 573)	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CRASQSI SVWL AWYQK KPGK APKLLI YAASS LQSGV PSRFS G SGSGT DFTLT I SSLPED FATY YCQQS YDTPY TFGQ GKLEI K(SAQ ID NO : 574)
71.	YTFTSYY MH(SEQ ID NO : 215)	GIINPSGG STSYA(SE Q ID NO : 69)	CARDSVA GTGGRY YGMDVW(S EQ ID NO : 350)	RASQGISN YFA(SEQ ID NO : 351)	AASSLQG( SEQ ID NO : 352)	CQQSYSLP YTF(SEQ ID NO : 353)	QVQLVQSG AEVKKP GASVKV SCKASGY TFTSY YMHVVR QAPGQ GLEWMI INPSGG STSY AQK FQGRV TMT RDTSTST VYME LSSLR SEDTA VYVCAR DSVA GTGG RYGM DVWG QGLV TVSS(SAQ ID NO : 575)	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CRASQGI SNYF AWYQK KPGK APKLLI YAASS LQGGV PSRFS G SGSGT DFTLT I ISSLPED FAT YYCQ QSYSLP YTFG QKLEI K(SAQ ID NO : 576)

72.	YTFTSY MH(SEQ ID NO : 215)	GVINPIGG TTTYA (SEQ ID NO : 577)	CASGAPS YYYYGM DVW (SEQ ID NO : 578)	RASQSISS YLN(SEQ ID NO : 172)	SYLAT (SEQ ID NO : 579)	QQSYSTPL T (SEQ ID NO : 429)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS YYMHVWRQA PGQGLEWMG VINPIGGTTY AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED AVYYCASGAP SYYYYGMDV WGQGLVTVS S (SEQ ID NO : 580)	DIQMTQSPSSL SASVGDRTIT CRASQSISSYL NWKYQKPKG APKLLIYGTSY LATGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQSYSTPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 581)
73.	YTFTSNY VH (SEQ ID NO : 582)	GRINPHSG DTSYA (SEQ ID NO : 583)	CARAGQL WSDWYF DLW (SEQ ID NO : 584)	QASQDIR NYLN(SEQ ID NO : 280)	TALRT (SEQ ID NO : 585)	QQSYSH LT (SEQ ID NO : 586)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFTS NYVHWVRQA PGQGLEWMG RINPHSGDTSY AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED AVYYCARAGQ LWSDWYFDL WGRGLVTVS S (SEQ ID NO : 587)	DIQMTQSPSSL SASVGDRTIT CQASQDIRNY LNWKYQKPKG KAPKLLIYAAT ALRTGVPSRFS SGSGTDFTLTI ISSLQPEDFAT YYCQSYSH LTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 588)
74.	YTFTGYY MH(SEQ ID NO : 128)	GIINPSGG NTKYA(SE Q ID NO : 355)	CTTADYY YYMDVW( SEQ ID NO : 356)	RASQGISE YLA(SEQ ID NO : 218)	AASSLQS( SEQ ID NO : 65)	CQQYYSN ADF(SEQ ID NO : 357)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYMHVWRQA APGQGLEWM GIINPSGGNTK YAQKFQGRVT MTRDTSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCTTA DYYYMDVW GKGTTVTVSS (SEQ ID NO : 589)	DIQMTQSPSSL SASVGDRTIT CRASQGISNYL AWYQKPKG APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQYYSNAD FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 590)
75.	FTFSDFW MH(SEQ ID NO : 359)	SYISGDSG YTNYA(SE Q ID NO : 170)	CARDRPY YYMDV W(SEQ ID NO : 360)	RASQSVS RSLA(SEQ ID NO : 361)	SSLQS(SE Q ID NO : 362)	QQYKSYP VT(SEQ ID NO : 363)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTSDF WMHWVRQAP GKGLEWISYIS GDSGYTNYAD SVKGRFTISR NSKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCARDRPY YYMDVWGKG TTVTVSS (SEQ ID NO : 591)	DIQMTQSPSSL SASVGDRTIT CRASQSVSRSL AWYQKPKG APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQYKSYPV TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 592)

76.	FTFDDYT MH(SEQ ID NO : 365)	SDISGSGG STYYA(SE Q ID NO : 366)	CAKDVVV AGTPLHF DYW(SEQ ID NO : 367)	QASQDISN YLN(SEQ ID NO : 138)	SYLQS(SE Q ID NO : 368)	QQAHNYP IT(SEQ ID NO : 369)	EVQLLES GGG LVQPGG SLRLS CAASGFT FDD YTMHWVR QA PGKGLEW VSD ISGSGG STYYA DSVKGRF TISR DNSKNTL YLQ MNSLRAE DTA VYYCAK DVV VAGTPLH FDY WGQGLV TVSS (SEQ ID NO : 593)	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CQASQDIS NYL NWXQKPG K APKLLIYA ASY LQSGVPS RFSG SGSGTDF TLTI SSLQPED FATY YCQQAHN YPI TFGQGT RLEIK (SEQ ID NO : 594)
77.	FTFSNAW MS(SEQ ID NO : 183)	ASISSTSA YIDYA(SE Q ID NO : 371)	CAREVVG ATFDYW( SEQ ID NO : 372)	RASQSIST WLA(SEQ ID NO : 373)	SSLQS(SE Q ID NO : 362)	QQANAFP PT(SEQ ID NO : 374)	EVQLLES GGG LVQPGG SLRLS CAASEFT FSNA WMSWVR QAP GKGLEW VASI SSTSAY IDYAD SVKGRF TISR NSKNTL YLQM NSLRAE DTAV YYCARE VVGA TTFDYW GQGLV TVSS (SEQ ID NO : 595)	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CRASQSIST WL AWYQKPG K APKLLIYA AASS LQSGVPS RFSG SGSGTDF TLTI SSLQPED FATY YCQQANA FPP TFGQGT RLEIK (SEQ ID NO : 596)
78.	GTFSSYAI S(SEQ ID NO : 77)	GWMEPHT GNTRYA(S EQ ID NO : 376)	CAKGGFS WFDPW(S EQ ID NO : 377)	KSSQSVLY SSNNKNY LA(SEQ ID NO : 289)	STRES(SE Q ID NO : 378)	QQYYSTP PT(SEQ ID NO : 379)	QVQLVQSG AE VKKPGSS VKV SCKASGG TFSS YAISWVR QAP GQGLEW MGW MEPHTG NTRY AQKFQGR VTIT ADESTST AYM ELSSLR SEDTA VYYCAK GGFS WFDPWG QGT LVTVSS (SEQ ID NO : 597)	DIVMTQSP DSL AVSLGER ATIN CKSSQSV LYSS NNKNYL AWY QQKPGPP KL LIYWAST RESG VPDRFS GSGSG TDFTLTI SSLQ AEDVAV YYCQ QYYSTP PTFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO : 598)
79.	FTFDDYA MH(SEQ ID NO : 135)	ASITSSSA FIDYA(SE Q ID NO : 381)	CARERVD WNSYFDL W(SEQ ID NO : 382)	RASQGISN SYLA(SEQ ID NO : 383)	STRAT(SE Q ID NO : 384)	QQYYTYP PT(SEQ ID NO : 385)	EVQLLES GGG LVKPGG SLRLS CAASGFT FDD YAMHWVR QA PGKGLEW VAS ITSSSA FIDYAA SVKGRF TISR DSKNTL YLQM NSLKTED TAV YYCARER VD WNSYFD LWG RGT LVTVSS (SEQ ID NO : 599)	EIVMTQSP ATL SVSPGER ATLS CRASQGIS NSY LAWYQK PG QAPRLI YGAS TRATGIP ARFS GSGSGT EFTLT ISSLQSE DFAV YYCQY YTYP PTFGP GKVDI K (SEQ ID NO : 600)
80.	FTFDDYA MH(SEQ ID NO : 135)	SAISGSGG STYYA	CAKDLGV VVPALD YW (SEQ	QASQDISN HLN (SEQ	SNLEA (SEQ ID NO : 603)	QQSYSTPL T (SEQ ID NO : 429)	EVQLLES GGG LVQPGG SLRLS CAASGFT FDD YAMHWVR QA	DIQMTQSP SSL SASVGDR VTIT CQASQDIS NHL NWXQKPG K

		(SEQ ID NO : 103)	ID NO : 601)	ID NO : 602)			PGKGLEWVSA ISGSGGSTYYA DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAKDLGV VYPAALDYW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO : 604)	APKLLIYDASN LEAGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSYSTPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 605)
81.	FAFSSHW MH(SEQ ID NO : 387)	AGTSGSG ESRDYA(S EQ ID NO : 388)	CARETY YYYMDV W(SEQ ID NO : 389)	RASQGISN YLA(SEQ ID NO : 218)	ANLEG(SE Q ID NO : 390)	QQSDIFPP T(SEQ ID NO : 391)	EVQLLESGGG LVKPGGSLRLS CAASGFAFSSH WMHWVRQAP GKGLEWVAGT SGSGESRDYA DFVKGRFTISR DDSKNTLYLQ MNSLKTEDTA VYYCARETY YYYMDVWVK GTTVTVSS (SEQ ID NO : 606)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQGISNYL AWYQQKPGK APKLLIYDAA NLEGGVPSRFS SGSGTDFTLTI ISSLQPEDFAT YYCQQSDIFPP TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 607)
82.	YTFTRHW IH(SEQ ID NO : 393)	GWINVKT GGAGYA(S EQ ID NO : 394)	CARESSG WYGTDV W(SEQ ID NO : 395)	RASQSISN YLA(SEQ ID NO : 396)	SSLQS(SE Q ID NO : 362)	QQSNSFPL T(SEQ ID NO : 397)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT RHWIHWVRQ APGQGLEWM GWINVKTGGA GYAQKFQGRV TMTTRDTST VYMESSLRS EDTAVYYCAR ESSGWYGTDV WGQGTITVTS S (SEQ ID NO : 608)	DIQMTQSPSSL SASVGDRATIT CRASQSISNYL AWYQQKPGK APKLLIYAASS LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATY YCQQSNSFPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 609)
83.	FTFSSYW MH(SEQ ID NO : 83)	AAISYDG KYKDYE(S EQ ID NO : 399)	CARENKQ WLASFDY W(SEQ ID NO : 400)	QASQDISN FVN(SEQ ID NO : 401)	NLRS(SEQ ID NO : 402)	QQANSFP VT(SEQ ID NO : 403)	EVQLLESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY WMHWVRQAP GKGLEWVAI SYDGKYKDYE DSVKGRFTISR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARENKQ WLASFDYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO : 610)	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQASQDISNFV NWYQQKPGK APKLLIYAANL RSGVPSRFSGS SGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQQANSFPVT FGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 611)
84.	GTFSSSAI S (SEQ ID NO : 612)	GWISAYN GYTNYA (SEQ ID NO : 613)	CASRVHS GGSYRDD YW (SEQ ID NO : 614)	QASEHIYN YLN (SEQ ID NO : 615)	SSLQS(SE Q ID NO : 362)	QQTDSIPIT (SEQ ID NO : 616)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGGTFSS SAISWVRQAP GQGLEWMGW ISAYNGYTNY	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CQASEHIYNY LNWYQQKPG KAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFS

							AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED AVYYCASRVH SGGYPDDYW GQGLVTVSS (SEQ ID NO : 617)	GSGSGTDFTLT ISSLPEDFAT YYCQQTDSIPI TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 618)
--	--	--	--	--	--	--	--	---

【0401】於一些態樣中，該抗體係包含表 6 中純株 ID：6、純株 ID：75 或純株 ID：79 之 CDR。

【0402】本文所例示之 IgG 及 scFv 型式係僅為非限制性實例。本文所提供之 CDR 可置於不同型式包括不同 VH 及 VL/VK 型式中並且仍能夠結合至 MAdCAM。

【0403】儘管該等 CDR 係於本文所提供之表中例示，但存在注釋或鑒別 CDR 之其它途徑。舉例而言，於一些態樣中，該 HCDR2 可具有位於 N 端之額外胺基酸。舉例而言，對於純株 6 之 HCDR2，該表係表明其係具有系列：SRINSYGTSTTYA (SEQ ID NO：91)。惟，於一些態樣中，該 HCDR2 係具有序列 VSRINSYGTSTTYA (SEQ ID NO：629)，其係顯示於該 HCDR2 之 N 端具有額外殘基纈胺酸。該纈胺酸係清楚地例示於本文所提供之表的 VH 肽中。因此，於一些態樣中，該 HCDR2 係包含緊鄰該表中所列述之 HCDR2 之 N 端的一個附加胺基酸。該殘基將係緊鄰見於該表中所提供之 VH 序列中之 HCDR2 的 N 端的殘基。具有這一訊息之熟悉該技藝者可立即設想 HCDR2 肽，該肽係具有緊鄰該表中所列示之 HCDR2 之 N 端的附加胺基酸殘基。

【0404】類似地，該 HCDR3 可不包括該半胱胺酸殘基。該表中提供之 HCDR3 多肽中之每一者係始於半胱胺酸殘基。於一些態樣中，該

HCDR3 並不包括該半胱胺酸，但當存在其它 CDR 時仍能夠結合至靶標抗原。此外，於一些態樣中，該 HCDR3 並不具有本文所提供之表中例示的最末一個 C 端殘基。因此，於一些態樣中，該 HCDR3 並不具有該半胱胺酸及/或該等表中例示之最末一個 C 端殘基。具有這一信息之熟悉該技藝者可立即設想 HCDR3 肽序列，該肽序列並不具有該半胱胺酸及/或該等表中例示之最末一個 C 端殘基。

**【0405】** 於一些態樣中，該 LCDR2 可具有位於 N 端之一個或兩個額外胺基酸。此等額外殘基將係彼等緊鄰存在於本文所提供之 VL/VK 鏈中之 LCDR2 的 N 端者。舉例而言，純株 6 之 LCDR2 係提供為 GASSLQS，但於一些態樣中可係 IYGASSLQS (SEQ ID NO:630)或 YGASSLQS (SEQ ID NO:631)。具有這一訊息之熟悉該技藝者可立即設想 LCDR2 肽，該肽係具有位於本文所提供之 LCDR2 序列之 N 端的一個或兩個額外胺基酸殘基。

**【0406】** 於一些態樣中，該抗體係鏈結至另一抗體或治療劑。於一些態樣中，該 MAdCAM 抗體係鏈結至如本文或藉由引用併入本文中者提供之 PD-1 抗體或抗體或 IL-2 突變蛋白質。

**【0407】** 於一些態樣中，該 MAdCAM 抗體係包含如表 6 中所示之序列。於一些態樣中，該抗體係如表 6 中例示之 scFV 型式。於一些態樣中，該抗體係包含來自表 6 之純株 1 至 66 中任一者的 CDR1，來自純株 1 至 84 中任一者的 CDR2，以及來自表 6 之純株 1 至 66 中任一者的 CDR3。於一些態樣中，該抗體係包含來自表 6 之純株 1 至 66 中任一者的 LCDR1，來自表 6 之純株 1 至 66 中任一者的 LCDR2，以及來自表 6 之純株 1 至 66

中任一者的 LCDR3。於一些態樣中，上文所述之 CDR 的胺基酸殘基係含有突變。於一些態樣中，該等 CDR 係含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個取代或突變。於一些態樣中，該取代係保守性取代。

【0408】於一些態樣中，該 MAdCAM 係具有選自表 7 之純株 1 至 84 中任一者的 VH 區以及選自表 7 中詳述之純株 1 至 84 中任一者的 VL 區。於一些態樣中，該抗體係包含來自表 7 之純株 1 至 84 中任一者的 CDR1，來自純株 1 至 84 中任一者的 CDR2，以及來自表 7 之純株 1 至 84 中任一者的 CDR3。於一些態樣中，該抗體係包含來自表 7 之純株 1 至 84 中任一者的 LCDR1，來自表 7 之純株 1 至 84 中任一者的 LCDR2，以及來自表 7 之純株 1 至 84 中任一者的 LCDR3。於一些態樣中，上文所述之 CDR 的胺基酸殘基係含有突變。於一些態樣中，該等 CDR 係含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個取代或突變。於一些態樣中，該取代係保守性取代。

【0409】於一些態樣中，該分子係包含結合至 MAdCAM 之抗體。於一些態樣中，該抗體係包含(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR1 序列的胺基酸序列，該重鏈 CDR2 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR2 序列的胺基酸序列，以及該重鏈 CDR3 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR3 序列的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR1 序列的胺基酸序列，該輕鏈 LCDR2 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR2 序列的胺基酸序列，以及該輕

鏈 CDR3 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR3 序列的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

【0410】 於一些態樣中，該抗體係包含(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列係具有表 1 之抗體 6 或表 2 之抗體 6 中詳述之胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列係具有表 1 之抗體 6 或表 2 之抗體 6 中詳述之胺基酸序列；或前述任一者之變體。

【0411】 於一些態樣中，該抗體係包含(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列係具有表 1 之抗體 59 或表 2 之抗體 75 中詳述之胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列係具有表 1 之抗體 59 或表 2 之抗體 75 中詳述之胺基酸序列；或前述任一者之變體。

【0412】 於一些態樣中，該抗體係包含(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列係具有表 1 之抗體 63 或表 2 之抗體 79 中詳述之胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列係具有表 1 之抗體 63 或表 2 之抗體 79 中詳述之胺基酸序列；或前述任一者之變體。



【0413】 此等係非限制性例示之實例，並且該等抗體可具有本文所提供之表中詳述的 CDR 並且係在沒有寫出前述關於每一 CDR 集情況下之明確引用。

【0414】 於一些態樣中，該 MAdCAM 抗體係包含如本文所提供之 VH 及 VL(VK)鏈，諸如表 7 中列述之彼等。於一些態樣中，該 VH 肽係包含 SEQ ID NO：414、591 或 599 之序列。於一些態樣中，該 VK 鏈係包含 415、592 或 600 之序列。於一些態樣中，該抗體係包含 SEQ ID NO：414 之 VH 及 SEQ ID NO：415 之 VK。於一些態樣中，該抗體係包含 SEQ ID NO：591 之 VH 及 SEQ ID NO：592 之 VK。於一些態樣中，該抗體係包含 SEQ ID NO：599 之 VH 及 SEQ ID NO：600 之 VK。該 VH 及 VK 亦可係如表 6 中例示性說明之 scFV 格式。

【0415】 於一些態樣中，係提供包含下列多肽之一者或多者的治療劑：

SEQ ID NO :	序列
620	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFN NYAFHWVRQAPGK GLEWVSRINSYGTSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGPVAGYWFYFDLWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA

	LHNHYTQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE ALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFINRWITFSQSIISTLT
621	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIIGTNLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSYRLPFTFGQGKVEIKRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
622	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAASGFTFSDFWMHWVRQAPG KGLEWISYISGDSGYTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARD RPYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE ALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFINRWITFSQSIISTLT
623	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSRSLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYKSYPVTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
624	EVQLLES GGGLVKP GGSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVRQAPG KGLEWVASITSSSAFIDYAASVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARERVDWNSYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVF

	PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKIFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEE ALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFINRWITFSQSIISTLT
625	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQGISNSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYYTYPTFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSLSS TLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0416】於一些態樣中，該多肽係包含 SEQ ID NO：620、622 或 624 之一個肽以及 SEQ ID NO：621、623 或 625 之第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：620 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：621 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：620 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：623 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：620 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：625 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：622 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：621 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：622 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：623 之序列的第二

肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：622 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：625 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：624 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：621 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：624 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：623 之序列的第二肽。於一些態樣中，係提供包含多肽，該多肽係包含 SEQ ID NO：624 之第一肽以及包含 SEQ ID NO：625 之序列的第二肽。

【0417】 於一些態樣中，該多肽係指為抗體或抗原結合蛋白質。

【0418】 於一些態樣中，如本文所提供，該 MAdCAM 抗體或其結合片段係直接或間接鏈結至 PD-1 抗體或其結合片段。

【0419】 於一些態樣中，如本文所提供，該 MAdCAM 抗體或其結合片段係直接或間接鏈結至 IL-2 突變蛋白質或其結合片段。該 IL-2 突變蛋白質可係如本文所提供之任意突變蛋白質或熟悉該技藝者已知之其它 IL-2 突變蛋白質。

【0420】 於一些態樣中，如果該治療性化合物係包含 Fc 部位，則該 Fc 域(部位)係攜帶突變以使得該 Fc 區為不能結合 FcR 之「非效應子」。使得 Fc 區為非效應子之突變係已知者。於一些態樣中，根據已知編號系統編號的 Fc 區中之突變係選自下列所組成之群組：K322A、L234A、L235A、G237A、L234F、L235E、N297、P331S、或其任意組合。於一些態樣中，該等 Fc 突變係包含位於 L234 及/或 L235 及/或 G237 處之突變。於一些態樣中，該等 Fc 突變係包含 L234A 突變及/或 L235A 突變，其可指為 LALA

突變。於一些態樣中，該等 Fc 突變係包含 L234A、L235A 及 G237A 突變。

**【0421】** 本文係揭露鏈結基區多肽、治療性肽、編碼該多肽之核酸(例如，治療性化合物)、包含該核酸序列之載體、以及包含該核酸或載體之細胞。

**【0422】** 治療性化合物可包含複數個特異性靶向部分。於一些態樣中，該治療性化合物係包含複數個供體特異性靶向部分、供體特異性靶向部分之複數個拷貝、或複數個組織特異性靶向部分。於一些態樣中，治療性化合物係包含第一及第二供體特異性靶向部分，例如，對於第一供體靶標為特異性之第一供體特異性靶向部分以及對於第二供體靶標為特異性之第二供體特異性部分，例如，其中該第一及第二靶標係見於相同供體組織。於一些態樣中，該治療性化合物係包含，例如，用於第一組織特異性靶標之第一特異性靶向部分以及用於第二供體靶標之第二供體特異性部分，例如，其中該第一及第二靶標係見於相同或不同之靶標組織。

**【0423】** 於一些態樣中，治療性化合物係包含複數個效應子結合/調控部分，該等部分係各自包含 ICIM 結合/調控部分，ICIM 結合/調控部分之數目係足夠低，使得該等 ICIM 結合/調控部分之配位子於免疫細胞的群聚(於不存在靶標結合之情況下)得以最小化，例如，以避免在不存在該治療性化合物結合至靶標之情況下對免疫細胞的全身性促效作用。

**【0424】** 於一些態樣中，該治療性化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

A1---鏈結基 A---A2---鏈結基 B---A3

A3---鏈結基 A---A2---鏈結基 B---A1，

其中，

A1 及 A3 係各自獨立包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、ICSM 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；或特異性靶向部分；

A2 係包含 Fc 區或不存在；以及

鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自為獨立之鏈結基。

【0425】於一些態樣中，

A1 係包含 IL-2 突變蛋白質分子，

A3 係包含特異性靶向部分，例如，抗人 MAdCAM Ab 諸如 scFv，

A2 係包含 Fc 區，以及

鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自為復包含甘胺酸/絲胺酸鏈結基的獨立之鏈結基。

【0426】於一些態樣中，係提供多肽，其中該多肽係包含下式之肽：

Ab-恆定域-鏈結基 A-IL2 突變蛋白質-鏈結基 B-Fc 區，其中該 Ab 係結合至 MAdCAM 之可變重鏈域，該恆定域係 Ig 恆定域諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4，鏈結基 A 係鏈結基諸如本文中提供之彼等，以及，該 IL2 突變蛋白質係 IL-2 突變蛋白質諸如本文共提供之彼等。於一些態樣中，該可變重域係如表 7 中例示之可變重鏈域。於一些態樣中，該可變重鏈域係包含表 7 之純株 ID：6、75 或 79 的可變重鏈域。於一些態樣中，該可變重鏈域係包含表 7 之 6、75 或 79 之重域的 CDR。於一些態樣中，該 VH 係包含 SEQ ID NO：414、SEQ ID NO：591 及 SEQ ID NO：599 之序列。

**【0427】** 於一些態樣中，該恆定域係包含 IgG1 恆定域諸如本文中提供之彼等。於一些態樣中，該恆定域係包含突變以使得該恆定區為不能結合 FcR 之「非效應子」。使得恆定區為非效應子之突變係已知者。於一些態樣中，根據已知編號系統編號的恆定區中之突變係選自下列所組成之群組：K322A、L234A、L235A、G237A、L234F、L235E、N297、P331S、或其任意組合。於一些態樣中，該等恆定區突變係包含位於 L234 及/或 L235 及/或 G237 處之突變。於一些態樣中，該等恆定區突變係包含 L234A 突變及/或 L235A 突變，其可指為 LALA 突變。於一些態樣中，該等恆定區突變係包含 L234A、L235A 及 G237A 突變。於一些態樣中，該恆定域係包含 SEQ ID NO：44。

**【0428】** 於一些態樣中，該可變重鏈域係包含 SEQ ID NO：90 之第一 CDR、SEQ ID NO：91 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：92 之第三 CDR。於一些態樣中，該可變重鏈域係包含 SEQ ID NO：359 之第一 CDR、SEQ ID NO：170 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：360 之第三 CDR。於一些態樣中，該可變重鏈域係包含 SEQ ID NO：135 之第一 CDR、SEQ ID NO：381 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：382 之第三 CDR。此等僅係例示，並且亦提供如本文及表中詳述者之 CDR 集。

**【0429】** 於一些態樣中，該鏈結基 A 係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係本文提供之任意甘胺酸/絲胺酸鏈結基。於一些態樣中，該鏈結基係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)之序列。此等係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數量之 GGGGS (SEQ ID NO：23)或 GGGGA 重

複(SEQ ID NO : 29)、或兩者之混合物。於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO : 23)及/或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 10 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 15 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 20 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 25 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 30 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 35 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 至 50 個胺基酸。

**【0430】** 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 31 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 32 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 33 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 34 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 35 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 36 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 37 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 38 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 39 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 40 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 41 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質復包含 T3A 取代(突變)。於一些態樣中，該 Fc 區係包含具有 SEQ ID NO : 21 之序列的肽。於一些態樣中，該 Fc 區係包含具有 SEQ ID NO : 28 之序列的肽。於一些態樣中，該 Fc 區之 C 端係鏈結至該可變重鏈或 IL-2 突變蛋



白的 N 端或 C 端。於一些態樣中，將該 Fc 區鏈結至該可變重鏈或 IL-2 突變蛋白質之鏈結基係甘胺酸/絲胺酸或甘胺酸/丙胺酸鏈結基。於一些態樣中，將該 Fc 區鏈結至該可變重鏈或 IL-2 突變蛋白質之 C 端或 N 端的鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)之序列。此等係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數量之 GGGGS (SEQ ID NO : 23)或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)、或兩者之混合物。於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO : 23)及/或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 10 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 15 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 20 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 25 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 30 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 35 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 至 50 個胺基酸。

【0431】 於一些態樣中，該多肽復包含式 VL-恆定域輕之多肽，其中 VL 係可變輕鏈，並且恆定域輕係 IgG 輕鏈恆定域，其中該多肽可係具有式 Ab-恆定域-鏈結基 A-IL2 突變蛋白質-鏈結基 B-Fc 區之多肽或可與之相關聯之多肽。於一些態樣中，該 VL 係包含 SEQ ID NO : 415、SEQ ID NO : 592 或 SEQ ID NO : 600 之序列。此等僅係例示，並且該 VL 域可係本文中諸如表 7 中提供之 VL/VK 序列。於一些態樣中，該可變輕鏈域係包含 SEQ ID NO : 93 之第一 CDR、SEQ ID NO : 87 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO : 94 之第三 CDR。於一些態樣中，該可變輕鏈域係包含 SEQ ID NO :

361 之第一 CDR、SEQ ID NO：362 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：363 之第三 CDR。於一些態樣中，該可變重鏈域係包含 SEQ ID NO：383 之第一 CDR、SEQ ID NO：384 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：385 之第三 CDR。此等僅係例示，並且亦提供如本文及表中詳述者之 CDR 集。

【0432】於一些態樣中，該恆定域亦包含突變以使該效應子功能無效，諸如本文中提供之彼等。於一些態樣中，該恆定域輕係包含下列之序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL  
QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGL  
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO：45)

【0433】式 IL2 突變蛋白質-鏈結基 A-Fc 區-鏈結基 B-Ab 及 VL-恆定域輕之不同多肽可彼此互換。於一些態樣中，該多肽係包含可變重鏈及可變輕鏈，該可變重鏈係包含 SEQ ID NO：90 之第一 CDR、SEQ ID NO：91 之第二 CDR 及 SEQ ID NO：92 之第三 CDR，該可變輕鏈係包含 SEQ ID NO：93 之第一 CDR、SEQ ID NO：87 之第二 CDR 及 SEQ ID NO：94 之第三 CDR。於一些態樣中，該多肽係包含可變重鏈及可變輕鏈，該可變重鏈係包含 SEQ ID NO：359 之第一 CDR、SEQ ID NO：170 之第二 CDR 及 SEQ ID NO：360 之第三 CDR，該可變輕鏈係包含 SEQ ID NO：361 之第一 CDR、SEQ ID NO：362 之第二 CDR 及 SEQ ID NO：363 之第三 CDR。於一些態樣中，該多肽係包含可變重鏈及可變輕鏈，該可變重鏈係包含 SEQ ID NO：135 之第一 CDR、SEQ ID NO：381 之第二 CDR 及 SEQ ID NO：382 之第三 CDR，該可變輕鏈係包含 SEQ ID NO：383 之

第一 CDR、SEQ ID NO：384 之第二 CDR 及 SEQ ID NO：385 之第三 CDR。此等係非限制性實例，並且於 MAdCAM 抗體表 1 及表 2 中例示之 CDR 組合亦可使用並提供於本文中。

**【0434】** 於一些態樣中，係提供包含下式之化合物，從 N 端至 C 端：  
IL2 突變蛋白質-鏈結基 A-Fc 區-鏈結基 B-Ab，其中該 IL2 突變蛋白質係任意 IL-2 突變蛋白質，其可例如優先活化 Treg；該鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自獨立為如本文所提供之鏈結基；該 Fc 區可係諸如本文所提供者之任一者；以及，該 Ab 係組織特異性部分諸如本文所提供之彼等。於一些態樣中，該 Ab 係結合至 MAdCAM 或另一細胞表面靶標之抗體，如本文中提供者。於一些態樣中，該抗體係 scFV 型式。於一些態樣中，該 scFV 型式之抗體係如表 6 中提供之抗體。於一些態樣中，該 scFV 型式之抗體係包含如表 6 或表 7 中詳述之 CDR 的抗體。

**【0435】** 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質之 C 端係鏈結至 Fc 區之 N 端。於一些態樣中，該鏈結係直接進行或透過鏈結基諸如本文揭示之彼等進行。於一些態樣中，該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基。於一些態樣中，將該 IL-2 突變蛋白質鏈結至該 Fc 區的鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)之序列。此等係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數量之 GGGGS (SEQ ID NO：23)或 GGGGA 重複序列(SEQ ID NO：29)、或兩者之混合物。於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO：23)及/或 GGGGA 重複(SEQ ID NO：29)。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 10

個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 15 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 20 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 25 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 30 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 35 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 至 50 個胺基酸。

【0436】 於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：31 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：32 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：33 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：34 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：35 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：36 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：37 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：38 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：39 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：40 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：41 之序列。於一些態樣中，該 IL-2 突變蛋白質復包含 T3A 取代(突變)。於一些態樣中，該 Fc 區係包含具有 SEQ ID NO：21 之序列的肽。於一些態樣中，該 Fc 區係包含具有 SEQ ID NO：28 之序列的肽。於一些態樣中，該 Fc 區之 C 端係鏈結至可變重鏈之 N 端。於一些態樣中，將該 Fc 區鏈結至該可變重鏈之鏈結基係甘胺酸/絲胺酸或甘胺酸/丙胺酸鏈結基。於一些態樣中，將該 Fc 區鏈結至該可變重鏈之 N 端的鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

(SEQ ID NO : 22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)之序列。此等係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數量之 GGGGS (SEQ ID NO : 23)或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)、或兩者之混合物。於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO : 23)及/或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 10 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 15 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 20 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 25 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 30 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 35 個胺基酸。於一些態樣中，該鏈結基之長度係 5 至 50 個胺基酸。

【0437】 於一些態樣中，該可變重鏈係包含如表 6 或表 7 中詳述之 CDR。於一些態樣中，該可變重鏈係包含 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3，其中該 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 係如表 6 或表 7 中所詳述。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 1 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 2 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 3 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 4 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 5 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 6 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有

如表 6 中關於純株 7 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 8 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 9 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 10 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 11 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 12 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 13 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 14 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 15 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 16 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 17 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 1 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 18 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 19 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 20 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 21 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 22 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株

23 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 24 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 25 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 26 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 27 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 28 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 29 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 30 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 31 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 32 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 33 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 34 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 35 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 36 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 37 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 38 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 39 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 40 詳述之

HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 41 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 42 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 43 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 44 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 45 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 46 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 47 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 48 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 49 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 50 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 51 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 52 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 53 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 54 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 55 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 56 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 57 詳述之 HCDR1、



HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 58 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 59 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 60 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 61 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 62 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 63 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 64 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 65 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 66 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。

【0438】於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 1 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 2 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 3 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 4 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 5 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 6 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 7 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 8 詳述之 HCDR1、

HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 9 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 10 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 11 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 12 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 13 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 14 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 15 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 16 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 17 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 1 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 18 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 19 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 20 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 21 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 22 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 23 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 24 詳述之 HCDR1、HCDR2 及

HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 25 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 26 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 27 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 28 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 29 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 30 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 31 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 32 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 33 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 34 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 35 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 36 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 37 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 38 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 39 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 40 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 41 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於

一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 42 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 43 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 44 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 45 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 46 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 47 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 48 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 49 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 50 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 51 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 52 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 53 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 54 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 55 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 56 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 57 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 58 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣

中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 59 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 60 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 61 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 62 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 63 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 64 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 65 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 66 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 67 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 68 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 69 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 70 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 71 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 72 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 73 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 74 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 75 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變

重鏈係具有如表 7 中關於純株 76 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 77 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 78 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 79 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 80 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 81 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 82 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 83 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 84 詳述之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3。

【0439】於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 1 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 2 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 3 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 4 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 5 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 6 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 7 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 8 詳述之 LCDR1、LCDR2

及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 9 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 10 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 11 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 12 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 13 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 14 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 15 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 16 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 17 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 1 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 18 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 19 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 20 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 21 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 22 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 23 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 24 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣

中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 25 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 26 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 27 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 28 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 29 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 30 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 31 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 32 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 33 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 34 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 35 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 36 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 37 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 38 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 39 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 40 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 41 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變



重鏈係具有如表 6 中關於純株 42 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 43 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 44 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 45 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 46 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 47 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 48 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 49 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 50 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 51 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 52 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 53 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 54 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 55 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 56 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 57 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 58 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具

有如表 6 中關於純株 59 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 60 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 61 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 62 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 63 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 64 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 65 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 6 中關於純株 66 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。

**【0440】** 於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 1 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 2 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 3 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 4 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 5 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 6 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 7 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 8 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 9 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中

關於純株 10 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 11 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 12 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 13 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 14 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 15 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 16 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 17 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 1 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 18 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 19 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 20 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 21 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 22 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 23 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 24 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 25 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 26 詳述之

LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 27 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 28 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 29 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 30 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 31 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 32 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 33 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 34 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 35 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 36 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 37 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 38 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 39 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 40 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 41 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 42 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 43 詳述之 LCDR1、

LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 44 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 45 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 46 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 47 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 48 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 49 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 50 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 51 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 52 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 53 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 54 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 55 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 56 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 57 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 58 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 59 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 60 詳述之 LCDR1、LCDR2 及

LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 61 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 62 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 63 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 64 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 65 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 66 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 67 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 68 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 69 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 70 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 71 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 72 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 73 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 74 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 75 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 76 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 77 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於

一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 78 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 79 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 80 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 81 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 82 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 83 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。於一些態樣中，該可變重鏈係具有如表 7 中關於純株 84 詳述之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。

【0441】於一些態樣中，該等 CDR 係彼此調換。舉例而言，純株 1 之 HCDR1 可取代為純株 10 之 HCDR1，反之亦然。可對本文提供之純株之 HCDR (例如，HCDR1 調換為 HCDR1；HCDR2 調換為 HCDR2；或 HCDR3 調換為 HCDR3) 或 LCDR (例如，LCDR1 調換為 LCDR1；LCDR2 調換為 LCDR2；或 LCDR3 調換為 LCDR3) 的任一者進行這一 CDR 調換。因此，於一些態樣中，該抗體係包含如表 6 之純株 1 至 66 或表 7 之純株 1 至 84 之任一者中詳述之 HCDR1、如表 6 之純株 1 至 66 或表 7 之純株 1 至 84 之任一者中詳述之 HCDR2、如表 6 之純株 1 至 66 或表 7 之純株 1 至 84 之任一者中詳述之 HCDR3、如表 6 之純株 1 至 66 或表 7 之純株 1 至 84 之任一者中詳述之 LCDR1、如表 6 之純株 1 至 66 或表 7 之純株 1 至 84 之任一者中詳述之 LCDR2、如表 6 之純株 1 至 66 或表 7 之純株 1 至 84 之任一者中詳述之 LCDR3、或前述任一者之變體。

【0442】於一些態樣中，該 MadCAM 抗體係如純株 6、59 或 63 中所示之 scFV 型式。如彼等序列中所示之鏈結基可係 20 個胺基酸殘基之長度，但亦可係 5、10 或 15 個胺基酸殘基之長度。於一些態樣中，鏈結該抗體之 VH 及 VL(或 VK)序列的鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22)或 GGGGSGGGGSGGGGGS(SEQ ID NO : 30)之序列。此僅係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數量之 GGGGS(SEQ ID NO : 23)或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)。於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS(SEQ ID NO : 23)或 GGGGA 重複(SEQ ID NO : 29)。因此，表 6 中所述之鏈結基係非限制性實例，並且可經任意其它鏈結基諸如本文所提供之彼等取代。

【0443】於一些態樣中，該多肽係包含下列式：

APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP  
 KKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLEL  
 KGSETTFMCEYADETATIVEFINRWITFSQSIISTLT-鏈 結 基 1-  
 DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW  
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
 KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG-鏈 結 基 2-  
 Ab，



其中鏈結基 1、鏈結基 2 及 Ab 係如本文所提供者。於一些態樣中，鏈結基 1 係 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30) 或 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22)。於一些態樣中，鏈結基 2 係 GGGGS (SEQ ID NO : 23)。於一些態樣中，鏈結基 2 係 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 619)。於一些態樣中，鏈結基 2 係 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30)。於一些態樣中，Ab 係 MAdCAM Ab 表 1 中詳述之 scFV。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO : 95 之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO : 364 之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO : 386 之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含 VH 鏈段以及 VK 或 VL 鏈段。於一些態樣中，該 VH 係包含表 7 中詳述之序列。於一些態樣中，該 VK 係包含表 7 中詳述之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含表 7 中關於純株詳述之 VH 及 VK。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 22) 之肽的肽鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGS 之肽的肽鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGSGGGG (SEQ ID NO : 619) 之肽的肽鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 30) 之肽的肽鏈結基鏈結。

【0444】於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO : 414 之 VH 及 SEQ ID NO : 415 之 VK。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO : 591 之 VH 及 SEQ ID NO : 592 之 VK。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO : 599 之 VH 及 SEQ ID NO : 600 之 VK。

【0445】 於一些態樣中，該肽係包含：

APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP  
 KKATELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLEL  
 KGSETTFMCEYADETATIVEFINRWITFSQSIISTLT-  
 (GGGGSGGGGSGGGGS 或 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS)-  
 DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW  
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS  
 KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG-(GGGGS or  
 GGGGSGGGGS or GGGGSGGGGSGGGGS)-Ab，

其中 Ab 係如本文中所詳述。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO：95 之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO：364 之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO：386 之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含 VH 鏈段以及 VK 或 VL 鏈段。於一些態樣中，該 VH 係包含表 7 中詳述之序列。於一些態樣中，該 VK 係包含表 7 中詳述之序列。於一些態樣中，該 Ab 係包含表 7 中關於純株詳述之 VH 及 VK。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO：22)之肽的肽鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGS (SEQ ID NO：23)之肽的肽鏈結基鏈結。於一些態樣中，該 VH 與 VK 係藉由包含 GGGGSGGGGS(SEQ ID NO：619)之肽的肽鏈結基鏈結。

【0446】於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO：414 之 VH 及 SEQ ID NO：415 之 VK。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO：591 之 VH 及 SEQ ID NO：592 之 VK。於一些態樣中，該 Ab 係包含 SEQ ID NO：599 之 VH 及 SEQ ID NO：600 之 VK。此等實例係非限制性，並且亦提供如表 7 中所示之 VH 與 VK 的組合。

【0447】於一些態樣中，該治療性化合物或多肽係包含抗-PD-1 重鏈及輕鏈之式，其中該 PD-1 重鏈係於該 PD-1 IgG 重鏈之 C 端鏈結至 MAdCAM 抗體(scFV)諸如本文所提供之彼等。該多肽可具有式 A1-A2-鏈結基 1-A4-鏈結基 2-A5 及 A6，其中 A1 係 PD-1 重鏈；A6 係 PD-1 輕鏈；A2 係 IgG 恆定域(例如，IgG1 恆定域)；鏈結基 1 係如本文所提供者諸如但不限於甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)之序列，此等僅係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數目之 GGGGS (SEQ ID NO：23)或 GGGGA (SEQ ID NO：29)重複，並且於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO：23)或 GGGGA (SEQ ID NO：29)重複；A4 係 VH 域，諸如表 7 中詳述之彼等；鏈結基 2 係如本文所提供者諸如但不限於甘胺酸/絲胺酸鏈結基，其可係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：22)或 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)之序列，此等僅係非限制性實例，並且該鏈結基可具有不同數目之 GGGGS (SEQ ID NO：23)或 GGGGA (SEQ ID NO：29)重複，並且於一些態樣中，該鏈結基係包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 GGGGS (SEQ ID NO：23)或 GGGGA (SEQ ID

NO：29)重複；以及，A5 係 VK/VL 域，諸如表 7 中詳述之彼等。於一些態樣中，鏈結基 2 係 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)。於一些態樣中，該 A4-鏈結基 2-A5 係 scFV 抗體，諸如表 6 中詳述之彼等。表 6 中所述之鏈結基可取代為 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)之鏈結基。於一些態樣中，該 A4-鏈結基 2-A5 係包含如表 6 或表 7 中詳述之 HCDR 集(例如，HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)。為了避免產生疑問，CDR 集係指例示用於該等表中提供之不同抗體純株之每一種的 CDR。於一些態樣中，A4 係包含 SEQ ID NO：414 之肽，並且 A5 係包含 SEQ ID NO：415 之肽。於一些態樣中，A4 係包含 SEQ ID NO：591 之肽，並且 A5 係包含 SEQ ID NO：592 之肽。於一些態樣中，A4 係包含 SEQ ID NO：599 之肽，並且 A5 係包含 SEQ ID NO：600 之肽。此等實例係非限制性，並且亦提供如表 7 中所示之 VH 與 VK 的組合。

**【0448】** 於一些態樣中，A2 係包含下列之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
 (SEQ ID NO：44)

**【0449】** 一旦被表現，該 PD-1 抗體之重鏈及輕鏈係結合至彼此以形成包含鏈結至抗-MAdCAM 抗體之抗-PD-1 抗體的化合物。該抗-MAdCAM 抗體可係任意抗體，其係結合至 MAdCAM，諸如本文所提供之彼等。

#### **衍生自參考物質例如人類多肽之多肽**

**【0450】** 於一些態樣中，治療性分子之組分係衍生自或基於參考分子，例如，於用於人體內之治療性分子的情況下，係衍生自天然出現之人類多肽。例如，於一些態樣中，全部或部分之 CD39 分子、CD73 分子、細胞表面分子結合劑、供體特異性靶向部分、效應子結合分子、ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、抑制性免疫檢查點分子配位子分子、抑制性分子相對配位子分子、SM 結合/調控部分、特異性靶向部分、靶標配位子結合分、或組織特異性靶向部分，可係基於或衍生自天然出現之人類多肽。例如，PD-L1 分子可係基於或衍生自人類 PD-L1 序列。

**【0451】** 於一些態樣中，治療性化合物組分例如 PD-L1 分子係：

- a) 包含天然出現形式之人類多肽的全部或部位例如活性部位；
- b) 包含具有出現於資料庫例如 2017 年 1 月 11 日之 GenBank 資料庫中之序列的人類多肽的全部或部位例如活性部位，該人類多肽係不與疾病狀態相關聯之天然出現形式的人類多肽；
- c) 包含具有與 a)或 b)之序列相異不超過 1、2、3、4、5、10、20 或 30 個胺基酸殘基之序列的人類多肽；
- d) 包含具有與 a)或 b)之序列相異不超過 1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%或 30%胺基酸殘基之序列的人類多肽；
- e) 包含具有與 a)或 b)之序列實質上無相異之序列的人類多肽；或

g) 包含具有 c)、d)或 e)之序列的人類多肽，其在生物學活性例如增強或抑制免疫應答方面與具有 a)或 b)之序列的人類多肽實質上無相異之處。

**【0452】** 於一些態樣中，治療性化合物可包含複數個效應子結合/調控部分。舉例而言，治療性化合物可包含選自下列之兩者或多者：

(a) ICIM 結合/調控部分；(b) IIC 結合/調控部分；(c) SM 結合/調控部分；或(d) ICSM 結合/調控部分。於一些態樣中，舉例而言，治療性化合物可包含複數個例如兩個 ICIM 結合/調控部分(其中它們可係相同或相異)；舉例而言，兩個活化或促效 PD-1 之部分；複數個例如兩個 IIC 結合/調控部分(其中它們可係相同或相異)；複數個例如兩個 SM 結合/調控部分(其中它們可係相同或相異)；或複數個例如兩個 ICSM 結合/調控部分(其中它們可係相同或相異)。於一些態樣中，該治療性化合物可包含 ICIM 結合/調控部分及 IIC 結合/調控部分；ICIM 結合/調控部分及 SM 結合/調控部分；IIC 結合/調控部分及 SM 結合/調控部分；ICIM 結合/調控部分及 ICSM 結合/調控部分；IIC 結合/調控部分及 ICSM 結合/調控部分；或 ICSM 結合/調控部分及 SM 結合/調控部分。於一些態樣中，該治療性化合物係包含複數個靶向部分。於一些態樣中，該等靶向部分可係相同或相異。

### **藥物組成物及套組**

**【0453】** 於另一方面，本發明之態樣係提供組成物，例如，藥學可接受之組成物，其係包括與藥學可接受之載體配置在一起的本文所揭示之治療性化合物。如本文中所用，「藥學可接受之載劑」係包括生理學相容之任意及全部溶劑、分散介質、等張劑及吸收延遲劑等。

【0454】該載劑可係適用於靜脈內給藥、肌肉內給藥、皮下給藥、胃腸外給藥、直腸給藥、局部給藥、眼內給藥、外用給藥、脊髓給藥或表皮給藥(例如，藉由注射或輸注)。如本文中所用，術語「載劑」係意指化合物可與之一起給藥的稀釋劑、佐劑或賦形劑。於一些態樣中，藥學載劑亦可係液體諸如水及油類，包括石油、動物、植物或合成來源之彼等，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。該等藥學載劑亦可係鹽水、阿拉伯樹膠、明膠、澱粉糊、滑石、角蛋白、膠質氧化矽、尿素等。此外，可使用佐劑、安定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。該等載劑可用於包含本文所提供之治療性化合物的藥物在組成物中。

【0455】本文所提供之態樣的組成物及化合物可係多種形式。此等係包括，舉例而言，液體、半固體及固體劑型，諸如溶液(例如，可注射溶液及可輸注溶液)、分散液、懸浮液、脂質體及栓劑。較佳之形式係取決於所希望之給藥模式及治療性應用。典型之組成物係可注射或可輸注溶液之形式。於一些態樣中，該給藥模式係胃腸外(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)給藥。於一些態樣中，該治療性分子係藉由靜脈內輸液或注射而給藥。於另一態樣中，該治療性分子係藉由肌肉內或皮下注射而給藥。於另一態樣中，該治療性分子係例如藉由注射局部給藥或外用施加至靶標位點。

【0456】如本文中所用，短語「胃腸外給藥」及「胃腸外地給藥」係意指除腸內及外用給藥之外的給藥模式，通常係藉由注射進行，並且包括而不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、氣管內、皮下、皮內、關節內、包膜下、蛛網膜內腔、椎管內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

**【0457】** 治療性組成物於製造及儲存條件下典型應係無菌且安定。該組成物可配製為溶液、微乳液、分散液、脂質體或其它適用於高治療性化合物濃度之有序結構。無菌之可注射溶液可藉由按需要將所需量之活性化合物(亦即，治療性分子)於適宜溶劑中與上文枚舉之成分的一種或多種組合合併，必要時，之後進行無菌過濾而製備。通常，分散於係藉由將該活性化合物併入含有基礎分散介質以及來自上文枚舉之彼等之其它所需成分的無菌媒介物中而製備。於用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，較佳之製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其係獲得活性成分加上任意添加之來自先前所述之其無菌過濾溶液之所欲成分的粉末。溶液之適宜流動性可藉由例如使用包衣諸如卵磷脂、藉由在分散劑之情況下保留所需之粒度、以及藉由使用界面活性劑予以保持。可注射組成物之延長的吸收可藉由在該組成物中包括延遲吸收之劑例如單硬脂酸鹽類及明膠而帶來。

**【0458】** 如熟練技術人士將了解者，給藥路徑及/或模式將依據所欲之結果而變。於某些態樣中，該活性化合物可使用將保護該化合物免於快速釋放之載劑製備，諸如控制釋放製劑，包括移植物、穿皮貼劑、以及微膠囊化遞送系統。可使用生物可降解、生物相容聚合物，諸如乙烯醋酸乙酯、聚酞、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。此類製劑之多種製備方法業經專利化或係彼等熟識該技藝之人士通常所知者。參見，例如，《緩釋及控釋藥物遞送系統》(Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978)。

**【0459】** 於某些態樣中，治療性化合物可係口服給藥，例如，與惰性稀釋劑或可吸收之食用載劑一起口服給藥。該化合物(若需要，以及其它成



分)亦可密封於硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓製為片劑，或直接併入受驗者之飲食中。對於口服治療劑給藥，該等化合物可與賦形劑合併並且以可消化之片劑、口頰片劑、錠劑、膠囊劑、酏劑、懸浮劑、糖漿劑、粉片等形式使用。為了藉由除胃腸外給藥以外之途徑給藥化合物，可能必需使用材料包覆該化合物或將該化合物與材料聯合給藥，以防止該化合物失活。治療性化合物亦可與該技藝中已知之醫療裝置一起給藥。

**【0460】** 劑量方案係經調整以提供最優之所欲應答(例如，治療性應答)。例如，可一次性給藥，可隨著時間推移給藥若干個經分割之劑量，或根據治療狀況之迫切需要而按比例減少或增加劑量。尤其較佳者係以易於給藥及劑量均勻性之劑量單位形式配製胃腸外組成物。如本文中所示，劑量單位形式係指適合作為用於待治療受驗者之單一劑量的物理上離散之單位；每一單位係含有經計算以產生所欲之療效的預設量之活性化合物以及與之關聯之所需的藥學載劑。該將單位形式之規格係由下述者規定並且直接取決於下述者：(a) 該活性化合物之獨特特徵以及待達成之特定療效，以及(b)配合此用於治療個體敏感性之活性化合物之技藝的固有限制性。

**【0461】** 治療性化合物之治療有效量或預防有效量的一個例示性非限制性範圍係 0.1 至 30 mg/kg，更佳係 1 至 25 mg/kg。該治療性化合物之劑量及治療方案可由熟練之專業人士確定。於某些態樣中，該治療性化合物係藉由注射(例如，皮下注射或靜脈注射)以約 1 至 40 mg/kg，例如 1 至 30 mg/kg，例如約 5 至 25 mg/kg、約 10 至 20 mg/kg、約 1 至 5 mg/kg、1 至 10 mg/kg、5 至 15 mg/kg、10 至 20 mg/kg、15 至 25 mg/kg、或約 3 mg/kg 之劑量給藥。投藥排程可從例如每週一次至每 2 週一次、每 3 週一

次或每 4 週一次變化。於一個態樣中，該治療性化合物係以每兩週約 10 至 20 mg/kg 之劑量給藥。該治療性化合物可藉由靜脈內輸注以大於 20 mg/min，例如 20 至 40 mg/min，並且典型大於或等於 40 mg/min 之速率給藥，以達到約 35 至 440 mg/m<sup>2</sup>，典型約 70 至 310 mg/m<sup>2</sup>，且更典型約 110 至 130 mg/m<sup>2</sup> 之劑量。於多個態樣中，約 110 至 130 mg/m<sup>2</sup> 之輸注速率係達成約 3 mg/kg 之水準。於其它態樣中，該治療性化合物可藉由靜脈內輸注以小於 10 mg/min，例如小於或等於 5 mg/min 之速率給藥，以達到約 1 至 100 mg/m<sup>2</sup>，例如約 5 至 50 mg/m<sup>2</sup>，約 7 至 25 mg/m<sup>2</sup>，或約 10 mg/m<sup>2</sup> 之劑量。於一些態樣中，該治療性化合物係於約 30 min 之期間內輸注。應注意，劑量值可根據待緩解之症狀的類型及嚴重性而變。應進一步理解，對於任意特定受驗者，應隨時間推移而根據個體需要以及給藥該組成物或監督該組成物之給藥至人士的專業判斷來調整具體劑量方案，以及本文中詳述之劑量範圍係僅為例示性並且不試圖限制所請之組成物的範疇或實踐。

**【0462】** 該藥物組成物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之治療性分子。「治療有效量」係指在以必需之劑量及時間段達成所欲之治療性結果中有效的量。治療性分子之治療有效量可根據多種因素改變，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重、以及該治療性化合物於該個體中引起所欲應答的能力。治療有效量亦係下述之量，於該量下，治療性分子之任意毒性或有害效果係為治療性有益效果所超過。「治療有效劑量」較佳係抑制可量測之參數例如免疫攻擊，相對於未治療之受驗者，抑制程度係至少約 20%，更佳至少約 40%，甚至更佳至少約 60%，並且再更佳至少約

80%。化合物抑制可量測之參數例如免疫攻擊的能力可於預測移植物排斥作用或自體免疫性疾患之動物模型系統中評估。或者，組成物之這一特性可透過藉由熟練行業者已知之檢定檢查該化合物抑制能力諸如體外抑制作用而評估。

**【0463】** 「預防有效量」係指在以必需之劑量及時間段達成所欲之預防性結果中有效的量。典型地，由於預防劑量係於疾病早期之前或疾病早期用於受驗者，該預防有效量將係小於該治療有效量。

**【0464】** 亦處於該等態樣範疇內者係包含本文所揭示之治療性化合物的套組。該套組可包括一種或多種其它元件，包括：使用說明；其它試劑，例如，標記物、治療劑、可用於將治療性分子螯合或以其它方式偶聯至標記物或其它治療劑之劑、或放射保護性組成物；用於製備該用於給藥之治療性分子的裝置或其它材料；藥學可接受之載劑；以及用於給藥至受驗者之裝置或其它材料。

**【0465】** 於一些態樣中，本文所提供之態樣亦包括但不限於：

1. 一種治療性化合物，其係包含：

i) 一個選自下列之特異性靶向部分：

a) 供體特異性靶向部分，其係例如優先結合供體靶標；或

b) 組織特異性靶向部分，其係例如優先結合受驗者之靶標組織；以及

ii) 選自下列之效應子結合/調控部分：

(a) 免疫細胞抑制分子結合/調控部分(ICIM 結合/調控部分)；

(b) 免疫抑制性免疫細胞結合/調控部分(IIC 結合/調控部分)；

或

(c) 效應子結合/調控部分，其作為治療性化合物之一部分，係例如藉由在靶標附近提供抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊而促成免疫抑制性局部微環境(SM 結合/調控部分)。

**【0466】** 2. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係直接結合並活化抑制性受體。

**【0467】** 3. 如態樣 2 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係抑制性免疫檢查點分子。

**【0468】** 4. 如態樣 1 至 3 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係由免疫細胞表現。

**【0469】** 5. 如態樣 4 之治療性化合物，其中該免疫細胞係對不希望之免疫應答有所貢獻。

**【0470】** 6. 如態樣 4 或 5 之治療性化合物，其中該免疫細胞係造成疾病之病理。

**【0471】** 7. 如態樣 1 之治療性化合物，其中當該治療化合物透過靶向部分結合至靶標時，該治療性分子促效該效應子結合/調控所結合至分子的能力比當該治療性化合物不透過靶向部分結合至靶標時較大例如 2、5、10、100、500 或 1,000 倍。

**【0472】** 8. 如態樣 1 至 7 之治療性化合物，其中作為單體結合(或當該治療性化合物未經多聚化而結合)至其同源配位子例如抑制性免疫檢查點分子，係不促效或實質上不促效該同源配位子。

**【0473】** 9. 如態樣 1 至 8 之治療性化合物，其中就治療有效劑量之治療性化合物而言，存在該效應子結合/調控部分所結合之分子的顯著、系統性之促效作用。

**【0474】** 10. 如態樣 1 至 9 之治療性化合物，其中就治療有效劑量之治療性化合物而言，該效應子結合/調控部分所結合之分子的促效作用係實質上僅出現在該靶向部分所結合之靶標位點處。

**【0475】** 11. 如態樣 1 至 9 之治療性化合物，其中該治療性化合物與其同源配位子例如抑制性免疫檢查點分子之結合，並不抑制或實質上不抑制內源性相對配位子與天然配位子例如抑制性免疫檢查點分子之結合。

**【0476】** 12. 如態樣 1 至 11 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分與其同源配位子之結合，係抑制內源性對應配位子與該效應子結合/調控部分之同源配位子的結合少於 60%、50%、40%、30%、20%、10%、或 5%。

**【0477】** 14. 如態樣 1 至 11 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分與該同源配位子之結合係實質上不導致對該效應子結合/調控分子之同源配位子的拮抗作用。

**【0478】** 15. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含 ICIM 結合/調控部分。

**【0479】** 16. 如態樣 15 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含 ICIM 結合/調控部分，該 ICIM 結合/調控部分係包含抑制性免疫檢查點分子配位子。

【0480】 17. 如態樣 16 之治療性化合物，其中該抑制性免疫分子相對配位子分子係包含 PD-L1 分子。

【0481】 18. 如態樣 15 之治療性化合物，其中該 ICIM 係其中該抑制性免疫分子相對配位子分子與選自 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB 或 CTLA-4 的同源抑制性免疫檢查點分子接合。

【0482】 19. 如態樣 18 之治療性化合物，其中該 ICIM 係抗體。

【0483】 20. 如態樣 18 之治療性化合物，其中該 ICIM 係包含結合至 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB 或 CTLA-4 的抗體。

【0484】 21. 如態樣 20 之治療性化合物，其中該抗體係結合至 PD-1 之抗體。

【0485】 22. 如態樣 20 之治療性化合物，其中該抗體係結合至 PD-1 之抗體並且係 PD-1 促效劑。

【0486】 23. 如態樣 20 之治療性化合物，其中該抗體係結合至 PD-1 之抗體並且當繫結於靶標位點時係 PD-1 促效劑。

【0487】 24. 如態樣 16 之治療性化合物，其中該抑制性免疫分子相對配位子分子係包含 HLA-G 分子。

【0488】 25. 如態樣 15 之治療性化合物，其中該 ICIM 係其中該抑制性免疫分子相對配位子分子與選自 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB 或 CTLA-4 的同源抑制性免疫檢查點分子接合。

【0489】 26. 如態樣 15 之治療性化合物，其中該抑制性免疫分子相對配位子分子與選自表 1 的同源抑制性免疫檢查點分子接合。

【0490】 27. 如態樣 15 之治療性化合物，其中，當作為單體結合至其同源抑制性免疫檢查點分子時，其不促效或實質上不促效該抑制性免疫檢查點分子。

【0491】 28. 如態樣 15 之治療性化合物，其中該抑制性免疫分子相對配位子係與天然出現之抑制性免疫檢查點分子配位子具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、99%、或 100% 的同一性。

【0492】 29. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含 ICIM 結合/調控部分，該部分係包含對細胞表面抑制性分子起作用的功能性抗體分子。

【0493】 30. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該細胞表面抑制性分子係抑制性免疫檢查點分子。

【0494】 31. 如態樣 30 之化合物，其中該抑制性免疫檢查點分子係選自 PD-1、KIR2DL4、LILRB1、LILRB2、CTLA-4，或選自表 1。

【0495】 32. 如態樣 1 至 31 中任一者之治療性化合物，其中，該治療性化合物於治療有效劑量下之全身性免疫抑制水準係低於使用全身性免疫壓制劑照護之標準所給出者(若相關)，或係低於等莫耳量之游離(並非作為治療性化合物之組分)效應子結合/調控分子所給出者。

【0496】 33. 如態樣 1 至 32 之治療性化合物，其中，例如，該治療性化合物於治療有效劑量下之全身性免疫活化水準係低於等莫耳量之游離(並非作為治療性化合物之組分)效應子結合/調控分子所給出者。

【0497】 34. 如態樣 1 至 33 之治療性化合物，其復包含第二效應子結合/調控部分。

【0498】 35. 如態樣 34 之治療性化合物，其中該第二效應子結合/調控部分係結合不同於該效應子結合/調控部分之靶標。

【0499】 36. 如態樣 34 或 35 之治療性化合物，其中該第二效應子結合/調控部分係包含 IIC 結合/調控部分。

【0500】 . 如態樣 34 或 35 之治療性化合物，其中該第二效應子結合/調控部分係包含 SM 結合/調控部分。

【0501】 37. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含 IIC 結合/調控部分。

【0502】 38. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含 IIC 結合/調控部分，該部分係於該靶標位點增加、召集或蓄積免疫壓制性免疫細胞。

【0503】 39. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含細胞表面分子結合劑，其係結合或特異性地結合免疫壓制性免疫細胞的細胞表面分子。

【0504】 40. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含細胞表面分子配位子分子，其係結合或特異性地結合免疫壓制性免疫細胞的細胞表面分子。

【0505】 41. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含抗體分子，其係結合免疫壓制性免疫細胞的細胞表面分子。

【0506】 42. 如態樣 38 至 41 中任一者之治療性化合物，其中該免疫壓制性免疫細胞係包含 T 調節細胞諸如 Foxp3+CD25+ T 調節細胞。



【0507】 43. 如態樣 1 至 42 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係結合 GARP，並且例如包含抗體分子，該抗體分子係結合表達 GARP 之免疫壓制性細胞例如 Treg 的 GARP。

【0508】 44. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含 SM 結合/調控部分。

【0509】 45. 如態樣 44 之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係促成免疫壓制性局部微環境。

【0510】 46. 如態樣 44 及 45 中任一者之治療性化合物，其中該效應子分子結合部分係增加可用性，例如，藉由增加抑制免疫細胞功能之物質的濃度或量，該物質係例如抑制免疫細胞活化或經活化之免疫細胞功能的物質。

【0511】 47. 如態樣 44 至 46 中任一者之治療性化合物，其中該效應子分子結合部分係結合並蓄積具有免疫壓制性功能之可溶性物質，例如，內源性或外源性物質。

【0512】 48. 如態樣 44 至 47 中任一者之治療性化合物，其中該效應子分子結合部分係降低可用性，例如，藉由降低促成免疫細胞功能之物質的濃度或量或隔絕該物質，該物質係例如促成免疫細胞活化或經活化之免疫細胞功能的物質。

【0513】 49. 如態樣 44 至 48 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係例如藉由在靶標附近提供抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊而促成免疫壓制性局部微環境。

【0514】 50. 如態樣 44 至 49 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係包含抑制或最小化該靶標之免疫系統造成之攻擊的分子。

【0515】 51. 如態樣 44 至 50 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係結合及/或蓄積具有免疫壓制性功能之可溶性物質，例如，內源性或外源性物質。

【0516】 52. 如態樣 44 至 51 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係結合及/或抑制、隔絕、降解或此外之中和促成免疫攻擊之物質，例如可溶性物質，典型係內源性可溶性物質。

【0517】 53. 如態樣 44 至 52 中任一者之治療性化合物，其中該效應子分子結合部分係降低 ATP 或 AMP 之可用性。

【0518】 54. 如態樣 44 至 53 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係結合或包含一物質例如 CD39 或 CD73，該物質係耗竭促成免疫效應子細胞功能之組分例如 ATP 或 AMP。

【0519】 55. 如態樣 44 至 54 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係包含 CD39 分子。

【0520】 56. 如態樣 44 至 54 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係包含 CD73 分子。

【0521】 57. 如態樣 44 至 54 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係包含抗-CD39 分子。

【0522】 58. 如態樣 44 至 54 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係包含抗-CD73 抗體分子。

【0523】 59. 如態樣 44 至 54 中任一者之治療性化合物，其中該效應子分子結合部分係包含免疫壓制性物質，例如，免疫壓制性蛋白質之片段。

【0524】 60. 如態樣 44 至 54 中任一者之治療性化合物，其中該 SM 結合/調控部分係包含鹼性磷酸酶分子。

【0525】 61. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

R1---鏈結基區 A—R2 或 R3—鏈結基區 B—R4，

其中，

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含效應子結合/調控部分，例如，ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分、或 SM 結合/調控部分；特異性靶向部分；或不存在；限制條件為存在效應子結合/調控部分及特異性靶向部分。

【0526】 62. 如態樣 61 之治療性化合物，其中鏈結基區 A 及鏈結基區 B 係各自包含 Fc 區。

【0527】 63. 如態樣 61 之治療性化合物，其中 R1 與 R2 之一者係抗-PD-1 抗體，並且 R1 與 R2 之一者係抗-MAdCAM 抗體。

【0528】 64. 如態樣 61 之治療性化合物，其中 R1 之一者係抗-PD-1 抗體，並且一個 R2 係抗-MAdCAM 抗體。

【0529】 65. 如態樣 61 之治療性化合物，其中 R1 之一者係抗-MAdCAM 抗體，並且一個 R2 係抗-PD-1 抗體。

【0530】 66. 如態樣 61 之治療性化合物，其中 R3 與 R4 之一者係抗-PD-1 抗體，並且 R3 與 R4 之一者係抗-MAdCAM 抗體。

【0531】 67. 如態樣 61 之治療性化合物，其中 R3 之一者係抗-PD-1 抗體，並且一個 R4 係抗-MAdCAM 抗體。

【0532】 68. 如態樣 61 之治療性化合物，其中 R3 之一者係抗-MAdCAM 抗體，並且一個 R4 係抗-PD-1 抗體。

【0533】 69. 如態樣 61 至 68 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係不存在。

【0534】 70. 如態樣 61 至 68 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係 Fc 區。

【0535】 71. 如態樣 61 至 68 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，諸如 1、2、3、4 或 5 個重複的 GGGGS (SEQ ID NO : 23)。

【0536】 72. 如態樣 61 至 68 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係包含 Fc 區及甘胺酸/絲胺酸鏈結基，諸如 1、2、3、4 或 5 個重複的 GGGGS (SEQ ID NO : 23)。

【0537】 73. 如態樣 61 至 72 中任一者之治療性化合物，其中該 PD-1 抗體係 PD-1 促效劑。

【0538】 74. 如態樣 61 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係獨立包含功能性抗-PD-1 抗體分子(PD-1 之促效劑);以及，R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0539】 75. 如態樣 73 及 74 中任一者之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係獨立包含特異性靶向部分，例如，抗組織抗原抗體；以及，R2 及 R4 係獨立包含功能性抗-PD-1 抗體分子(PD-1 之促效劑)。

【0540】 76. 如態樣 73 及 74 中任一者之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：SM 結合/調控部分，其係調控例如結合並抑制、隔絕、降解或此外之中和一種物質例如調控免疫應答之可溶性分子例如 ATP 或 AMP，例如，CD39 分子或 CD73 分子；特異性靶向部分；或不存在；

限制條件為 SM 結合/調控部分及特異性靶向部分係存在。

【0541】 77. 如態樣 61 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係獨立包含 CD39 分子或 CD73 分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0542】 78. 如態樣 77 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係各自包含 CD39 分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0543】 79. 如態樣 61 或 77 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係各自包含 CD73 分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0544】 80. 如態樣 61 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含 CD39 分子並且另一者係包含 CD73 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0545】 81. 如態樣 61 之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：HLA-G 分子；特異性靶向部分，或不存在；

限制條件為 HLA-G 分子及特異性靶向部分係存在。

【0546】 82. 如態樣 61 或 81 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係各自包含 HLG-A 分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0547】 83. 如態樣 81 及 82 中任一者之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-LILRB1 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0548】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0549】 84. 如態樣 81 及 82 中任一者之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係各自包含促效性抗-KIR2DL4 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0550】 於一些態樣中，鏈結基 A 及鏈結基 B 係包含 Fc 區(例如，自配對 Fc 部分，或不自配對或實質上不自配對的 Fc 部分)。

【0551】 85. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：  
R1 及 R3 係各自包含促效性抗-LILRB2 抗體分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0552】 86. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：  
R1 及 R3 係各自包含促效性抗-NKG2A 抗體分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0553】 87. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：  
R1 及 R3 之一者係包含選自下列之第一部分，並且另一者係包含選自下列之不同部分：拮抗性抗-LILRB1 抗體分子、促效性抗-KR2DL4 抗體分子、及促效性抗-NKG2A 抗體分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0554】 88. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：  
R1 及 R3 之一者係包含拮抗性抗-LILRB1 抗體分子並且另一者係包含促效性抗-KR2DL4 抗體分子；以及  
R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0555】 89. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含拮抗性抗-LILRB1 抗體分子並且另一者係包含促效性抗-NKG2A 抗體分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

**【0556】** 90. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：IL-2 突變蛋白質分子；特異性靶向部分，或不存在；以及

限制條件為 IL-2 突變蛋白質分子及特異性靶向部分係存在。

**【0557】** 91. 如態樣 90 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 係各自包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

**【0558】** 92. 如態樣 90 或 91 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含 MAdCAM 結合分子例如抗-MAdCAM 抗體分子或 GITR 結合分子例如抗-GITR 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

**【0559】** 93. 如態樣 90 或 91 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含 GARP 結合分子例如抗-GARP 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及



R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0560】 94. 如態樣 90 或 91 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含 GARP 結合分子例如抗-GARP 抗體分子或 GITR 結合分子例如抗-GITR 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0561】 95. 如態樣 90 或 91 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含 GARP 結合分子例如抗-GARP 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0562】 96. 如態樣 90 或 91 之治療性化合物，其中：

R1 及 R3 之一者係包含 GITR 結合分子例如抗-GITR 抗體分子，並且另一者係包含 IL-2 突變蛋白質分子；以及

R2 及 R4 係獨立包含特異性靶向部分，例如，對抗組織抗原之 scFv 分子。

【0563】 97. 如態樣 1 之治療性化合物，其中該化合物係多肽或蛋白質，其中該多肽或蛋白質係包含結合靶標細胞之靶向部分以及效應子結合/調控部分，其中該效應子結合/調控部分係 IL-2 突變多肽(IL-2 突變蛋白質)。

【0564】 98. 如態樣 97 之治療性化合物，其中該靶向部分係包含結合至靶標細胞表面之靶標蛋白質的抗體。

【0565】 99. 如態樣 98 之治療性化合物，其中該抗體係結合至 MAdCAM、OAT1(SLC22A6)、OCT2(SLC22A2)、FXVD2、TSPAN7、DPP6、HEPACAM2、TMEM27 或 GPR119 的抗體。

【0566】 100. 如態樣 98 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係結合至藉由免疫細胞表現之受體。

【0567】 101. 如態樣 98 之治療性化合物，其中該免疫細胞係對不希望之免疫應答有所貢獻。

【0568】 102. 如態樣 97 至 101 中任一者之治療性化合物，其中該免疫細胞係造成疾病之病理。

【0569】 103. 如態樣 97 至 102 中任一者之治療性化合物，其中該靶向部分係包含抗-MAdCAM 抗體。

【0570】 104. 如態樣 97 之治療性化合物，其中該化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

R1---鏈結基區 A—R2 或 R3—鏈結基區 B—R4，

其中，

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含該效應子結合/調控部分、該靶向部分，或不存在。

【0571】 105. 如態樣 104 之治療性化合物，其中鏈結基區 A 及鏈結基區 B 係各自包含 Fc 區。

【0572】 106. 如態樣 104 或 105 之治療性化合物，其中 R1 與 R2 之一者係 IL-突變蛋白質抗體，並且 R1 與 R2 之一者係抗-MAdCAM 抗體。

【0573】 107. 如態樣 104、105 或 106 之治療性化合物，其中 R1 係 IL-突變蛋白質抗體，並且 R2 係抗-MAdCAM 抗體。

【0574】 108. 如態樣 104、105 或 106 之治療性化合物，其中 R1 之一者係抗-MAdCAM 抗體，並且一個 R2 係抗-PD-1 抗體。

【0575】 109. 如態樣 104、105 或 106 之治療性化合物，其中 R3 與 R4 之一者係 IL-2 突變蛋白質，並且 R3 與 R4 之一者係抗-MAdCAM 抗體。

【0576】 110. 如態樣 104、105 或 106 之治療性化合物，其中 R3 係 IL-2 突變蛋白質抗體，並且 R4 係抗-MAdCAM 抗體。

【0577】 111. 如態樣 104、105 或 106 之治療性化合物，其中 R3 係抗-MAdCAM 抗體，並且一個 R4 係 IL-2 突變蛋白質。

【0578】 112. 如態樣 104 至 111 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係不存在。

【0579】 113. 如態樣 104 至 111 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係 Fc 區或包含 Fc 區。

【0580】 114. 如態樣 104 至 111 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係包含甘胺酸/絲胺酸鏈結基。

【0581】 115. 如態樣 104 至 111 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係包含 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 22)、

GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO : 30)、GGGGSGGGGS(SEQ ID NO : 619)、或 GGGGS(SEQ ID NO : 23)之序列。

【0582】 116. 如態樣 97 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 6 之 IL-2 序列，其中該肽係包含對應於 SEQ ID NO : 6 之位置 53、56、80 或 118 之位置的突變。

【0583】 117. 如態樣 97 至 116 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO : 6 之 IL-2 序列，其中該肽係包含對應於 SEQ ID NO : 6 之位置 53、56、80 或 118 之位置處的突變。

【0584】 118. 如態樣 116 之治療性化合物，其中該突變係位置 53、56、80 或 118 的 L 至 I 突變。

【0585】 119. 如態樣 117 之治療性化合物，其中該突變係位置 53、56、80 或 118 的 L 至 I 突變。

【0586】 120. 如態樣 97 至 11 至 84 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質復包含對應於 SEQ ID NO : 6 中彼等位置之 29、31、35、37、48、69、71、74、88 及 125 之一或多個位置的突變。

【0587】 121. 如態樣 97 至 120 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質復包含位置 E15、H16、Q22、D84、E95 或 Q126 一或多個之突變，或位置 E15、H16、Q22、D84、E95 或 Q126 之 1、2、3、4、5 或每個係野生型。

【0588】 122. 如態樣 97 至至 121 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質中之突變係 E15Q、H16N、Q22E、D84N、E95Q 或 Q126E 之一者或多者。

【0589】 123. 如態樣 97 至 122 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：6 中之 N29S 突變。

【0590】 124. 如態樣 97 至 123 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 Y31S 或 Y51H 突變。

【0591】 125. 如態樣 97 至 124 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 K35R 突變。

【0592】 126. 如態樣 97 至 125 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 T37A 突變。

【0593】 127. 如態樣 97 至 126 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 K48E 突變。

【0594】 128. 如態樣 97 至 127 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 V69A 突變。

【0595】 129. 如態樣 97 至 128 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 N71R 突變。

【0596】 130. 如態樣 97 至 129 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 Q74P 突變。

【0597】 131. 如態樣 97 至 130 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 N88D 或 N88R 突變。

【0598】 132. 如態樣 97 至 131 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質係包含 C125A 或 C125S 突變。

【0599】 133. 如態樣 97 至 132 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係融合或鏈結至 Fc 肽。

【0600】 134. 如態樣 133 之治療性化合物，其中該 Fc 肽係包含 L234、L247、L235、L248、G237 及 G250 之一個或多個位置之突變。

【0601】 135. 如態樣 134 之治療性化合物，其中該突變係 L 至 A 突變或 G 至 A 突變。

【0602】 136. 如態樣 134 之治療性化合物，其中該 Fc 肽係包含 L247A、L248A 及/或 G250A 突變(Kabat 編號)。

【0603】 137. 如態樣 134 之治療性化合物，其中該 Fc 肽係包含 L234A 突變、L235A 突變及/或 G237A 突變(EU 編號)。

【0604】 138. 如態樣 97 之治療性化合物，其中該多肽係包含形成該多肽之第一鏈及第二鏈，其中

該第一鏈係包含：

$V_H$ - $H_c$ -鏈結基- $C_1$ ，其中  $V_H$  係重鏈可變域，其係使用該第二鏈之  $V_L$  域結合至靶標細胞； $H_c$  係包含 CH1-CH2-CH3 域之抗體的重鏈；該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基；以及， $C_1$  係以 N 端或 C 端取向融合或鏈結至 Fc 蛋白質的 IL-2 突變蛋白質；以及

該第二鏈係包含：

$V_L$ - $L_c$ ，其中  $V_L$  係輕鏈可變域，其係使用該第一鏈之  $V_H$  域結合至靶標細胞；並且該  $L_c$  域係輕鏈 CK 域。

【0605】 139. 如態樣 138 之治療性化合物，其中該  $V_H$  及  $V_L$  域係結合至表現於細胞之 MAdCAM 的抗-MAdCAM 可變域。

【0606】 140. 如態樣 138 或 139 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含對應於 SEQ ID NO：6 之位置 53、56、80 或 118 之位置的突變。

【0607】 141. 如態樣 140 之治療性化合物，其中該突變係位置 53、56、80 或 118 處的 L 至 I 突變。

【0608】 142. 如態樣 140 或 141 之治療性化合物，其中該突變蛋白質復包含對應於位置 69、75、88 或 125 之位置的突變及/或其任意組合。

【0609】 143. 如態樣 140 或 141 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含選自由下列所組成之群組的突變：L53I、L56I、L80I 及 L118I 之一者以及 V69A、Q74P、N88D 或 N88R 之突變，並且視需要為 C125A 或 C125S。

【0610】 144. 如態樣 143 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L53I 突變。

【0611】 145. 如態樣 143 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L56I 突變。

【0612】 146. 如態樣 143 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L80I 突變。

【0613】 147. 如態樣 143 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L118I 突變。

【0614】 148. 如態樣 143 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係不包含任何其它突變。

【0615】 149. 如態樣 138 至 148 中任一者之治療性化合物，其中該 Fc 肽係包含根據 KABAT 編號之 L247A、L248A 及 G250A 突變或 L234A 突變、L235A 突變及/或 G237A 突變。

【0616】 150. 如態樣 138 至 149 中任一者之治療性化合物，其中該鏈結基係包含 GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 30)或 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 22)之序列。

【0617】 151. 如態樣 138 至 149 中任一者之治療性化合物，其中該多肽係包含 Fc 肽，該 Fc 肽係包含本文所揭示之序列。

【0618】 152. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：  
R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含抗-BCR 抗體分子例如拮抗性抗-BCR 抗體分子，一者係包含抗 FCRL 抗體分子，以及，一者係包含特異性靶向部分。

【0619】 153. 如態樣 152 之治療性化合物，其中：  
該抗-FCRL 分子係包含：抗-FCRL 抗體分子，例如針對 FCRL1、FCRL2、FCRL3、FCRL4、FCRL5 或 FCRL6 之促效性抗-FCRL 抗體分子。

【0620】 154. 如態樣 81 至 84 中任一者之治療性化合物，其中：  
R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含：  
i) 效應子結合/調控部分例如 ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分或 SM 結合/調控部分，其係最小化或抑制 T 細胞活性、擴張或功能(T 細胞效應子結合/調控部分)；



ii) 效應子結合/調控部分例如 ICIM 結合/調控部分、IIC 結合/調控部分或 SM 結合/調控部分，其係最小化或抑制 B 細胞活性、擴張或功能(B 細胞效應子結合/調控部分)；

iii) 特異性靶向部分；或

iv) 不存在；限制條件為 T 細胞效應子結合/調控部分、B 細胞效應子結合/調控部分及特異性靶向部分係存在。

**【0621】** 155. 如態樣 154 之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含促效性抗-PD-1 抗體且一者係包含 HLA-G 分子。

**【0622】** 156. 如態樣 154 至 155 之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含 SM 結合/調控部分，例如 CD39 分子或 CD73 分子。

**【0623】** 157. 如態樣 154 至 156 中任一者之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含實體，該實體係結合、活化或維持調節性免疫細胞例如 Treg 細胞或 Breg 細胞。

**【0624】** 158. 如態樣 154 至 157 中任一者之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含促效性抗-PD-1 抗體或一者係包含 HLA-G 分子。

**【0625】** 159. 如態樣 158 之治療性化合物，其中：

R1、R2、R3 及 R4 之一者係包含促效性抗-PD-1 抗體，一者係包含 HLA-G 分子，並且一者係包含 CD39 分子或 CD73 分子。

【0626】 160. 如態樣 1 至 159 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含多肽。

【0627】 161. 如態樣 1 至 160 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係包含多肽，該多肽係具有至少 5、10、20、30、40、50、150、200 或 250 個胺基酸殘基。

【0628】 162. 如態樣 1 至 161 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係具有 5、10、15、20 或 40 Kd 之分子量。

【0629】 163. 如態樣 1 至 162 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分不包含載脂蛋白 CIII、蛋白激酶 A、Src 激酶、或  $\beta$ 1 整合素之表現的抑制劑。

【0630】 164. 如態樣 1 至 162 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分不包含載脂蛋白 CIII、蛋白激酶 A、Src 激酶、或  $\beta$ 1 整合素之活性的抑制劑。

【0631】 165. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向選自肺、皮膚、胰臟、視網膜、前列腺、卵巢、淋巴結、腎上腺、肝或腸組織的組織。

【0632】 166. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向管狀細胞例如近端管狀上皮細胞。

【0633】 167. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 TIE-2、APN、TEM4、TEM6、ICAM-1、核仁素 P2Z 受體、Trk-A、FLJ10849、HSPA12B、APP 或 OX-45。

【0634】 168. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向管腔表現之蛋白質。

【0635】 169. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該供體靶標不包含心臟特異性靶標。

【0636】 170. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向肺組織。

【0637】 171. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向腎組織。

【0638】 172. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向胰臟組織。

【0639】 173. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向腸組織。

【0640】 174. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向前列腺組織。

【0641】 175. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向腦組織。

【0642】 176. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 CD71。

【0643】 177. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 CD90。

【0644】 178. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 MAdCAM。

【0645】 179. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向白蛋白。

【0646】 180. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向碳酸酐酶 IV。

【0647】 181. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 ZG16-p。

【0648】 182. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向二肽基肽酶 IV。

【0649】 183. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向血管內皮細胞膜之管腔表面。

【0650】 184. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向心臟組織。

【0651】 185. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向腫瘤、實體腫瘤或實體腫瘤之血管。

【0652】 186. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向皮膚組織。

【0653】 187. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向表皮組織。

【0654】 188. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向基底膜。

【0655】 189. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 Dsg 多肽。

【0656】 190. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 Dsg1。

【0657】 191. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 Dsg3。

【0658】 192. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向 BP180。

【0659】 193. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不特異性地靶向橋粒芯蛋白。

【0660】 194. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含補體調控子例如補體抑制劑，諸如但不限於，藉由引用而以其整體併入本文之美國專利第 8,454,963 號中揭示之彼等。

【0661】 195. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含成像劑。

【0662】 196. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含選自下列所組成之群組的成像劑：放射活性劑、放射性同位素、放射性藥物、造影劑、奈米顆粒；酶、輔基、螢光材料、發光材料以及生物發光材料，諸如但不限於，藉由引用而以其整體併入本文之美國專利第 8,815,235 號中所揭示之彼等。

【0663】 197. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含放射性核素，諸如但不限於，藉由引用而以其整體併入本文之美國專利第 6,232,287 號中揭示之彼等。

【0664】 198. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不被其所結合之供體細胞內化。

【0665】 199. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不進入該特異性靶向部分所靶向之細胞。

【0666】 200. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不殺死該特異性靶向部分所靶向之細胞。

【0667】 201. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不進入該效應子結合/調控部分所結合之細胞。

【0668】 202. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不殺死該效應子結合/調控部分所結合之細胞。

【0669】 203. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含自體抗原性肽或多肽。

【0670】 204. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含自體抗原性肽或多肽，例如，不包含對抗該受驗者所具有之自體抗體的肽或多肽。

【0671】 205. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含衍生自具有自體免疫性疾患之哺乳動物例如人的抗體分子。

【0672】 206. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含衍生自具有急性黏膜皮膚 PV 之哺乳動物例如人的抗體分子。

【0673】 207. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含衍生自具有 Goodpasture 氏病之哺乳動物例如人的抗體分子。

【0674】 208. 如態樣 1 至 163 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物不包含衍生自具有尋常型天疱瘡之哺乳動物例如人的抗體分子。

【0675】 209. 如態樣 1 至 208 中任一者之治療性化合物，其係包含供體特異性靶向部分。

【0676】 210. 如態樣 209 中任一者之治療性化合物，其係優先定位化至所移植之供體組織處而非接納者之組織處。

【0677】 211. 如態樣 209 至 210 之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係向來自供體之移植物組織例如器官提供位點特異性免疫赦免。

【0678】 212. 如態樣 209 至 211 之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係結合至存在於該供體基因座之等位基因的產物例如多肽，該等位基因係不存在於該接納者之基因座。

【0679】 213. 如態樣 209 至 212 中任一者之治療性化合物，其中，與表現於受驗者組織之基因的等位基因相比，該供體特異性靶向部分係優先結合至表現於供體組織例如移植物組織例如器官之基因的等位基因。

【0680】 214. 如態樣 209 至 213 中任一者之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係具有對於表現於供體組織例如移植物組織例如器官之基因之等位基因的結合親和性，其係比對於表現於受驗者組織之基因之

等位基因的結合親和性較大至少 2、4、5、10、50、100、500、1,000、5,000 或 10,000 倍。

**【0681】** 215. 如態樣 209 至 214 中任一者之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係結合至存在於該供體基因座之等位基因的產物例如多肽，該等位基因係不存在於該接納者之基因座。

**【0682】** 216. 如態樣 209 至 215 中任一者之治療性化合物，其中該結合係足夠特異性，使得例如治療性化合物在臨床有效劑量，係出現不希望的、實質上的或臨床上不可接受的全身性免疫抑制。

**【0683】** 217. 如態樣 209 至 216 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係蓄積於該靶標位點，例如，該供體特異性靶向部分之結合係導致該治療性化合物於該靶標位點蓄積。

**【0684】** 218. 如態樣 209 至 217 中任一者之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係結合選自表 2 之基因座，例如 HLA 基因座，例如 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ 或 HLA-DR 基因組之等位基因的產物，該等位基因係存在於供體中而非接納者中。HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ 或 HLA-DR 基因座。

**【0685】** 219. 如態樣 209 至 218 中任一者之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係結合 HLA A 之等位基因、HLA-B 之等位基因、HLA-C 之等位基因、HLA-DP 之等位基因、HLA-之等位基因、或 HLA-之等位基因。

**【0686】** 220. 如態樣 209 至 219 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有、將會具有或正需要移植物的受驗者。



【0687】 221. 如態樣 220 之治療性化合物，其中該移植物係包含器官例如肝臟、腎臟、心臟、胰臟、胸腺、皮膚或肺之全部或部分。

【0688】 222. 如態樣 209 至 221 中任一者之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係包含抗體分子。

【0689】 223. 如態樣 209 至 221 中任一者之治療性化合物，其中該供體特異性靶向部分係包含靶標特異性結合多肽或靶標配位子結合分子。

【0690】 224. 如態樣 1 至 223 中任一者之治療性化合物，其係包含組織特異性靶向部分。

【0691】 225. 如態樣 224 之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係特異性地結合至 MAdCAM 的分子。

【0692】 226. 如態樣 224 之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係特異性地結合至 MAdCAM 的抗體。

【0693】 227. 如態樣 224 至 226 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有自體免疫性疾患例如本文所揭示之自體免疫性疾患或處於具有該疾患風險下或具有該疾患之風險升高的受驗者。

【0694】 228. 如態樣 224 至 227 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係蓄積於該靶標位點，例如，該組織特異性靶向部分之結合係導致該治療性化合物於該靶標位點蓄積。

【0695】 229. 如態樣 224 至 228 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係優先定位化至靶標組織而非受驗者之其它組織。

【0696】 230. 如態樣 224 至 229 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係提供對於受驗者靶標組織之位點特異性免疫赦免，該靶標

組織係例如正在經歷不希望之免疫攻擊例如在自體免疫性疾患中，或處於該免疫攻擊之風險下或遭受該免疫攻擊之風險升高。

**【0697】** 231. 如態樣 224 至 229 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分，作為該治療性化合物之組分，係優先結合正在經歷不希望之免疫攻擊例如在自體免疫性疾患的受驗者靶標組織。

**【0698】** 232. 如態樣 224 至 231 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係結合至產物例如多肽，該產物於靶標組織外部係不存在或以足夠低之水準存在，治療性分子在治療性濃度，係不存在或實質上不存在不可接受水準的免疫壓制。

**【0699】** 233. 如態樣 224 至 232 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係結合產物或產物之位點，該產物於靶標組織中之豐度係大於非靶標組織中者。

**【0700】** 234. 如態樣 224 至 233 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係結合產物或產物之位點，該產物係實質上唯一地存在或表現於靶標組織。

**【0701】** 235. 如態樣 224 至 234 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分所結合之產物或產物之位點係被充分限制在該靶標組織處，使得治療性化合物在治療有效水準，該受驗者不受苦於不可接受水準例如臨床顯著水準之全身性免疫壓制。

**【0702】** 236. 如態樣 224 至 235 中任一者之治療性化合物，其中，作為治療性化合物之組分，組織特異性靶向部分係優先結合至靶標組織或靶標組織抗原，例如，其對於靶標組織或抗原之結合親和性比其對於存在

於該靶標組織外部之非靶標組織或抗原之親和性較大例如至少 2、4、5、10、50、100、500、1,000、5,000、或 10,000 倍。

**【0703】** 237. 如態樣 224 至 236 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係結合至產物例如多肽產物或產物之位點，該產物係存在於預先選擇之位點例如自體免疫性疾患中之不希望之免疫應答之位點。

**【0704】** 238. 如態樣 224 至 237 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有 1 型糖尿病或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

**【0705】** 239. 如態樣 224 至 238 中任一者之治療性化合物，其中該靶標組織係包含胰臟組織例如胰島或胰  $\beta$  細胞、腸組織(例如，腸內皮細胞)、腎組織(例如，腎上皮細胞)、或肝組織(例如，肝上皮細胞)。

**【0706】** 240. 如態樣 224 至 239 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自本文所揭示之彼等的多肽，諸如表 3 中列述之彼等，例如 SEZ6L2、LRP11、DISP2、SLC30A8、FXVD2、TSPAN7 或 TMEM27。

**【0707】** 241. 如態樣 224 至 236 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有多發性硬化或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

**【0708】** 242. 如態樣 241 之治療性化合物，其中該靶標組織係包含 CNS 組織、髓鞘、或少樹突細胞之髓鞘。

【0709】 243. 如態樣 241 至 242 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自本文所揭示之彼等的多肽，該多肽係包括但不限於表 3 中列述者，例如 MOG、PLP 或 MBP。

【0710】 244. 如態樣 224 至 236 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有心肌炎或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

【0711】 245. 如態樣 244 之治療性化合物，其中該靶標組織係包含心肌細胞、單核細胞、巨噬細胞或骨髓細胞。

【0712】 246. 如態樣 224 至 245 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分或該靶向部分係結合如本文所揭示之多肽，包括但不限於選自表 3 之彼等例如 SIRPA (CD172a)。

【0713】 247. 如態樣 224 至 236 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有炎症性腸病、自體免疫性肝炎(AIH)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、原發性膽管硬化(PBC)或移植物或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

【0714】 248. 如態樣 224 至 236 中任一者之治療性化合物，其中該受驗者係具有克隆氏症或潰瘍性結腸炎或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險增加。

【0715】 249. 如態樣 247 或 248 之治療性化合物，其中該靶標組織係包含腸細胞，諸如腸上皮細胞或肝細胞，諸如肝上皮細胞。

【0716】 250. 如態樣 247 至 249 中任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分係結合如本文所揭示之多肽，包括但不限於選自表 3 之彼等例如 PD-1。

【0717】 251. 如態樣 247 至 249 中任一者之治療性化合物，其中該靶向部分係結合如本文所揭示之多肽，包括但不限於 MAdCAM。

【0718】 252. 如態樣 224 至 236 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係適用於治療具有類風濕性關節炎或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

【0719】 253. 如態樣 252 之治療性化合物，其中該靶標組織係包含心肌細胞、單核細胞、巨噬細胞或骨髓細胞。

【0720】 254. 如態樣 252 或 253 之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自表 3 之多肽，例如 SIRPA (CD172a)。

【0721】 255. 如態樣 224 至 254 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係包含抗體分子。

【0722】 256. 如態樣 224 至 254 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係包含靶標特異性結合多肽或靶標配位子結合分子。

【0723】 257. 如態樣 224 至 254 中任一者之治療性化合物，其中該組織特異性靶向部分係包含結合至 MAdCAM 的靶標特異性結合多肽。

【0724】 258. 如態樣 1 至 257 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係結合免疫效應子細胞例如 T 細胞、B 細胞、NK 細胞或其它免疫細胞的細胞表面分子，該細胞係傳播促免疫應答。

【0725】 259. 如態樣 1 至 258 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係降低免疫效應子細胞例如 T 細胞、B 細胞、NK 細胞或其它免疫細胞之傳播促免疫應答的能力。

【0726】 260. 如態樣 1 至 259 中任一者之治療性化合物，其中該特异性靶向部分係靶向哺乳動物靶標例如哺乳動物多肽，並且該效應子結合/調控部分係結合/調控哺乳動物免疫組分，例如人類免疫細胞，例如哺乳動物 B 細胞、T 細胞或巨噬細胞。

【0727】 261. 如態樣 1 至 259 中任一者之治療性化合物，其中該特异性靶向部分係靶向哺乳人類靶標例如人類多肽，並且該效應子結合/調控部分係結合/調控人類免疫組分例如人類免疫細胞例如人類 B 細胞、T 細胞或巨噬細胞。

【0728】 262. 如態樣 1 至 261 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係構造為用於人體。

【0729】 263. 如態樣 1 至 260 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係構造為用於非人哺乳動物中。

【0730】 264. 如態樣 1 至 263 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物例如該效應子結合/調控部分係包含 PD-1 促效劑。

【0731】 265. 如前述態樣中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係包含 SEQ ID NO：15 之 IL-2 突變蛋白質，其中該突變蛋白質係包含位置 73、76、100 或 138 之突變。

【0732】 266. 如態樣 265 之治療性化合物，其中該突變係位置 73、76、100 或 138 處的 L 至 I 突變。

【0733】 267. 如態樣 265 或 266 之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質復包含位置 49、51、55、57、68、89、91、94、108 及 145 之一或多個突變。

【0734】 268. 如態樣 265 至 267 中任一者之治療性化合物，其中該突變蛋白質復包含位置 E35、H36、Q42、D104、E115 或 Q146 之一或多個的突變，或 E35、H36、Q42、D104、E115 或 Q146 之 1、2、3、4、5 個或每一個係野生型。

【0735】 269. 如態樣 268 之治療性化合物，其中該突變係 E35Q、H36N、Q42E、D104N、E115Q 或 Q146E 中之一者或多者。

【0736】 270. 如態樣 265 至 269 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 N49S 突變。

【0737】 271. 如態樣 265 至 270 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 Y51S 或 Y51H 突變。

【0738】 272. 如態樣 265 至 271 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 K55R 突變。

【0739】 273. 如態樣 265 至 272 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 T57A 突變。

【0740】 274. 如態樣 265 至 272 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 K68E 突變、V89A (V69A) 突變、N91R (N71R) 突變、Q94P 或 Q74P 突變、(N88D) 或 N108R (N88R) 突變、C145A (C125A) 或 C145S (C125S) 突變。

【0741】 275. 如態樣 265 至 274 中任一者之治療性化合物，其中該治療性化合物係包含 SEQ ID NO：6 之 IL-2 突變蛋白質，其中該突變蛋白質係包含位置 53、56、80 或 118 之突變，以及態樣 265 至 274 中引用之突變之一者或多者。

【0742】 276. 如態樣 265 至 275 中任一者之治療性化合物，其中該 IL-2 突變蛋白質係融合或鏈結至 Fc 肽。

【0743】 277. 如態樣 276 之治療性化合物，其中該 Fc 肽係包含 L234、L247、L235、L248、G237 及 G250 (EU 編號)之一個或多個位置之突變。

【0744】 278. 一種治療患有炎症性腸病之受驗者的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物以治療該炎症性腸病。

【0745】 279. 如態樣 278 之方法，其中該患有炎症性腸病之受驗者係患有克隆氏症。

【0746】 280. 如態樣 278 之方法，其中該患有炎症性腸病之受驗者係患有潰瘍性結腸炎。

【0747】 281. 一種治療患有自體免疫性肝炎之受驗者的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物以治療該自體免疫性肝炎。

【0748】 282. 一種治療原發性硬化性膽管炎的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物以治療該原發性硬化性膽管炎。



**【0749】** 283. 一種治療 1 型糖尿病的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物以治療該 1 型糖尿病。

**【0750】** 284. 一種治療移植受驗者的方法，係包含向該受驗者給藥治療有效量之如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物，從而治療移植(接納者)受驗者。

**【0751】** 285. 一種治療具有經移植之供體組織之受驗者的 GVHD 的方法，係包含向該受驗者給藥治療有效量之如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物。

**【0752】** 286. 如態樣 285 之方法，其中該治療性化合物係給藥至該受驗者於：接受該移植物之前；發展出 GVHD 症候之前；接受該移植物之後或同時；或者發展出 GVHD 症候之後或同時。

**【0753】** 287. 一種治療患有自體免疫疾患或處於罹患該疾患之風險下或罹患該疾患之風險提高之受驗者的方法，係包含向該受驗者給藥治療有效量之如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物，從而治療該受驗者。

**【0754】** 288. 如態樣 287 之方法，其中該受驗者係已經接受、將要接受或需要同種異體物供體組織。

**【0755】** 289. 如態樣 287 至 288 中任一者之方法，其中該供體組織係包含實體器官例如肝、腎、心臟、胰臟、胸腺或肺。

**【0756】** 290. 如態樣 287 至 288 中任一者之方法，其中該供體組織係包含實體器官例如肝、腎、心臟、胰臟、胸腺或肺之全部或一部分。

**【0757】** 291. 如態樣 287 至 288 中任一者之方法，其中該供體組織係包含皮膚。

【0758】 292. 如態樣 287 至 288 中任一者之方法，其中該供體組織係不包含皮膚。

【0759】 293. 如態樣 287 至 292 中任一者之方法，其中該供體組織係呈遞或表現基因座之等位基因的產物，該等位基因係不存在於或表現於該受驗者體內。

【0760】 294. 如態樣 287 至 292 中任一者之方法，其中該供體組織係呈遞或表現基因座之等位基因的產物，該基因座係選自表 2 例如 HLA 基因座例如 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ 或 HLA-DR 基因座，該等位基因係不存在於或表現於該受驗者體內。

【0761】 295. 如態樣 287 至 294 中任一者之方法，係包含將該移植物組織引入該受驗者體內。

【0762】 296. 如態樣 278 至 295 中任一者之方法，係包含監控該受驗者之位於遠離該靶標位點之位點處例如在外周循環或淋巴系統中的免疫細胞失活(例如，監控不希望的對免疫抑制性檢查點分子的促效作用)。

【0763】 297. 如態樣 278 至 296 中任一者之方法，係包含監控該受驗者之位於遠離該靶標位點之位點處例如在外周循環或淋巴系統中的免疫細胞活化(例如，監控不希望的對免疫抑制性檢查點分子的拮抗作用)。

【0764】 298. 如態樣 278 至 297 中任一者之方法，其中，因應監控之結果，係選擇用於該受驗者之治療進程，例如，增加治療性化合物之劑量、減少該治療性化合物之劑量、使用該治療性化合物而不改變劑量繼續治療。

【0765】 299. 如態樣 278 至 298 中任一者之方法，係包含給藥如態樣 1 至 277 中任一者之化合物至該接納者。

【0766】 300. 如態樣 278 至 298 中任一者之方法，其中給藥係包含全身性給藥例如給藥至外周循環系統。

【0767】 301. 如態樣 278 至 298 之任一者之方法，其中給藥係包含局部給藥例如給藥至靶標組織、供體組織或該靶標組織或該供體組織被或將被定位化之位點。

【0768】 302. 如態樣 301 之方法，係包含於將該供體組織引入該接納者之前，給藥該治療性化合物至該接納者。

【0769】 303. 如態樣 301 之方法，係包含於將該供體組織引入該接納者之後，給藥該治療性化合物至該接納者。

【0770】 304. 如態樣 295 之方法，係包含於將該供體組織引入該接納者的同時，給藥該治療性化合物至該接納者。

【0771】 305. 如態樣 295 之方法，係包含於將該供體組織引入該接納者之前，令該治療性化合物與該供體組織接觸。

【0772】 306. 如態樣 295 之方法，係包含提供該治療性化合物至該受驗者，其中該移植物組織業經在引入該受驗者之前與治療性化合物接觸。

【0773】 307. 如態樣 295 之方法，係包含於將該供體組織引入該接納者之後，令該治療性化合物與該供體組織接觸，例如，藉由局部給藥至該供體組織。

【0774】 308. 如態樣 278 至 307 中任一者之方法，係包含給藥如本文所提供之治療性化合物，使得治療性水準係存在至少 1、5、10、14 或 28 天，例如連續天數或非連續天數。

【0775】 309. 如態樣 278 至 308 中任一者之方法，其中該受驗者係不接受非靶向免疫壓制劑。

【0776】 310. 如態樣 278 至 308 中任一者之方法，其中，於初始給藥該治療性化合物之前至少 1、15、30、60 或 90 天，該受驗者係未接受非靶向免疫壓制劑。

【0777】 311. 如態樣 295 之方法，其中，於引入該移植物組織之前至少 1、15、30、60 或 90 天，該受驗者係未接受非靶向免疫壓制劑。

【0778】 312. 如態樣 278 至 311 中任一者之方法，其中，於初始給藥該治療性化合物之後至少 1、15、30、60、90 或 180 天，該受驗者係不接受非靶向免疫壓制劑。

【0779】 313. 如態樣 278 至 311 中任一者之方法，其中，於引入該移植物組織之後至少 1、15、30、60、90 或 180 天，該受驗者係不接受非靶向免疫壓制劑。

【0780】 314. 如態樣 278 至 313 中任一者之方法，係包含給藥非靶向免疫壓制劑至該受驗者。

【0781】 315. 如態樣 278 至 314 中任一者之方法，其中，於初始給藥該治療性化合物之前至少 1、15、30、60 或 90 天，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑。

【0782】 316. 如態樣 295 之方法，其中，於引入該移植物組織之前至少 1、15、30、60 或 90 天，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑。

【0783】 317. 如態樣 316 之方法，其中，於初始給藥該治療性化合物之後至少 1、15、30、60、90 或 180 天，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑。

【0784】 318. 如態樣 278 至 317 中任一者之方法，其中，於引入該移植物組織之後至少 1、15、30、60、90 或 180 天，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑。

【0785】 319. 如態樣 278 至 317 中任一者之方法，其中，於初始給藥該治療性化合物之前，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑，但不超過 1、15、30、60、90 或 180 天。

【0786】 320. 如態樣 295 之方法，其中，於引入該移植物組織之前，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑，但不超過 1、15、30、60、90 或 180 天。

【0787】 321. 如態樣 278 至 320 中任一者之方法，其中，於初始給藥該治療性化合物之後，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑，但不超過 1、15、30、60、90 或 180 天。

【0788】 322. 如態樣 295 之方法，其中，於引入該移植物組織之後，該受驗者係接受非靶向免疫壓制劑，但不超過 1、15、30、60、90 或 180 天。

【0789】 323. 如態樣 295 之方法，其中係監控該受驗者對於該移植物組織的排斥作用。

【0790】 324. 如態樣 278 至 323 中任一者之方法，非靶向免疫壓制劑之劑量係經選擇，或其中非靶向免疫壓制劑之劑量係因應該監控而選擇。

【0791】 325. 如態樣 324 之方法，其中係給藥該劑量。

【0792】 326. 如態樣 325 之方法，其中所選擇之劑量係零，亦即，係不給藥非靶向免疫壓制劑。

【0793】 327. 如態樣 325 之方法，其中所選擇之劑量係非零，亦即，係給藥非靶向免疫壓制劑。

【0794】 328. 如態樣 325 之方法，其中該劑量係小於在給藥治療性化合物不存在之情況下將給藥者。

【0795】 329. 如態樣 278 至 328 中任一者之方法，其中該受驗者係哺乳動物，例如，非人哺乳動物。

【0796】 330. 如態樣 278 至 328 中任一者之方法，其中該受驗者係人。

【0797】 331. 如態樣 295 之方法，其中該供體及受驗者係於 HLA 基因座例如主要或次要基因座誤配。

【0798】 332. 如態樣 331 之方法，其中該受驗者係哺乳動物，例如，非人哺乳動物。

【0799】 333. 如態樣 331 之方法，其中，該受驗者係人。

【0800】 334. 一種治療患有自體免疫疾患或處於罹患該疾患之風險下或罹患該疾患之風險提高之受驗者的方法，係包含向該受驗者給藥治療有效量之如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物，從而治療該受驗者。

【0801】 335. 如態樣 334 之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該自體免疫性疾患之症候發作之前或於識別該症候之發作之前。

【0802】 336. 如態樣 334 至 335 中任一項之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該自體免疫性疾患之症候發作之後或於識別該症候之發作之後。

【0803】 337. 如態樣 334 至 336 之方法，其中自體免疫性疾患係包含 1 型糖尿病。

【0804】 338. 如態樣 334 至 337 中任一者之治療性化合物，其中該靶標組織係包含胰島或胰  $\beta$  細胞、腸組織(例如，腸內皮細胞)、腎組織(例如，腎上皮細胞)、或肝組織(例如，肝上皮細胞)。

【0805】 339. 如態樣 334 至 338 任一者之治療性化合物，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自表 3 的多肽，例如 MAdCAM、OAT1、OCT、DPP、SEZ6L2、LRP11、DISP2、SLC30A8、FXVD2、TSPAN7 或 TMEM27 多肽。

【0806】 340. 如態樣 334 至 339 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於 1 型糖尿病之症候發作之前或於識別該症候之發作之前。

【0807】 341. 如態樣 334 至 340 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前。

【0808】 342. 如態樣 334 至 341 中任一項之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於 1 型糖尿病之症候發作之後或於識別該症候之發作之後。

【0809】 343. 如態樣 334 至 342 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後。

【0810】 344. 如態樣 334 至 343 中任一者之方法，其中該治療性化合物係態樣 1 至 227 中任一者之治療性化合物。

【0811】 345. 如態樣 334 至 339 中任一者之方法，其中該治療性化合物係適用於治療具有多發性硬化或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

【0812】 346. 如態樣 345 之方法，其中該靶標組織係包含 CNS 組織、髓鞘、或少樹突細胞之髓鞘。

【0813】 347. 如態樣 345 或 346 之方法，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自表 3 之多肽，例如 MOG、PLP、或 MBP 多肽。

【0814】 348. 如態樣 345 至 347 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於多發性硬化之症候發作之前或於識別該症候之發作之前。

【0815】 349. 如態樣 345 至 347 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前。



【0816】 350. 如態樣 345 至 347 中任一項之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於多發性硬化之症候發作之後或於識別該症候之發作之後。

【0817】 351. 如態樣 345 至 347 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後。

【0818】 352. 如態樣 345 至 351 中任一者之方法，其中該治療性化合物係態樣 1 至 227 中任一者之治療性化合物。

【0819】 353. 如態樣 334 至 339 中任一者之方法，其中該治療性化合物係適用於治療具有心肌炎或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

【0820】 354. 如態樣 353 之方法，其中該靶標組織係包含心肌細胞、單核細胞、巨噬細胞或骨髓細胞。

【0821】 355. 如態樣 353 或 354 之方法，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自表 3 之多肽，例如 SIRPA (CD172a)多肽。

【0822】 356. 如態樣 353 至 355 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於心肌炎之症候發作之前或於識別該症候之發作之前。

【0823】 357. 如態樣 353 至 355 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前。

【0824】 358. 如態樣 353 至 355 中任一項之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於心肌炎之症候發作之後或於識別該症候之發作之後。

【0825】 359. 如態樣 353 至 355 中任一者之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後。

【0826】 360. 如態樣 353 至 359 中任一者之方法，其中該治療性化合物係態樣 1 至 227 中任一者之治療性化合物。

【0827】 361. 如態樣 334 至 339 中任一者之方法，其中該治療性化合物係適用於治療具有風濕性關節炎於或處於具有該疾病風險下或具有該疾病之風險提高的受驗者。

【0828】 362. 如態樣 361 之方法，其中該靶標組織係包含心肌細胞、單核細胞、巨噬細胞或骨髓細胞。

【0829】 363. 如態樣 361 或 362 之方法，其中該效應子結合/調控部分或靶向部分係結合選自表 3 之多肽，例如 SIRPA (CD172a)多肽。

【0830】 364. 如態樣 361 至 363 之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於類風濕性關節炎之症候發作之前或於識別該症候之發作之前。

【0831】 365. 如態樣 361 至 363 之方法，其中該治療性化合物之供給係於初始該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之前。

【0832】 366. 如態樣 361 至 363 之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於類風濕性關節炎之症候發作之後或於識別該症候之發作之後。

【0833】 367. 如態樣 361 至 363 之方法，其中該治療性化合物之供給係初始於該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後或於識別該受驗者具有預先選擇之特徵或症候之後。

【0834】 368. 如態樣 361 至 367 之方法，其中該治療性化合物係態樣 1 至 227 中任一者之治療性化合物。

【0835】 369. 如態樣 278 至 368 中任一者之方法，係包含監控該受驗者之位於遠離該靶標位點之位點處例如在外周循環或淋巴系統中的免疫細胞失活(例如，監控不希望的對免疫抑制性檢查點分子的促效作用)。

【0836】 370. 如態樣 278 至 369 中任一者之方法，係包含監控該受驗者之位於遠離該靶標位點之位點處例如在外周循環或淋巴系統中的免疫細胞活化(例如，監控不希望的對免疫抑制性檢查點分子的拮抗作用)。

【0837】 371. 如態樣 278 至 370 中任一者之方法，其中，因應監控之結果，係選擇用於該受驗者之治療進程，例如，增加治療性化合物之劑量、減少該治療性化合物之劑量、使用該治療性化合物而不改變劑量繼續治療。

【0838】 372. 如態樣 278 至 371 中任一者之方法，其中係監控該受驗者之對該靶標組織的自體免疫攻擊。

【0839】 373. 如態樣 372 之方法，其中該治療劑之將係因應該監控而選擇。

【0840】 374. 如態樣 373 之方法，其中係給藥該劑量。

【0841】 375. MBP 如態樣 372 之方法，其中所選擇之劑量係零，亦即，治療性化合物之給藥係停止。

【0842】 376. 如態樣 372 之方法，其中所選擇之劑量係非零。

【0843】 377. 如態樣 372 之方法，其中所選擇之劑量係增加之劑量。

【0844】 378. 如態樣 372 之方法，其中所選擇之劑量係減少之劑量。

【0845】 379. 如態樣 278 至 378 中任一者之方法，其中給藥係包含全身性給藥例如給藥至外周循環系統。

【0846】 380. 如態樣 278 至 379 中任一者之方法，其中給藥係包含局部給藥例如給藥至靶標組織。

【0847】 381. 如態樣 278 至 380 中任一者之方法，係包含給藥如本文所提供之治療性化合物，使得治療性水準係存在至少 1、5、10、14 或 28 天，例如連續天數或非連續天數。

【0848】 382. 如態樣 278 至 381 中任一者之方法，其中該受驗者係哺乳動物，例如，非人哺乳動物。

【0849】 383. 如態樣 278 至 381 中任一者之方法，其中該受驗者係人。

【0850】 384. 一種核酸分子或複數核酸分子，其係編碼如態樣 1 至 77 中任一者之治療性化合物。

【0851】 385. 一種載體或複數載體，其係包含如態樣 384 之核酸分子。

【0852】 386. 一種細胞，係包含如態樣 384 之核酸分子或如態樣 385 之載體。

【0853】 387. 一種作成治療性化合物之方法，該方法係包括培養如態樣 386 之細胞以作成該治療性化合物。

【0854】 388. 一種作成編碼如態樣 1 至 277 中任一者之治療性化合物之核酸序列的方法，該方法係包含

a) 提供一種包含編碼靶向部分之序列的載體，該序列插入至編碼效應子結合/調控部分之載體序列中，以形成編碼治療性化合物之序列；或

b) 提供一種包含編碼應子結合/調控部分之序列的載體，該序列插入至編碼效靶向部分之載體序列中，以形成編碼治療性化合物之序列，  
從而作成編碼治療性化合物之序列。

**【0855】** 389. 如態樣 388 之方法，其中該靶向部分係因應受驗者之需求而選擇。

**【0856】** 390. 如態樣 388 或 389 之方法，其中該效應子結合/調控部係因應受驗者之需求而選擇。

**【0857】** 391. 如態樣 388 或 389 之方法，復包括表現該編碼治療性化合物之序列以產生該治療性化合物。

**【0858】** 392. 如態樣 388 至 391 中任一者之方法，復包括將該序列或自該序列作成之多肽轉移至另一實體，例如，將會給藥該治療性化合物至受驗者之健康照護提供者。

**【0859】** 393. 一種治療受驗者之方法，係包括：

擷取例如從另一實體接受藉由本文提供者但不限於態樣 399 至 392 之任一方法作成的治療性化合物或編碼治療性化合物之核酸；

將該治療性化合物或編碼治療性化合物之核酸給藥至受驗者，  
從而治療該受驗者。

**【0860】** 394. 如態樣 393 之方法，復包括由另一實體鑒別該治療性化合物或編碼治療性化合物之核酸，該另一實體係例如將會作成該治療性化合物或編碼治療性化合物之核酸的實體。

【0861】 395. 如態樣 393 或 394 之方法，復包括從另一實體索取該治療性化合物或編碼治療性化合物之核酸，該另一實體係例如作成該治療性化合物或編碼治療性化合物之核酸的實體。

【0862】 396. 如態樣 393 至 395 中任一者之方法，其中該受驗者係具有自體免疫性疾患且該治療性化合物係不包含該自體免疫性疾患之自體抗原性肽或多肽特徵，例如，不包含對抗該受驗者所具有之自體抗體的肽或多肽。

【0863】 397. 如態樣 97 之治療性化合物，其中該化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

A1---鏈結基 A---A2---鏈結基 B---A3 或 A3---鏈結基 A---A2---鏈結基 B---A1，

其中，

A1 及 A3 係各自獨立包含該效應子結合/調控部分或該靶向部分，

A2 係包含 Fc 區，以及

鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自為獨立之鏈結基。

【0864】 398. 如態樣 397 之治療性化合物，其中鏈結基區 A 及鏈結基區 B 係各自包含獨立之鏈結基。

【0865】 399. 如態樣 397 之治療性化合物，其中 A1 係抗-MAdCAM 抗體，並且 A3 係 IL-突變蛋白質抗體。

【0866】 400. 如態樣 397 之治療性化合物，其中 A2 係包含 Fc 區。

【0867】 401. 如態樣 397 至 400 之治療性化合物，其中鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自獨立為甘胺酸/絲胺酸之鏈結基。

【0868】 402. 如態樣 397 至 401 之治療性化合物，其中鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自獨立包含 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO : 22)、GGGGSGGGGSGGGGGS(SEQ ID NO : 30)、GGGGSGGGGGS(SEQ ID NO : 619)或 GGGGS(SEQ ID NO : 23)。

【0869】 下述實施例係本文所揭示之化合物、組成物及方法之例示而非限制。彼等熟識該技藝者已知之其它適當修飾及調整係處於下列態樣之範疇內。

#### [實施例]

#### 實施例 1：靶向 HLA 之 PD-1 促效性治療性化合物。

##### HLA-靶向之 PD-1 促效性治療劑的工程化

【0870】 HLA-A2 特異性之結合域係藉由從 BB7.2 融合瘤(ATCC)克隆 Ig 重鏈及輕鏈的可變區並轉化為單鏈 Ab (scFv)而獲得。scFv 之活性及特異性可藉由評估比較 BB7.2 與表現 HLA-A2 之細胞的結合以及其與表現其它 HLA-A 等位基因之細胞的結合而證實。PD-1 結合活性所需之最小 PD-L1 殘基係藉由系統性地評估對應於胺基酸 68 至 114 之 PD-L1 IgV 域之 3'及 5'胺基酸的要求而鑒別。表現構造物係經設計、蛋白質合成以及純化，並藉由 Biacore 測試 PD-1 結合活性。PD-L1 IgV 域結合 PD-1 所需之最小必要胺基酸係指為 PD-L1-IgV。為了生成 BB7.2 scFv 及 PD-L1-IgV 雙特異性分子，係合成具有域排列 VL<sub>BB7.2</sub>-VH<sub>BB7.2</sub>-PD-L1-IgV-IgG4 Fc 的編碼該雙特異性單鏈抗體 BB7.2 x PD-L1-IgV 之 DNA 片段，並且選殖至含有 DHFR 選擇匣的表現載體中。

【0871】 表現載體質體 DNA 係瞬時轉染至 293T 細胞內，並且 BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體係使用蛋白質 A/G 管柱從上清液中純化之。BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體完整性係藉由聚丙烯醯胺凝膠評估。BB7.2 scFv 域與 HLA-A2 之結合以及 PD-L1-IgV 域與 PD-1 之結合係藉由 ELISA 或基於細胞之 FACS 檢定進行評估。

【0872】 BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體之體外功能係使用混合淋巴細胞反應(MLR)檢定進行評估。於 96 孔板型式中，將來自 HLA-A2<sup>+</sup> 供體之 100,000 經輻照之人 PBMC 等量種植於每孔中，並用作活化劑。HLA-A1<sup>-</sup> 應答者 T 細胞係隨後與遞增量之 BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體一起加入。應答者 T 細胞於 72 小時期間增殖之能力係藉由 BrdU 併入法評估之，並且藉由 ELISA 額外地評估共培養上清液中 IFN $\gamma$  及 IL2 細胞因子之產生。係發現 BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體阻抑 MLR 反應，如藉由抑制 HLA-A2<sup>-</sup> 應答者 T 細胞增殖以及細胞因子產生而證明。

【0873】 BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體之體內功能係使用鼠科動物小鼠之皮膚同種異體物耐受模型評估。將 C57BL/6-Tg(HLA-A2.1)1Enge/J (Jackson Laboratories, Bar Harbor Maine) 系小鼠與 Balb/cJ 系小鼠雜交，獲得表現 HLA-A2.1 轉基因之 F1 子代，用作同種異體物供體。將 C57BL/6J 小鼠剃毛，並手術移植取自安樂死之 C57BL/6-Tg(HLA-A2.1)1Enge/J x Balb/cJ F1 小鼠的皮膚。同時，宿主小鼠開始接受腹膜內注射之經工程化以含有鼠 IgG1 Fc 的 BB7.2 x PD-L1-IgV 雙特異性抗體、或僅 BB7.2 之對照物、或僅 PD-L1-IgV 之對照物。於 30 天之期間內監控



皮膚同種移植排斥作用或接受性，其中宿主係經安樂死，並將淋巴結及同種異體移植物內駐留之淋巴細胞群體定量。

### **實施例 2：作為效應子域，CD39 及/或 CD73 創建環繞感興趣之細胞類型或組織的嘌呤能量**

**【0874】** 將 CD39 及/或 CD73 之催化活性片段融合至靶向域。一旦結合並蓄積於該靶標位點，CD39 即將 ATP 磷酸解為 AMP。一旦結合並蓄積於該靶標位點，CD73 即將細胞外 AMP 去磷酸化為腺苷。業經發現，適用於本文中之可溶性催化活性形式的 CD39 係於人類及鼠科動物血液中循環，參見，例如，Yegutkin et al. *FASEB J.* 2012 Sep; 26(9): 3875-83。可溶性重組 CD39 片段亦揭示於《重組可溶性 ecto-ADPase/CD39 對血小板功能之抑制》(Inhibition of platelet function by recombinant soluble, Gayle, et al., *J Clin Invest.* 1998 May 1; 101(9): 1851-1859)中。適當之 CD73 分子係包含可溶形式之 CD73，且可藉由蛋白質水解性裂解或藉由剪切應力之 GPI 錨之水解而從內皮細胞膜上脫落，參見，例如，參考文獻：Yegutkin G, Bodin P, Burnstock G. Effect of shear stress on the release of soluble ecto-enzymes ATPase and 5'-nucleotidase along with endogenous ATP from vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 921-6。

**【0875】** ATP 至 AMP 或 AMP 至腺苷之局部催化將耗竭爆發性 T 效應子細胞功能所需之局部能量儲備。Treg 功能應不受 ATP 耗竭之影響，引物它們依賴於氧化性磷酸化滿足能量需求(其係需要較少之 ATP)，其中記憶性 T 細胞及其它效應子細胞應受到 ATP 耗竭之影響，因為它們依賴於醱解(需要高 ATP 用量)發揮爆發性功能。

**實施例 3：量測抗體誘導之 PD-1 訊號傳導。**

【0876】 Jurkat 細胞係穩定地表現 2 種構造物，1) 融合至 b-半乳糖苷酶之人 PD-1 多肽，其可指為「酶供體」及 2) 融合至 b-半乳糖苷酶之 SHP-2 多肽，其可指為「酶受體」。PD-1 抗體係與該細胞接觸，並且當該 PD-1 被接合時，SHP-2 被召集至 PD-1。該酶供體及酶接受體係形成可被檢定至完全活性  $\beta$ -半乳糖苷酶。這一檢定可用來顯示 PD-1 訊號傳導之活化。

**實施例 4：量測 PD-1 促效作用。PD-1 促效劑係抑制 T 細胞活化。**

【0877】 不受縛於任何特定理論，PD-1 促效劑係抑制抗-CD3 誘導之 T 細胞活化。人細胞或鼠細胞係使用 PHA (對於人 T 細胞)或 ConA (對於小鼠 T 細胞)預活化，使得它們表現 PD-1。該等 T 細胞隨後可在抗-PD-1 (或 PD-L1)之存在下使用抗-CD3「再次活化」，進行 PD-1 促效作用檢定。在抗-CD3 之存在下接受 PD-1 促效劑訊號的 T 細胞將顯示相對於單獨使用抗-CD3 刺激時降低之活化。活化可藉由增殖或細胞因子(IL-2、IFN $\gamma$ 、IL-17)且可能藉由其它標記物諸如 CD69 活化標記物的產生而讀出。

**實施例 5：抗-MAdCAM/鼠 PD-L1 融合蛋白質之表現及功能係不受分子組態之影響。**

【0878】 包含抗鼠 MAdCAM Ab/鼠 PD-L1 分子之雙特異性融合分子係表現為兩種取向。第一取向係由抗鼠 MAdCAM IgG 以及融合在其重鏈 C 端的鼠 PD-L1 組成。第二取向係由融合在 Ig Fc 域 N 端之鼠 PD-L1 以及融合在 C 端之抗鼠 MAdCAM scFv 組成。發現兩種分子皆良好地表現於哺乳動物表現系統中。亦發現，該等分子可同步地結合至其各自之結合

夥伴，於兩種取向中之 MAdCAM 或 PD-1。此等結果表明，由融合至 PD-L1 之抗-MAdCAM 抗體組成的分子可表現為其中 PD-L1 係 N 端或 C 端地融合至 Fc 的組態，並且保留適宜之功能性結合活性。

**【0879】** 簡而言，係將 pTT5 載體轉染至 HEK293 Expi 細胞內，該載體係含有編碼單一多肽之單一基因，於該多肽中，小鼠 PD-L1 係 N 端地融合人 IgG1 Fc 域並且 C 端係融合至抗-MAdCAM scFv MECA-89。或者，兩種質體係以等莫耳比率共轉染。第一質體係編碼 MECA-89 之輕鏈，而第二質體係編碼 C 端融合至小鼠 PD-L1 之 MECA-89 的全長度 IgG1 重鏈。5 至 7 天之後，係收穫表現該等分子之細胞培養上清液，並且藉由離心予以澄清化，透過 0.22  $\mu\text{m}$  過濾裝置過濾。該等雙特異性分子係捕獲於 proA 樹脂。該樹脂係以 PBS pH 7.4 洗滌，並使用 100mM 甘胺酸 pH 2.5 洗脫所捕獲之分子，使用十分之一體積的 1M Tris pH 8.5 中和。該蛋白質係經緩衝交換至 PBS pH 7.4 中，並藉由粒徑排阻層析術於 Superdex 200 3.2/300 上分析。對 1  $\mu\text{g}$  經純化之材料的分析係藉由還原性及非還原性 SDS-PAGE 於 Bis-Tris 4-12% 凝膠執行。

**【0880】** 如藉由粒徑排阻層析術以及還原性/非還原性 SDS-PAGE 所顯示，兩種蛋白質，無論何種取向，係以超過 10mg/L 表現，並且純化之後的單分散性係大於 95%。據此，這表明於 Fc 域之 N 端及 C 端具有不同免疫調節子之雙功能雙特異性分子的產生及活性。這亦特異性地顯示，PD-1 促效劑及結合夥伴可表現於 Ig Fc 域之 N 端或 C 端。

**實施例 6：包含繫結至 MAdCAM 之 PD-1 促效劑原型的雙特異性分子可同步結合 MAdCAM 及 PD-1。**

【0881】簡言之，使用 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  於 PBS pH 7.4 中之濃度的鼠 PD-1 以 75  $\mu\text{l}$ /孔塗覆免疫吸附板，並於 4 $^{\circ}\text{C}$  溫育過夜。各孔用含有 0.05% Tween-20 之 PBS pH 7.4 (洗滌緩衝液)洗滌三次，隨後使用 PBS pH 7.4 中之 1% BSA (封阻緩衝液)以 200  $\mu\text{l}$ /孔於室溫封阻兩小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，包含位於 N 端或 C 端之 PD-1 促效劑的兩種雙特異性分子係於含有 1% BSA 及 0.05% Tween-20 之 PBS (檢定緩衝液)中稀釋至 1nM、10nM 及 100nM。於室溫，將經稀釋之材料以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至經鼠 PD-1 塗覆之板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將於檢定緩衝液中濃度為 10nM 的鼠 MAdCAM 以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將於檢定緩衝液中稀釋至 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之山羊生物素化抗鼠 MAdCAM 多株抗體以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將以 1 : 5000 稀釋於檢定緩衝液中之高敏感度鏈黴親和素 HRP 以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 15 分鐘。使用洗滌緩衝液洗滌三次並且使用不含 tween-20 之洗滌緩衝液洗滌一次之後，該檢定係使用 TMB 進行，並使用 1N HCL 終止。量測 OD 450nm。該實驗係包括用於在不存在鼠 PD-1 之情況下非特異性結合至板/阻斷的適宜對照物，以及無 MAdCAM 對照物，及單特異性對照物，其係不能形成介於鼠 PD-1 與鼠 MAdCAM 之間的橋。

【0882】結果表明，於 1nM、10nM 及 100nM 之濃度下，兩種雙特異性分子皆能夠同步地與鼠 MAdCAM 及鼠 PD-L1 相互作用，而該單特異性對照物係不創建橋接訊號。此外，於所測試之任意濃度下，當鼠 PD-1 不存在於該板表面時，係無任何化合物結合至 MAdCAM，表明該等測試化合

物係無一與該板表面非特異性地相互作用。因此，此等結果係表明，靶向結合至 MAdCAM 及 PD-1 之雙特異性分子可成功地結合至兩種分子。儘管該等實驗係使用 PD-L1 作為 PD-1 抗體之替代品而實施，但預期該 PD-1 抗體將以類似之方式發揮功能。

**實施例 7：於 PD-1 促效劑檢定中，雙特異性 PD-L1 原型分子係抑制 T 細胞。**

**【0883】** 模擬 PD-1 促效劑抗體之雙特異性分子係經測試以表明 PD-1 促效作用可抑制 T 細胞。簡而言，係將 7 週齡之雌性 C57LB/6 小鼠犧牲並單離其脾細胞。該等脾細胞係曝露於 ConA 中 3 天，並隨後於存在或不存在 PD-1 類型分子之情況下曝露於抗-CD3，於這一實施例中，該抗-CD3 係使用抗人 IgG 繫結至板之 PD-L1 雙特異性分子。隨後係將 T 細胞引入該 PD-L1 雙特異性分子。觀察到模擬 PD-1 抗體之 PD-L1 係 T 細胞促效劑並且抑制 T 細胞活化。相同之實驗係使用與抗-MAdCAM 抗體融合之 PD-L1 雙特異性分子重複之，該抗體係藉由與經 MAdCAM 塗覆之板相互作用而繫結至板。觀察到該模擬 PD-1 促效劑之 PD-L1/抗-MAdCAM 抗體係 T 細胞活性之有效促效劑。此等結果係表明，模擬 PD-1 抗體/MAdCAMAb 融合蛋白質之雙特異性分子可在當該分子經由位於該分子末端之 MAdCAM 抗體組分而被捕獲時，向初代鼠 T 細胞原始細胞發出功能性抑制訊號。

**實施例 8：於 PD-1 檢定中，具有不同組織繫帶之雙特異性 PD-1 原型分子可抑制 T 細胞。**

**【0884】** PD-L1 之融合分子係用作 PD-1 抗體之替代品並且係鏈結至 I 類 H-2Kk 抗體。該 MHC I 類 H-2Kk 繫結之 PD-L1 分子係具有類似於實

施例 6 及 7 中所揭示之資料的功能性結合。簡而言，使用伴刀豆球蛋白 A (ConA)及 IL-2 刺激來自 C57Bl/6 小鼠之脾細胞 3 天。於 4°C，使用抗-CD3 (2C11)塗覆板，洗滌。於 37°C，使用抗人 IgG 塗覆板 3 小時並洗滌。加入單特異性抗-H-2Kk (16-3-22)或雙特異性抗-H-2Kk：mPD-L1，於 37°C 溫育 3 小時並洗滌。全部測試製品係皆含有人 IgG1-Fc 部位。加入 PBS (無 Tx)以測定檢定背景。將 ConA 原始細胞洗滌 2 次，加入該板中並 37°C 溫育。24 小時之後，移除上清液。藉由 MSD 測定 IFNg 水準。48 小時之後，藉由 Cell Titer-glo 分析細胞活力/新陳代謝。於鼠 PD-1 促效作用檢定中，當經由該 IgG Fc 域而被捕獲時，MHC I 類繫結之 PD-L1 雙特異性分子可衰減 T 細胞活化。因此，這一實施例表明，當不同之雙特異性原型分子經由不同之組織繫帶而被步驟時，該分子可向初代鼠 T 細胞原始細胞發出功能性抑制訊號，於這一情況下，該分子係抗 MHC I 類 H-2Kk 之鼠抗體。據此，這一資料表明，繫結並非 MAdCAM 特異性者，並且使用如本文所提供之其它可用作靶向部分之分子係可能者。

#### **實施例 9：PD-1 促效劑可於 Jurkat 細胞中誘導訊號傳導**

**【0885】** 表現融合至  $\beta$ -半乳糖苷酶供體之 PD-1 以及融合至  $\beta$ -半乳糖苷酶受體之 SHP-2 兩者的 Jurkat 細胞係於測試條件下加至板中並溫育 2 小時。促效劑 PD-1 抗體係誘導訊號傳導及 SHP-2 召集、酶互補及活性  $\beta$ -半乳糖苷酶之形成。加入  $\beta$ -半乳糖苷酶受質，並且可於標準發光板讀板器上量測化學發光。藉由化學發光量測促效作用，其中所量測之化學發光愈強表明促效作用愈大。

【0886】 PD-1/MAdCAM 雙特異性分子之促效作用係於這一檢定中量測。C110 (UCB)及 CC-90006 (Celgene/Anaptys)係用作 PD-1 促效劑抗體。兩者皆係活性者，並且係於 Ig 捕獲檢定型式之功能檢定中顯現 PD-1 促效作用。簡而言，於 4°C 使用抗人 IgG 塗覆板過夜，並洗滌。加入抗破傷風毒素(TT)或基準促效劑抗-PD-1 單株抗體 C110 或 CC-90006，於 37°C 溫育 1 小時並洗滌。全部測試製品係皆含有人 IgG1-Fc。加入介質(無 Tx)以測定檢定背景。板係洗滌 3 次。表現融合至  $\beta$ -半乳糖苷酶供體之 PD-1 以及融合至  $\beta$ -半乳糖苷酶受體之 SHP-2 兩者的 Jurkat 細胞係加至板中並溫育 2 小時。促效劑 PD-1 抗體係誘導訊號傳導及 SHP-2 召集、酶互補及活性  $\beta$ -半乳糖苷酶之形成。加入  $\beta$ -半乳糖苷酶受質，並且係於標準發光板讀板器上量測化學發光。於 Jurkat 報告基因檢定中，兩種人 PD-1 促效劑抗體(C110 及 CC-90006)係結合並誘導訊號傳導(促效作用之代用品)。因此，這一檢定係功能性 PD-1 促效劑檢定。C110:MECA89 (MECA89 係已知之 MAdCAM 抗體)係新穎之雙特異性分子，係藉由融合 MAdCAM 抗體 MECA89[scFv]至 C110 之重鏈之 C 端而創建。發現這一融合蛋白質係活性者，並且於功能性檢定中，當經由 IgG Fc 域而被捕獲時係顯現 PD-1 促效作用，C110 純蛋白亦如此。惟，於使用 MAdCAM 作為捕獲劑之功能性檢定型式中，僅 C110:MECA89 係活性者(該等單特異性組分並不傳導訊號)。

【0887】 簡言之，於 4°C 使用抗人 IgG 或重組 mMAdCAM-1 塗覆板過夜，並洗滌。加入單特異性抗破傷風毒素(TT)、抗-MAdCAM-1 (MECA89)或促效劑抗-PD-1 (C110)或雙特異性 C110:MECA89，於 37°C 溫育 1 小時並洗滌。全部測試製品係皆含有人 IgG1-Fc 部位。加入 PBS (無

Tx)以測定檢定背景。板係洗滌 2 次。表現融合至  $\beta$ -半乳糖苷酶供體之 PD-1 以及融合至  $\beta$ -半乳糖苷酶受體之 SHP-2 兩者的 Jurkat 細胞係加至板中並溫育 2 小時。促效劑 PD-1 抗體係誘導訊號傳導及 SHP-2 召集、酶互補及活性  $\beta$ -半乳糖苷酶之形成。加入  $\beta$ -半乳糖苷酶受質，並且係於標準發光板讀板器上量測化學發光。結果：於 Jurkat 報告基因檢定中，當使用抗-IgG Fc 捕獲劑塗覆該板時，C110 以及該 MAdCAM 繫結之 C110 雙特異性分子兩者皆可誘導 PD-1 訊號傳導；但當使用重組 MAdCAM 蛋白質塗覆該板時，僅該 MAdCAM 繫結之雙特異性分子可於該報告基因檢定中誘導 PD-1 訊號傳導。此等結果係表明，使用 MAdCAM 繫結並且含有 PD-1 促效劑抗體之分子係功能性者，此係類似於使用 PD-L1 作為該 PD-1 促效劑代用品所顯示之結果。

#### **實施例 10：PD-1 促效劑抗體之生成**

**【0888】** 於生成針對 PD-1 之免疫應答的條件下，使用鼠 PD-1 將 PD-1 缺陷小鼠免疫。生成 54 種融合瘤，並鑒別結合小鼠 PD-1 者。根據實施例 4 及 6 中揭示之方法，分析藉由不同融合瘤產生之抗體的 T 細胞促效作用。該等 54 種融合瘤中，至少 6 種係經鑒別為 PD-1 促效劑。亦測試該等抗體與 PD-1 之結合，並且發現係於與 PD-L1 結合位點相同之位點結合。

**【0889】** 簡言之，係使用下列檢定測定與 PD-L1 結合位點之結合。使用 75  $\mu$ L 的處於 1x PBS, pH 7.4 中之重組小鼠 PD-L1-Fc (2  $\mu$ g/mL)塗覆免疫吸附板過夜。板隨後使用 1x PBS 洗滌 3 次，並於室溫使用以 1% BSA 補充之 1x PBS 阻斷 2 小時。於室溫振盪下，使用 100 nM 的所指明之處於以 1% BSA 及 0.05% Tween20 補充之 1x PBS (檢定緩衝液)中的抗



鼠 PD-1 抗體將重組小鼠 PD-1-Fc (1 nM) 溫育 1 小時。阻斷之後，用以 0.05% Tween20 PBST 補充之 1x PBS 洗滌 3 次，並使用板結合之小鼠 PD-L1 溫育抗體-PD-1 綴合物。使用 PBST 洗去未結合之 PD-1 之後，使用 75  $\mu$ L 的處於檢定緩衝液中之生物素化多株抗-PD-1 抗體(0.5  $\mu$ g/mL) 溫育，之後使用亦稀釋於檢定緩衝液中之 1:5000 伴刀豆球蛋白 HRP 擴增。於先後加入 100  $\mu$ L TMB 及 100  $\mu$ L 1M HCl 以終止該顯影之前，係使用 PBST 洗滌該等板 3 次，之後使用 1x PBS 洗滌三次。讀取於 450 nm 之吸收，並歸一化至在不存在抗體之情況下 PD-1 與 PD-L1 的結合。結果顯示，活性抗體係結合至 PD-L1 結合位點。無活性抗體並不結合至 PD-L1 結合位點。因此，這一實施例表明除了產生先前鑒別之本文所揭示之 PD-1 促效劑抗體之外，亦產生作為促效劑之抗-PD-1 抗體的能力。

#### **實施例 11：經繫結之抗-PD-1 抗體係用作 PD-1 促效劑。**

**【0890】** 針對重組人、小鼠及食蟹獼猴 PD-1 蛋白質，透過重複選擇輪篩選人抗體 scFv 噬菌體庫，以富集識別全部三種前述 PD-1 種同源物之抗體純株。該等 scFv 純株係構造為 nt-VH-鏈結基-VL-ct 型式並且係經由 pIII 外殼蛋白融合至 M13 噬菌體表面。選擇之後，係篩查結合至表現於 CHO 細胞之細胞表面之人、小鼠及食蟹獼猴 PD-1 的純株性 scFv。使用標準分子生物學技術，將所發現之與全部三種細胞表面表現之 PD-1 種同源物交叉反應的純株轉換為人 IgG1 型式，藉此每一分子係由總計四個肽鏈(2 條重鏈及 2 條輕鏈)構成。兩條輕鏈係彼此相同，並且兩條重鏈係彼此相同，如所提供者。

【0891】 兩條相同之重鏈係均二聚化，並且兩條相同之輕鏈係與每一重鏈配對以形成完整之人 IgG1。該 Fc 域係含有 L234A、L235A 及 G237A 突變以消除 Fc $\gamma$ R 相互作用。所轉化之人 IgG1 抗-PD-1 抗體係經轉染並表現於 HEK293 Expi 細胞中，並藉由蛋白質 A 層析術純化。使用超微量分光光度計與抗體比消光係數結合來測定蛋白質濃度。抗體係配製於 PBS pH 7.4 中。

【0892】 接著，於本文所揭示之 Jurkat 檢定中測試該等抗-PD-1 抗體之促效劑活性。簡言之，組織培養板係使用抗-IgG 塗覆或保留為未塗覆。對於經捕獲之型式，測試製品或對照物係以 100 nM、25 nM 或 12.5 nM 將入該抗-IgG 塗覆之孔中並於 37°C 溫育 3 小時。洗滌該板，並加入 Jurkat PD-1 細胞。對於可溶之型式，可溶性測試製品或對照物係以 100 nM、25 nM 或 12.5 nM 加入已經含有 Jurkat PD1 細胞之孔匯總。發光係於讀板器中量測。結果表明，於 Jurkat 檢定中，當該等-PD-1 抗體係經由抗-IgG 而非以可溶性型式被捕獲時，抗十二種人/鼠交叉反應之 PD-1 抗體中的九種係顯示劑量依賴性之活性。這一資料表明，當該抗-PD-1 抗體藉由靶向部分被繫結至其靶標時，係可用作促效劑。

【0893】 總之，不受縛於任何特定理論，本文中呈遞之資料係表明，PD-1 促效劑/MAdCAM 雙特異性分子可結合 MAdCAM 及 PD-1 兩者並且亦促效 T 細胞活性。因此，該等分子可用以治療本文所提供之各種病症，並且提供局部化之及/或組織特異性之免疫調節以及下調之 T 細胞應答。

### **實施例 12：IL-2 突變蛋白質之生成**

【0894】 將含有編碼於 N 端(SEQ ID NO : 57)或 C 端(SEQ ID NO : 58)融合至人 IgG1 Fc 域之人 IL-2M 多肽之單個基因的 pTT5 載體轉染至 HEK293 Expi 細胞中。5 至 7 天之後，係收穫表現 IL-2M 之細胞培養上清液，並且藉由離心予以澄清化，透過 0.22  $\mu\text{m}$  過濾裝置過濾。IL-2M 係捕獲於 proA 樹脂。該樹脂係以 PBS pH 7.4 洗滌，並使用 0.25% 乙酸 pH 3.5 沖提所捕獲之蛋白質，使用十分之一體積的 1M Tris pH 8.0 中和。該蛋白質係經緩衝交換至 30mM HEPES 150mM NaCl pH 7，並藉由粒徑排阻層析術於 Superdex 200 3.2/300 管柱分析。對 5  $\mu\text{g}$  經純化之材料的分析係藉由還原性及非還原性 SDS-PAGE 於 Bis-Tris 4-12% 凝膠上執行。如藉由粒徑排阻層析術以及還原性/非還原性 SDS-PAGE 所顯示，IL-2M 係以超過 10mg/L 表現，並且純化之後的單分散性係大於 95%。

### 實施例 13：IL-2M 分子可結合 CD25

【0895】 使用 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  於 PBS pH 7.4 中之濃度的 CD25 以 75  $\mu\text{l}$ /孔塗覆免疫吸附板，並於 4°C 溫育過夜。各孔用含有 0.05% Tween-20 之 PBS pH 7.4 (洗滌緩衝液)洗滌三次，隨後使用 PBS pH 7.4 中之 1% BSA (封阻緩衝液)以 200  $\mu\text{l}$ /孔於室溫封阻兩小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，將實施例 12 之 IL-2M 分子於含有 1% BSA 及 0.05% Tween-20 (檢定緩衝液)中稀釋為十一倍至兩倍之連續稀釋，最高濃度為 2 nM。於室溫，將經稀釋之材料以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至經 CD25 塗覆之板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將於檢定緩衝液中稀釋至 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之山羊生物素化抗-IL-2 多株抗體以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將以 1 : 5000 稀釋於檢定

緩衝液中之高敏感度鏈黴親和素 HRP 以 75  $\mu$ l/孔加至該板，加入時間為 15 分鐘。使用洗滌緩衝液洗滌三次並且使用不含 tween-20 之洗滌緩衝液洗滌一次之後，該檢定係使用 TMB 顯影，並使用 1N HCL 終止。量測 OD 450nm。該實驗係包括用於在不存在 CD25 之情況下 IL-2M 分子非特異性結合至該板/封阻的適宜對照物，以及不能結合 CD25 之陰性對照分子。

**【0896】** 結果指示，於 2 nM 至 1.9 pM 之濃度下，IL-2M 分子係能夠結合 CD25，且 EC50 低於奈莫耳。此外，於所測試之任意濃度下，當 CD25 不存在於該板表面時，係未偵檢到任何化合物，表明該等測試化合物係無一與該板表面非特異性地相互作用(資料未顯示)。

#### **實施例 14：測定 IL-2M 分子之潛能及選擇性的體外 P-STAT5 檢定。**

**【0897】** 使用 FICOLL-PAQUE Premium 及 Sepmate 管，從新鮮分離之肝素化人類全血製備外周血單核細胞(PBMC)。於存在野生型 IL-2 或實施例 12 之 IL-2M 的情況下，將 PBMC 於 10%胎牛血清 RPMI 培養基中培養 20 分鐘，隨後使用 BD Cytotfix 固定 10 分鐘。

**【0898】** 之後，經固定之細胞係先後使用 BD Perm III 及 BioLegend FOXP3 透化緩衝液透化。使用人血清封阻 10 分鐘之後，細胞係使用磷酸化 STAT5 FITC、CD25 PE、FOXP3 AF647 及 CD4 PerCP Cy5.5 的抗體染色 30 分鐘，隨後於具有讀板器之 Attune NXT 擷取。實施例 12 之 IL-2M 係潛在地並且選擇性地誘導 Treg 而非 Teff 之 STAT5 磷酸化。

#### **實施例 15：生成雙特異性 MAdCAM 繫結之 IL-2M 分子的方法**

**【0899】** 將 pTT5 載體轉染至 HEK293 Expi 細胞內，該載體係含有編碼單一 B0001 多肽之單一基因，該多肽係包含具有 N88D、V69A 及 Q74P

突變的 IL-2 突變蛋白質及 scFV 抗體，該 IL-2 突變蛋白質係經由 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 30) 鏈結基融合至如本文所提供的具有 LALA 突變之 Fc 蛋白質，該 scFV 抗體係經由 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 22) 鏈結基 B0002 結合至 MAdCAM 或類似分子，並且人 IL-2M 係於 N 端融合人 IgG1 Fc 域並且於 C 端融合抗-mMAdCAM scFv MECA-89。對於 B0003，兩種質體係以等莫耳比率共轉染。第一質體係編碼 MECA-89 之輕鏈，而第二質體係編碼 C 端融合至人 IL-2M 之 MECA-89 的全長度 IgG1 重鏈。5 至 7 天之後，係收穫表現 B0001、B0002 及 B0003 之細胞培養上清液，並且藉由離心予以澄清化，透過 0.22  $\mu\text{m}$  過濾裝置過濾。B0001、B0002 及 B0003 係捕獲於 proA 樹脂。該樹脂係以 PBS pH 7.4 洗滌，並使用 0.25% 乙酸 pH 3.5 洗脫所捕獲之蛋白質，使用十分之一體積的 1M Tris pH 8.0 中和。該蛋白質係經緩衝交換至 30mM HEPES 150mM NaCl pH 7，並藉由粒徑排阻層析術於 Superdex 200 3.2/300 分析。對 1  $\mu\text{g}$  經純化之材料的分析係藉由還原性及非還原性 SDS-PAGE 於 Bis-Tris 4-12% 凝膠執行。

**【0900】** 如藉由粒徑排阻層析術以及還原性/非還原性 SDS-PAGE 所顯示，B0001、B0002 及 B0003 係以超過 8mg/L 表現，並且純化之後的單分散性係大於 95%。這一實驗顯示，可產生免疫調節子位於 N 端或 C 端之雙功能雙特異性分子，並且該 IL-2M 蛋白質之位置(或於 N 端或於 C 端)並不顯著改變表現並因此可使用任一型式。

**實施例 16：雙特異性 MAdCAM 繫結之 IL-2M 分子可同步地結合 MAdCAM 及 CD25**

【0901】 使用 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  於 PBS pH 7.4 中之濃度的重組小鼠 MAdCAM-1 以 75  $\mu\text{l}$ /孔塗覆免疫吸附板，並於 4°C 溫育過夜。各孔用含有 0.05% Tween-20 之 PBS pH 7.4 (洗滌緩衝液)洗滌三次，隨後使用 PBS pH 7.4 中之 1% BSA (封阻緩衝液)以 200  $\mu\text{l}$ /孔於室溫封阻兩小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，將 B0001、B0002、B0003 於含有 1% BSA 及 0.05% Tween-20 之 PBS (檢定緩衝液)中稀釋至 1 nM、10 nM 及 100 nM。於室溫，將經稀釋之材料以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至經鼠 MAdCAM-1 塗覆之板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將於檢定緩衝液中濃度為 10nM 的人 CD25 以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將於檢定緩衝液中稀釋至 0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之山羊生物素化抗人 CD25 多株抗體以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將以 1 : 5000 稀釋於檢定緩衝液中之高敏感度鏈黴親和素 HRP 以 75  $\mu\text{l}$ /孔加至該板，加入時間為 15 分鐘。使用洗滌緩衝液洗滌三次並且使用不含 tween-20 之洗滌緩衝液洗滌一次之後，該檢定係使用 TMB 顯影，並使用 1N HCL 終止。量測 OD 450nm。該實驗係包括用於在不存在鼠 MAdCAM-1 之情況下實施例 15 之蛋白質非特異性結合至板/封阻的適宜對照物，以及無 CD25 對照物，及單特異性對照物，其係不能形成介於人 CD25 與鼠 MAdCAM 之間的橋。

【0902】 觀察到於 1nM、10nM 及 100nM 之濃度下，實施例 15 之雙特異性分子能夠同步地與鼠 MAdCAM 及人 CD25 相互作用，而該單特異性對照物係不創建橋接訊號。此外，於所測試之任意濃度下，當鼠 MAdCAM-1 不存在於該板表面時，係無任何化合物結合至 CD25，表明該

等測試化合物係無一與該板表面非特異性地相互作用。此等結果表明，於功能性結合檢定諸如 ELISA 中，該等雙特異性分子皆可結合 MAdCAM 及 CD25 兩者。

### **實施例 17：表明當於溶液中或當繫結時雙特異性 MAdCAM 繫結之 IL-2M 之活性及選擇性的體外 P-STAT5 檢定**

**【0903】** 重組小鼠 MAdCAM 係於 96 孔高結合板(Corning)之孔塗覆過夜。使用 PBS 洗滌 2 次之後，使用 10% FBS RPMI 介質將該板封阻 1 小時。實施例 15 之雙特異性 MAdCAM 繫結之 IL-2M 或未繫結之 IL-2M 對照物(諸如彼等於實施例 12 中製備者)係經捕獲 1 小時。使用 PBS 洗滌 2 次之後，新鮮單離之人 PBMC 係使用所捕獲之 IL-2M 刺激 60 分鐘，或使用溶液中之 IL-2M 刺激作為對照。細胞隨後使用 BD Cytfix 固定 10 分鐘，依序使用 BD Perm III 及 BioLegend FOXP3 透化緩衝液透化，使用人血清阻斷，使用磷酸化 STAT5 FITC (CST)、CD25 PE、FOXP3 AF647 及 CD4 PerCP Cy5.5 (BD)的抗體染色 30 分鐘，並於具有讀板器之 Attune NXT 上擷取。於溶液中，兩種分子對於 Treg 及 T<sub>eff</sub> 係具有可比較之活性及選擇性。使用小鼠 MAdCAM 塗覆之板係能夠捕獲實施例 15 之雙特異性分子，並且所捕獲/固定化之雙特異性分子仍能夠相對於 T<sub>eff</sub> 而選擇性地活化 T<sub>reg</sub>。這一實施例表明，當處於溶液中時或當被捕獲/固定化時，MAdCAM 繫結之 IL-2M 分子可保留生物學活性。

### **實施例 18：IL-2 突變蛋白質之免疫原性**

**【0904】** 使用可於 [www "dot" cbs "dot" dtu "dot" dk/services/NetMHCIIpan/](http://www.dot.cbs.dot.dtu.dk/services/NetMHCIIpan/)發現之 NetMHCIIpan 3.2 軟體分析 IL-2 突變蛋白質序列。

人工神經網路係用以測定與 MHC II 類等位基因之肽親和性。於該分析中，具有潛在地與 MHC II 類分子直接相互作用之具有 9 個殘基的肽係被識別為結合核心。鄰近結合核心的具有間接影響該結合之潛能的殘基亦作為掩蔽殘基而考察之。當其與 MHC II 類分子之預計  $K_D$  係低於包含 50 nM 時，該等結合核心及掩蔽殘基兩者之肽係標記為強結合劑。強結合劑係具有更大之誘導 T 細胞免疫原性的機會。

**【0905】** 總計 9 個 MHCII 等位基因係包括於該計算機模擬分析中，這 9 個等位基因在北美及歐洲具有高度代表性。所測試之 IL-2M (IL-2 突變蛋白質) 分子組係包括具有 L53I、L56I、L80I 或 L118I 突變的 IL-2 突變蛋白質。僅 MHCII 等位基因 DRB1\_1101、DRB1\_1501、DRB1\_0701 及 DRB1\_0101 為任何所評估之分子所命中。於包括具有 C125S 突變之野生型 IL-2 在內的全部所測試構造物之間，DRB\_1501 所命中之肽係相同。L80I 之加入移除了 1 個關於 DRB1-0101 之 T 細胞表位 [ALNLAPSKNFHLRPR (SEQ ID NO : 626)]，並且適度降低了其它兩個 T 細胞表位 [EEALNLAPSKNFHLR (SEQ ID NO : 627) 及 EALNLAPSKNFHLRP (SEQ ID NO : 628)] 之親和性。對於 MHCII 等位基因 DRB1-0701，L80I 係移除 1 個 T 細胞表位 [EEALNLAPSKNFHLR (SEQ ID NO : 627)]。因此，該資料表明，包含 L80I 突變之 IL-2 突變蛋白質之免疫原性應較低，此係來自該計算機模擬分析之令人驚奇者且意外的結果。

### **實施例 19：額外之 IL-2 突變蛋白質的生成**

**【0906】** 將含有編碼 SEQ ID NO : 53、SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56 (及 IL-2M 對照物；SEQ ID NO : 50) 多肽之單



一 IL-2M (IL-2 突變蛋白質)之單一基因的 pTT5 載體轉染至 HEK293 Expi 細胞內，該多肽中，人 IL-2M 係於 N 端融合人 IgG1 Fc 域。5 至 7 天之後，收穫表現 SEQ ID NO : 53、SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56 (及 IL-2M 對照物；SEQ ID NO : 50)之細胞培養上清液，藉由離心以及透過 0.22  $\mu\text{m}$  過濾裝置過濾而使之澄清。SEQ ID NO : 53、SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56 (及 IL-2M 對照物；SEQ ID NO : 50)係捕獲於 proA 樹脂。該樹脂係以 PBS pH 7.4 洗滌，並使用 0.25% 乙酸 pH 3.5 沖提所捕獲之蛋白質，使用十分之一體積的 1M Tris pH 8.0 中和。該蛋白質係經緩衝交換至 30mM HEPES 150mM NaCl pH 7，並藉由粒徑排阻層析術於 Superdex 200 3.2/300 管柱分析。對 5  $\mu\text{g}$  經純化之材料的分析係藉由還原性及非還原性 SDS-PAGE 於 Bis-Tris 4-12%凝膠執行。

**【0907】** 如藉由粒徑排阻層析術以及還原性/非還原性 SDS-PAGE 所顯示，SEQ ID NO : 53、SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56 (及 IL-2M 對照物；SEQ ID NO : 50)之 IL-2M 係以超過 8mg/L 表現，並且純化之後的單分散性係大於 95%。

#### **實施例 20：實施例 19 之 IL-2M 可結合 CD25**

**【0908】** 使用 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  於 PBS pH 7.4 中之濃度的 CD25 以 75  $\mu\text{l}/$ 孔塗覆免疫吸附板，並於 4°C 溫育過夜。各孔用含有 0.05% Tween-20 之 PBS pH 7.4 (洗滌緩衝液)洗滌三次，隨後使用 PBS pH 7.4 中之 1% BSA (封阻緩衝液)以 200  $\mu\text{l}/$ 孔於室溫封阻兩小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，將 SEQ ID NO : 53、SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56 之 IL-2M 於含有 1% BSA 及 0.05% Tween-20 (檢定緩衝液)中稀釋為十

一倍至兩倍之連續稀釋，最高濃度為 2 nM。於室溫，將經稀釋之材料以 75  $\mu$ l/孔加至經 CD25 塗覆之板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將於檢定緩衝液中稀釋至 0.05  $\mu$ g/mL 之山羊生物素化抗-IL-2 多株抗體以 75  $\mu$ l/孔加至該板，加入時間為 1 小時。使用洗滌緩衝液洗滌三次之後，於室溫將以 1 : 5000 稀釋於檢定緩衝液中之高敏感度鏈黴親和素 HRP 以 75  $\mu$ l/孔加至該板，加入時間為 15 分鐘。使用洗滌緩衝液洗滌三次並且使用不含 tween-20 之洗滌緩衝液洗滌一次之後，該檢定係使用 TMB 顯影，並使用 1N HCL 終止。量測 OD 450nm。該實驗係包括用於在不存在 CD25 之情況下該分子非特異性結合至該板/封阻的適宜對照物。結果指示，於 2 nM 至 1.9 pM 之濃度下，實施例 19 之突變蛋白質係能夠結合 CD25，且 EC50 低於奈莫耳。此外，於所測試之任意濃度下，當 CD25 不存在於該板表面上時，係未偵檢到任何化合物，表明該等測試化合物係無一與該板表面非特異性地相互作用。因此，實施例 19 之突變蛋白質可結合 CD25。

#### **實施例 21：實施例 19 之 IL-2 突變蛋白質係具潛能及選擇性者**

**【0909】** 使用 FICOLL-PAQUE Premium 及 Sepmate 管，從新鮮單離之肝素化人類全血製備外周血單核細胞(PBMC)。於存在野生型 IL-2 或實施例 19 之突變蛋白質的情況下，將 PBMC 於 10%胎牛血清 RPMI 培養基中培養 20 分鐘，隨後使用 BD Cytotfix 固定 10 分鐘。之後，經固定之細胞係先後使用 BD Perm III 及 BioLegend FOXP3 透化緩衝液透化。使用人血清封阻 10 分鐘之後，細胞係使用磷酸化 STAT5 FITC (CST)、CD25 PE、FOXP3 AF647 及 CD4 PerCP Cy5.5 (全部 BD)的抗體染色 30 分鐘，隨後

於具有讀板器之 Attune NXT 擷取。發現，實施例 19 之 IL-2 突變蛋白質係具潛能者，並且具有相對於 Teff 的 Treg 選擇性。發現，與其它突變蛋白質相比，包含 L118I 突變之突變蛋白質係具有增加之活性及選擇性。

### **實施例 22：於人源化小鼠中，IL-2 突變蛋白質係擴張 Treg**

**【0910】** 使用人 CD34+ 造血幹細胞人源化之 NSG 小鼠係購自傑克遜實驗室(Jackson Labs)。於第 0 天及第 7 天，小鼠係經皮下投藥 1  $\mu$ g IL-2 突變蛋白質(SEQ ID NO：50)或其它 IL-2 突變蛋白質 SEQ ID NO：53、SEQ ID NO：54、SEQ ID NO：55 或 SEQ ID NO：56。於第 7 天，小鼠係經安樂死，並收集全血及脾臟。全血係以等量小樣置於 96 孔深孔板中，並使用 BD Fix Lyse 固定 10 分鐘。使用 70  $\mu$ m 過濾器(BD)單離脾細胞，並使用來自 BioLegend 之 RBC 裂解緩衝液裂解紅血球。使用 2%胎牛血清 PBS 洗滌之後，脾細胞係使用近紅外活死細胞染色劑(Invitrogen)染色 20 分鐘，隨後使用 BioLegend 固定緩衝液固定 20 分鐘。全血細胞及脾細胞兩者隨後係使用 BioLegend FOXP3 透化緩衝液透化，使用人血清封阻，使用人 CD8a FITC (BL)、人 CD25 PE (BD)、人 FOXP3 AF647 (BD) CD4 PerCP Cy5.5 (BD)、人 Siglec-8 PE Cy7 (BL)、人 CD3 BV421 (BL)、人 CD45 BV605 (BL)、人 CD56 BV785 (BL)及鼠 CD45 (BV711)的抗體染色 30 分鐘，並於具有載板器之 Attune NXT 擷取。

**【0911】** 與媒介對照物相比，IL-2M SEQ ID NO：54 及 SEQ ID NO：56 係選擇性地誘導小鼠脾臟及全血中之 Treg ( $p < 0.0005$ ，藉由使用鄧恩多重比較檢驗之變異數分析(ANOVA with Dunn's Multiple Comparison Test))。其它 IL-2M 亦增加 Treg 之頻次，但此等改變與媒介物群組相比係

統計學不顯著。投藥 SEQ ID NO:54 及 SEQ ID NO:56 之小鼠之 CD56pos NK 細胞、CD3pos T 細胞、CD8pos 細胞毒 T 淋巴細胞、CD4pos 協助者 T 細胞或 CD25lo/FOXP3neg T 效應子的頻次無顯著改變。此等結果表明，IL-2 突變蛋白質係增加調節性 T 細胞之頻次。

### **實施例 23：雙特異性 mMAdCAM 繫結之 IL-2M 分子的生成**

**【0912】** 使用抗體產生雙特異性 MAdCAM-IL-2 突變蛋白，該抗體係 MECA89 之重鏈或輕鏈。此係使用以等莫耳比率共轉染之兩種編碼重鏈及輕鏈兩者的質體產生。第一質體係編碼 MECA-89 之輕鏈，而第二質體係編碼 C 端融合至包含 L118I 突變之人 IL-2M 之 MECA-89 的全長度 IgG1 重鏈。3 至 5 天之後，係收穫表現該雙特異性分子之細胞培養上清液，並且藉由離心予以澄清化，透過 0.22  $\mu\text{m}$  過濾裝置過濾。該雙特異性分子係捕獲於 proA 樹脂。該樹脂係以 PBS pH 7.4 洗滌，並使用 0.25% 乙酸 pH 3.5 洗脫所捕獲之蛋白質，使用十分之一體積的 1M Tris pH 8.0 中和。該蛋白質係經緩衝交換至 30mM HEPES 150mM NaCl pH 7，並藉由粒徑排阻層析術於 AdvanceBio SEC 管柱分析。對 1  $\mu\text{g}$  經純化之材料的分析係藉由還原性及非還原性 SDS-PAGE 於 Bis-Tris 4-12% 凝膠執行。

**【0913】** 如藉由粒徑排阻層析術以及還原性/非還原性 SDS-PAGE 所顯示，該雙特異性分子係以超過 17 mg/L 表現，並且純化之後的單分散性係大於 95%。此等結果表明，能夠產生具有位於 C 端之免疫調節子的雙功能雙特異性分子。

### **實施例 24：MAdCAM 抗體之生成**

【0914】 針對重組人、小鼠及食蟹獼猴 MAdCAM 蛋白質，透過重複選擇輪篩選人抗體 scFv 噬菌體庫，以富集識別全部三種前述 MAdCAM 種同源物之抗體純株。該等 scFv 純株係構造為 nt-VH-鏈結基-VL-ct 型式並且係經由 pIII 外殼蛋白融合至 M13 噬菌體表面。選擇之後，係藉由 ELISA 篩查結合至表現於 CHO 細胞之細胞表面之人、小鼠及食蟹獼猴 MAdCAM 的純株性 scFv。使用標準分子生物學技術或基因合成，將所發現之與全部三種細胞表面表現之 MAdCAM 種同源物交叉反應的純株轉換為人 IgG1 型式，藉此每一分子係由總計四個肽鏈(2 條重鏈及 2 條輕鏈)構成。兩條輕鏈係彼此相同，並且兩條重鏈係彼此相同。兩條相同之重鏈(1 及 2)係均二聚化，並且兩條相同之輕鏈(3 及 4)係與每一重鏈配對以形成完整之人 IgG1。該 Fc 域係含有 L234A、L235A 及 G237A 突變以消除 FcγR 相互作用。型式可例示如下：

鏈 1：nt-VH1-CH1-CH2-CH3-ct

鏈 2：nt-VH1-CH1-CH2-CH3-ct

鏈 3：nt-VK1-CK-ct

鏈 4：nt-VK1-CK-ct

此外，亦使用標準分子生物學技術(諸如 Gibson 選殖過程)或基因合成將 MAdCAM scFv 轉化為雙特異性型式，藉此，IL-2M 係位於 MAdCAM 抗體之 IgG 重鏈的 C 端，如下所述：

鏈 1：nt-VH1-CH1-CH2-CH3-ct-鏈結基-IL-2M

鏈 2：nt-VH1-CH1-CH2-CH3-ct-鏈結基-IL-2M

鏈 3：nt-VK1-CK-ct

鏈 4：nt-VK1-CK-ct

ELISA 係用以分析抗-MAdCAM scFv 與經捕獲或板結合之人、食蟹獼猴及鼠 MAdCAM 的結合。生物素化之人及食蟹獼猴 MAdCAM 係捕獲於伴刀豆球蛋白塗覆之板，而小鼠 MAdCAM-Fc 直接塗覆於免疫吸附板。於封阻步驟之後，洗滌該板，並將細胞周質粗裂解液中之 scFv 施加至該板表面。適應抗-V5 HRP 綴合物偵檢 scFv 結合。該檢定係使用 TMB 受質進行並使用酸終止。量測於 450 nm 之吸收。於該 ELISA 之每一步驟之間，係應用適宜之洗滌步驟。評估人與食蟹獼猴之比較以及人與小鼠之比較。亦使用表面電漿子共振技術分析該等 scFv。經由該 V5 標籤被捕獲在生物感測器表面之後，可溶之單體性人 MAdCAM 係經滴定，量測結合及解離兩者，並擬合至允許推導結合及解離速率的 1：1 結合模型。

【0915】量測結果指示，所測試之純株大多數係具有人與食蟹獼猴 MAdCAM 結合交叉反應性，而少部分係具有額外的與小鼠 MAdCAM 交叉反應性。生物感測器實驗表明，該等純株係顯現一定範圍內之對人 MAdCAM 的結合及解離速率， $k_a$  值係  $10^3$  1/Ms 至  $10^7$  1/Ms 之範圍，並且  $k_d$  值係  $10^{-1}$  至  $10^{-4}$  1/s 之範圍。某些純株係具有小於  $2 \times 10^2$  1/s 之解離速率。因此，MAdCAM 抗體係經生成並且可用於雙特異性型式中。

#### 實施例 25：實施例 19 之雙特異性人 MAdCAM 繫結之 IL-2M 的生成

【0916】兩種質體係各自以等莫耳比率共轉染。於每一情況下，第一質體係編碼人 MAdCAM 之輕鏈，並且第二質體係編碼 C 端融合至包含 L118I 突變之人 IL-2M 的人 MAdCAM 之全長度 IgG1 重鏈，如本文所提供之 MAdCAM-IL-2 突變蛋白質雙特異性化合物表中所例示者。3 至 5 天

之後，係收穫表現人 MAdCAM-IL-2M 雙特異性分子之細胞培養上清液，並且藉由離心予以澄清化，透過 0.22  $\mu\text{m}$  過濾裝置過濾。人 MAdCAM-IL-2M 雙特異性分子係捕獲於 proA 樹脂。該樹脂係以 PBS pH 7.4 洗滌，並使用 0.25% 乙酸 pH 3.5 洗脫所捕獲之蛋白質，使用十分之一體積的 1M Tris pH 8.0 中和。該等蛋白質係經緩衝交換至 30mM HEPES 150mM NaCl pH 7，並藉由粒徑排阻層析術於 AdvanceBio SEC 管柱分析。對 1  $\mu\text{g}$  經純化之材料的分析係藉由還原性及非還原性 SDS-PAGE 於 Bis-Tris 4-12% 凝膠上執行。如藉由粒徑排阻層析術以及還原性/非還原性 SDS-PAGE 所顯示，人 MAdCAM-IL-2M 雙特異性分子係以超過 10 mg/L 表現，並且純化之後的單分散性係大於 95%。因此，此等結果表明，可產生具有位於 C 端之免疫調節子之完全的人雙功能雙特異性分子。

#### **實施例 26：藉由 IL-2 突變蛋白質誘導之訊號傳導的耐久性**

**【0917】** 使用 FICOLL-PAQUE Premium 及 Sepmate 管，從新鮮分離之肝素化人類全血製備外周血單核細胞(PBMC)。於存在 IL-2M 之情況下，將 PBMC 於 10% 胎牛血清 RPMI 培養基中培養 60 分鐘。細胞隨後經洗滌 3 次，並另外溫育 3 小時。細胞隨後使用 BD Cytotfix 固定 10 分鐘。之後，經固定之細胞係先後使用 BD Perm III 及 BioLegend FOXP3 透化緩衝液透化。使用人血清封阻 10 分鐘之後，細胞係使用磷酸化 STAT5 FITC、CD25 PE、FOXP3 AF647 及 CD4 PerCP Cy5.5 的抗體染色 30 分鐘，隨後於具有讀板器之 Attune NXT 擷取。與對照物相比，實施例 19 之全部四種 IL-2 突變蛋白質皆誘導 Treg 而非 Teff 之耐久的訊號傳導。SEQ ID NO：56 之 IL-2 突變蛋白質係優於 SEQ ID NO：55、SEQ ID NO：54 或 SEQ

ID NO : 53 之 IL-2 突變蛋白質。此等結果表明，IL-2 可誘導 Treg 中之耐久且選擇性之訊號傳導，這應導致更大程度之體內 Treg 擴張並且允許使用功能更低頻次之投藥以達成 Treg 擴張。

**實施例 27：表明當於溶液中或當繫結時雙特異性人 MAdCAM 繫結之 IL-2 突變蛋白質之活性及選擇性的體外 P-STAT5 檢定**

【0918】 重組人 MAdCAM 係於 96 孔高結合板(Corning)之孔塗覆過夜。使用 PBS 洗滌 2 次之後，使用 10% FBS RPMI 介質將該板封阻 1 小時。MAdCAM 繫結之 IL-2M 突變蛋白質雙特異性分子或未繫結之 IL-2M 對照物係經捕獲 1 小時。使用 PBS 洗滌 2 次之後，新鮮單離之人 PBMC 係使用所捕獲之 IL-2MM 刺激 60 分鐘，或使用溶液中之 IL-2MM 刺激作為對照。細胞隨後使用 BD Cytfix 固定 10 分鐘，依序使用 BD Perm III 及 BioLegend FOXP3 透化緩衝液透化，使用人血清封阻，使用磷酸化 STAT5 FITC (CST)、CD25 PE、FOXP3 AF647 及 CD4 PerCP Cy5.5 (BD)的抗體染色 30 分鐘，並於具有讀板器之 Attune NXT 擷取。

【0919】 結果：於溶液中，繫結至人 MAdCAM 之 IL-2M 雙特異性分子以及對照物係具有可比較之活性以及相對於 Teff 之 Treg 選擇性。使用 MAdCAM 塗覆之板係能夠捕獲雙特異性分子，並且所捕獲/固定化至雙特異性分子仍能夠相對於 Teff 而選擇性地活化 Treg。這一實施例表明，當處於溶液中時或當被捕獲/固定化時，靶向人 MAdCAM 之 IL-2MM 雙特異性分子可保留生物學活性。

**實施例 28：IL-2 突變蛋白質誘導人 Treg 中之 pSTAT5。**



**【0920】** 從來自六位健康供體之肝素化全血純化的 PBMC 係於 37°C 使用 IL-2 突變蛋白質之連續稀釋物處理 30 分鐘，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：59 之序列，其中 X<sub>3</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，或係包含 SEQ ID NO：59 之序列，其中 X<sub>4</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L。細胞係經固化、洗滌、透化及洗滌。細胞係使用抗體染色，該等抗體係偵檢表面標記物及細胞內/細胞核標記物兩者(pSTAT5 及 FOXP3)。資料係於 Attune NxT 流式細胞儀收集。Treg 係分選為單核、單態、CD3pos、CD4pos、CD25hi、FoxP3pos。量測所分選之表現經磷酸化之 STAT5 的 Treg 之百分比。最佳擬合曲線係擬合至 pSTAT5 之劑量應答，並測定 EC50 值。測定全部 6 位供體的 SEQ ID NO：59 (其中 X<sub>3</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L) 之 IL-2 的平均 EC50 值(37.26 ± 7.30；n=16)以及 SEQ ID NO：59 (其中 X<sub>4</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L) 之 IL-2 的平均 EC50 值(23.11 ± 5.35；n=15)。資料表明，該等 IL-2 突變蛋白質可誘導人 Treg 中之 pSTAT5。包含 SEQ ID NO：59 (其中 X<sub>4</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L) 之序列的 IL-2 比包含 SEQ ID NO：39 之 IL-2 更有效，但兩者對於多種細胞群體皆係活性者。

**實施例 29：IL-2 突變蛋白質係於體外誘導猴 PBMC 中之 pSTAT5。**

**【0921】** 從來自三隻健康猴之肝素化全血純化的 PBMC 係於 37°C 使用 IL-2 突變蛋白質之連續稀釋物處理 60 分鐘，該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：59 之序列，其中 X<sub>3</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L，或係包含 SEQ ID NO：59 之序列，其中 X<sub>4</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L。於該 IL-2 突變蛋白質處理之最終 30 分鐘，加入螢光團綴合之抗-CD25 及抗-CD4。細胞係經固化、洗滌、透化及洗滌。細胞係使用剩餘抗體染色，該等抗體

係偵檢表面標記物及細胞內/細胞核標記物兩者(pSTAT5 及 FOXP3)。資料係於 Attune NxT 流式細胞儀收集。Treg 係分選為單核、單態、CD4pos、CD25hi、FoxP3pos。量測所分選之表現經磷酸化之 STAT5 的 Treg 之百分比。發現，IL-2 突變蛋白質係誘導猴體內之 pSTAT5。

**實施例 30：IL-2 突變蛋白質係於活體內誘導擴張 Treg 細胞並且誘導 Treg 增殖。**

【0922】於投藥 SEQ ID NO：59 (其中 X<sub>3</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L)或 SEQ ID NO：59 (其中 X<sub>4</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L)之序列的 IL-2 突變蛋白質之前(每隻食蟹獼猴 2 個時間點，5 隻食蟹獼猴)以及投藥 SEQ ID NO：59 (其中 X<sub>3</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>4</sub> 係 L)之 IL-2 突變蛋白質或 SEQ ID NO：59(其中 X<sub>4</sub> 係 I 並且 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 係 L)之序列的 IL-2 突變蛋白質之後(每隻食蟹獼猴 5 個時間點，3 隻食蟹獼猴)，將來自猴(食蟹獼猴)的靜脈全血收集於 K2EDTA 管中。樣本係分為兩組，並且分別對兩個 FACS 組染色。一者係「Treg 組」，一者係通用免疫表型分型組。RBC 係經裂解，並且於固定及透化之後對細胞進行表面及細胞內標記物染色。對於 FAC 分析，係藉由 ADVIA 測定總細胞數/ $\mu$ l。隨後，使用該總數/ $\mu$ l 及總數之百分比計算給定亞群之細胞數/ $\mu$ l。對於每一隻猴，將兩種投藥前之血流的給定細胞類型平均數/ $\mu$ l 取平均，並用以正常化投藥後之血流，使得「與投藥前相比之倍變」得以測定。為了分析血清細胞因子及趨化因子，來自 K2EDTA 全血之血漿係經冷凍直至研究結束。藉由多重 MSD 檢定使用標準對照物之連續稀釋物將趨化因子及細胞因子之量定量。MCP-1 及 IP-10 之平均及範圍係於投藥前之血流中測定。觀察到兩種突變蛋白質於猴體皆擴張 Treg

並且誘導 Treg 增殖。此等結果表明，該等 IL-2 突變蛋白質係於類似於人之動物模型體內發揮功能。亦發現，無一分子顯著地擴張猴(非人靈長動物)體內之 Tconv 細胞、CD4 細胞(T 天然)或 CD8 細胞(細胞毒 T)、NK 細胞。亦發現，無一細胞顯著地誘導血清趨化因子。這一資料表明，該等 IL-2 突變蛋白質可擴張 Treg 細胞並且誘導 Treg 細胞增殖而無非所欲之其它途徑的擴張或活化。因此，該等 IL-2 突變蛋白質係令人驚奇地有潛力、有效並且具有對於 Treg 擴張及增殖的選擇性。

**【0923】** 總而言之，本文所提供之態樣及實施例表明，可靶向某些組織之 IL-2 突變蛋白質可如所希望者發揮功能並且係用以治療本文所揭示之疾病及病症。此外，本文所提供之實施例表明下述令人驚奇且出乎意料的結果，包含 MAdCAM 抗體及 IL-2 突變蛋白質之雙特異性分子可發揮功能以相對於 Teff 而選擇性地且強力地活化 Treg，這表明該等分子可用以治療或減輕本文所揭示之病症。該等實施例亦表明，但 IL-2 突變蛋白質單獨使用(或鏈結至 Fc 蛋白質)時，其可相對於 Teff 而選擇性地且強力地活化 Treg，如本文所提供者。

### **實施例 31：抗體係結合至 MAdCAM。**

**【0924】** 測試本文所提供之某些抗體的結合至 MAdCAM 之能力。下表係提供對於各種靶標之結合訊息及其它活性。該等抗體，無論 scFv 或 IgG 型式，係經測試它們結合表現 MAdCAM 之人細胞或小鼠細胞的能力以及結合至食蟹獼猴 MAdCAM 蛋白質的能力。結果係呈遞為表示無顯著結合之「-」或以不同水準結合(例如，「+」、「++」及「+++」)。

來自表 1 之 MAdCAM 抗體的活性
----------------------

如 MAdCA MAb表 6中之純 株ID	MAdCAM細胞結合			MAdCAM結合 ELISA	MAdCAM Octet 結合			基於細胞之 整合素封阻		ELISA 整合素封阻	
	人	鼠	猴		人	猴	鼠	人	鼠	人	鼠
1.	+++	++	NT	+++	+++	0.16	-	NT	-	+	
2.	++	+++	NT	+	+++	+++	+	-	NT	-	
3.	++	+++	++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
4.	+++	+++	NT	+	+++	+++	+	-	+	+	
5.	+++	+++	NT	++	+++	+++	-	NT	-	+	
6.	+++	-	NT	+++	+++	NB	+	NT	+	NT	
7.	++	+++	NT	+	+++	+++	+	NT	NT	+	
8.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
9.	+++	+++	NT	+++	+++	+++	-	NT	-	+	
10.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
11.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
12.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
13.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
14.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
15.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT	
16.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
17.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
18.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
19.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	+	NT	
20.	+++	-	NT	+++	+++	-	+	NT	-	NT	
21.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
22.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
23.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	-	NT	
24.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
25.	+	-	+++	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	
26.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
27.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
28.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
29.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	
30.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	

31.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
32.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
33.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
34.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
35.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
36.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
37.	+++	-	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
38.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
39.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
40.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
41.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
42.	+++	-	++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
43.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
44.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
45.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
46.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
47.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
48.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
49.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
50.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
51.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
52.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
53.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
54.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
55.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
56.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
57.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
58.	+++	-	+++	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
59.	+++	+++	NT	+++	+++	+++	+	+	+	-
60.	+++	++	NT	+++	+++	NT	-	NT	-	+
61.	++	+++	NT	+++	+++	NT	+	-	-	+
62.	+++	+++	NT	++	+++	NT	-	NT	-	+
63.	++	+++	NT	+	+	+++	+	+	+	+
64.	+	+++	NT	++	+	NT	+	-	+	+

65.	++	+++	NT	+	+++	NT	+	-	+	+
66.	+++	+++	NT	++	+	NT	-	-	+	+

來自表2之 MADCAM 抗體的活性										
如 MADCAM Ab 表 7 中 之純株 ID	MAdCAM 細胞結合		MAdCA M 結合 ELISA	MAdCAM Octet 結合			基於細胞之 整合素封阻		ELISA 整合素封阻	
	人	鼠	猴	人	猴	鼠	人	鼠	人	鼠
1.	+++	+++	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
2.	++	+++	++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
3.	++	+++	++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
4.	+++	+++	NT	++	++	+++	-	-	-	NT
5.	+++	+++	NT	++	++	+++	-	NT	-	NT
6.	+++	-	+++	+++	+++	-	+	+	+	+
7.	++	+++	NT	-	-	+++	NT	NT	-	NT
8.	++	+++	NT	-	+++	+++	NT	NT	-	NT
9.	+++	-	NT	NT	NT	NT	-	NT	-	-
10.	+++	++	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
11.	+++	+++	NT	+++	+++	+++	-	NT	+	
12.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	+	+
13.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
14.	+	-	NT	-	-	-	+	NT	-	+
15.	+++	-	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
16.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	+
17.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	+	
18.	+++	-	NT	NT	NT	NT	-	NT	+	+
19.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	NT	NT
21.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22.	+++	-	NT	+++	++	-	-	NT	+	+
23.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	+	+
24.	++	-	NT	-	-	-	+	NT	+	+
25.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
26.	++	-	NT	-	NT	NT	+	NT	+	+
27.	++	-	NT	-	NT	NT	-	NT		
28.	+	-	NT	-	-	-	+	NT	+	+
29.	+	-	NT	-	-	-	+	NT	+	+
30.	+++	+	NT	+++	+++	-	-	NT	NT	NT

31.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
32.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	+
33.	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
34.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	-	+
35.	+	-	NT	-	NT	NT	-	NT	-	+
36.	+++	+	NT	+++	++	NT	-	NT	NT	NT
37.	++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	+
38.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	+
39.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
40.	++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	+	-
41.	++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	-
42.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	+	-
43.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	-	-
44.	++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	+	-
45.	+++	-	NT	++	+++	NT	-	NT	+	+
46.	+++	-	+++	+++	不能判定	-	-	NT	+	-
47.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	-	-
48.	+++	-	++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
49.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
50.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
51.	++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
52.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
53.	+	-	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
54.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
55.	+++	-	NT	++	+++	NT	-	NT	NT	NT
56.	+++	-	++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
57.	+++	-	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
58.	+++	-	NT	+++	+++	NT	-	NT	NT	NT
59.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
60.	+++	++	NT	+++	+++	-	-	NT	NT	NT
61.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
62.	+++	-	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
63.	+++	-	NT	+++	+++	NT	-	NT	NT	NT
64.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT



65.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	NT	NT
66.	+++	-	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
67.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
68.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
69.	+++	-	+++	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
70.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
71.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
72.	+++	-	+	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
73.	+++	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
74.	+++	-	NT	+++	+++	-	-	NT	NT	NT
75.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	NT	NT
76.	+++	+++	NT	+++	+++	NT	-		NT	NT
77.	+++	++	NT	-	NT	NT	-	-	NT	NT
78.	+++	+++	NT	+++	+++	NT	-		NT	NT
79.	+++	+++	NT	+	+	+++	+	-	NT	NT
80.	++	-	NT	-	NT	NT	+	+	NT	NT
81.	++	+++	NT	-	NT	NT	-	-	NT	NT
82.	+++	+++	NT	++	+++	NT	-	-	NT	NT
83.	+++	++	NT	++	+++	NT	-	NT	NT	NT
84.	+++	++	NT	+++	+++	NT	-	NT	NT	NT

**實施例 32：於皮下投藥之後，包含 MAdCAM 抗體及 IL-2 突變蛋白質之雙特異性分子係特異性地定位化至小鼠之腸內的高內皮小靜脈 (HEV)。**

**【0925】** 小鼠係經皮下投藥未繫結之 IL-2M 或 MAdCAM 繫結之 IL-2M。腸組織係於 4 天後收穫，並且進行人 IgG1 染色(以偵檢未繫結之分子或繫結之分子兩者的測試製品 Ig 骨幹)或 MECA367 染色(以偵檢表現 MAdCAM 之 HEV)。發現，僅該 MAdCAM 繫結之 IL-2M 分子特異性地

定位化至 HEV，而未繫結之 IL-2M 不顯示可偵檢或顯著之相同組織處的定位化。

**實施例 33：雙特異性 MadCAM-IL2M 不封阻 MAdCAM： $\alpha$ 4/ $\beta$ 7 相互作用並因此不影響細胞遷移。**

【0926】 MAdCAM 繫結之 IL-2M 分子係經測試以確定其是否封阻  $\alpha$ 4/ $\beta$ 7 整合素結合至 MAdCAM。該檢定表明並不封阻。亦發現該雙特異性分子因此並不具有對於細胞遷移之影響。該結合活性係藉由 ELISA 或細胞相互作用檢定實施。

**實施例 34：繫結至 MAdCAM 抗體之 IL-2M 係功能性者。**

【0927】 使用人或小鼠 MAdCAM 轉染 CHO 細胞以生成表現 MAdCAM 之 CHO 細胞，隨後令其於板生長。加入測試製品，令其結合，隨後洗去未附接之測試製品。加入人 PBMC，於 30 分鐘後藉由 FACS 評估 STAT5 Treg 之磷酸化，pSTAT5+ 表示被 IL-2M 活化，但 Tconv 細胞保持未被活化，儘管細胞表面之雙特異性分子之推定局部濃度高。

**實施例 35：MAdCAM 繫結之 IL2M 係減少人源化小鼠之由 TNBS 誘導之結腸炎造成的體重減輕，與低劑量 IL-2 類似。**

【0928】 小鼠係於 D-7 使用 TNBS 致敏，於 D0 使用 TNBS 激發。從 D-7 至 D3，小鼠係每天投藥低劑量之 IL-2 (陽性媒介對照物)或媒介物(陰性媒介對照物)。於 D-7 及 D0，係投藥 MAdCAM 繫結之 IL2M 至小鼠。觀察到由 MAdCAM 繫結之 IL2M 導致的對體重減輕之減少係類似於由 LD IL-2 導致的對體重減輕之減少。因此，此等結果表明，經繫結之途徑係功能性者，即便其係特異性地定位化至 HEV，如先前實施例中所示。

【0929】 實施例 22 至 24 中揭示之 MAdCAM 繫結之 IL2M 的型式為，其中 MAdCAM 組分係 IgG，其係具有融合於該重鏈之 C 端的 IL-2 突變蛋白質部分。惟，如本文所揭示，該 IL-2 突變蛋白質係具有位於其 N 端之 Fc 部位，諸如 SEQ ID NO：56。該雙特異性分子係多鏈多肽，其可表示為下列型式：重鏈：NT-[VH\_MAdCAM]-[CH1-CH2-CH3]-[鏈結基\_B]-[IL-2\_突變蛋白質]-CT，其中

NT=N 端

[VH\_MAdCAM]=本文中提供之任意 VH 域或包含如表 6 或表 7 中揭示之 CDR1、CDR2 或 CDR3 的 VH 域；

[CH1-CH2-CH3] =人 IgG1 之第 1 恆定重域(CH1)、第 2 恆定重域(CH2)、及第 3 恆定重域(CH3)，其可具有下列之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
 (SEQ ID NO：44)；

[鏈結基\_B] = GGGGS (SEQ ID NO：23)，其亦可係  
 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：30)；

[IL-2\_Mutein] = 本文中提供之任何 IL2 突變蛋白質，包括但不限於 SEQ ID NO : 56 ; 以及

CT= C 端。

【0930】 該分子亦可具有以下之輕鏈型式：

輕鏈：NT-[VK\_MAdCAM]-[CK]-CT，其中

NT=N 端；

[VK\_MAdCAM]= 如表 6 或表 7 中例示者；

[CK]= 人類恆定  $\kappa$  域，其可具有以下序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL  
QSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGL  
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO : 45) ; 以及

CT= C 端。

**實施例 36：測試多種 MAdCAM 抗體的結合至不同種 MAdCAM 之能力。**

【0931】 該等抗體係含有表 1 之抗體 6、抗體 59、抗體 63 的 CDR。儘管抗體係以如表 6 中所例示之 scFV 型式測試，但該 MAdCAM 抗體亦可如表 7 中所示為傳統之 VH/VL 型式。發現，該等抗體能夠結合至人及食蟹獼猴 MAdCAM，並且除了抗體純株 6 之外，它們皆亦可結合至小鼠 MAdCAM。該抗體可結合 MAdCAM，且  $K_D$  為奈莫耳至微莫耳之範圍。

**實施例 37：抗體之表位映射**

【0932】 將人或鼠 MAdCAM-avitag/聚組胺酸標籤以 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  於 penta-his 生物感測器固定化 180 秒。基線步驟係於檢定緩衝液(於 1x PBS

中之 1% BSA 及 0.05% Tween-20)中建立，建立時間為 120 秒。締合之第一步驟係於具有 40 nM 分子之孔中實施，該等分子係包含表 1 之抗體 6、抗體 59、抗體 63 之抗體 CDR 以及來自 PF-00547659 (整合素封阻抗體；Pfizer; Pullen et al., Br J Pharmacol. 2009 May;157(2): 281-93)、MECA89(非整合素封阻劑)及 MECA367 (整合素封阻劑)之其它 MAdCAM 抗體。

【0933】觀察到對於人 MAdCAM 結合，表 1 之抗體 59 係與抗體 6 競爭。對於人 MAdCAM 結合，表 1 之抗體 63 不與表 1 之抗體 59 或抗體 6 競爭。抗體 63 與 Pfizer 基準抗體競爭，而其它抗體不與 Pfizer 基準抗體競爭。該等結果亦顯示，對於小鼠 MAdCAM 結合，抗體 59 不與抗體 63 競爭。抗體 63 與 MECA367 競爭但不與 MECA89 競爭。抗體 59 與 MECA89 競爭但不與 MECA367 競爭。這一資料例示，該等抗體係結合至不同表位。

**實施例 38：MAdCAM-IL2 突變蛋白質分子對於藉由人蛋白質陣列 (Retrogenix)結合至 MAdCAM 及 IL-2 係特異性者。**

【0934】5528 個編碼 ZsGreen1 以及全長度人血漿膜蛋白或細胞表面繫結之人分泌蛋白兩者的表現載體係一式兩份陣列於 16 個微陣列載玻片上。人 HEK293 細胞係用於反向轉染/表現。於細胞固定之後，將測試抗體加至每一載玻片。將包含抗體 59 及包含 L118I 突變之 IL-2 突變蛋白質的測試分子與包含抗體 63 及包含 L118I 突變之 IL-2 突變蛋白質的測試分子作為組合進行篩查。結合之偵檢係藉由使用如預篩查中所用者之相同螢光二次抗體實施。螢光圖像係使用 ImageQuant 軟體分析並定量(用於轉染)。「命中」之蛋白質係定義為完全一樣之點，其係顯示比背景水準升高

之訊號。此係藉由使用 ImageQuant 軟體之網格化圖像進行目視檢查而達成。依據該等完全一樣之點的強度，命中者係歸類為「強、中、弱或極弱」。發現，兩種分子皆特異性地僅與其兩個主要靶標相互作用，亦即，IL2RA (強度強)及 MADCAM1 之 2 個同功型(強度中/強)。未偵檢到其它顯著相互作用。此等結果表明，該等雙特異性分子係能夠結合至其各自對應之靶標。該分子從 N 端至 C 端之型式係 MAdCAM 抗體-IL-2 突變蛋白質，惟，亦發現反向之型式係活性者並且能夠結合至其各自對應之靶標。

#### **實施例 40：安定性。**

**【0935】** 某些雙特異性分子之安定性係於 4°C 及 37°C 測試。發現，包含抗體 59 或抗體 63 之雙特異性抗體及包含 L118I 突變之 IL-2 突變蛋白質於 4°C 係安定至少 28 天內。

**實施例 41：MAdCAM-IL2 突變蛋白質雙特異性分子係降低來自同種基因移植抗宿主疾病小鼠之肝組織內的 TNF- $\alpha$  水準。**

**【0936】** 於治療之前 35 天，向免疫受損之 NSG 小鼠移植人 PBMC。小鼠係使用 MAdCAM-IL-2 突變蛋白質雙特異性分子(0.03 mg/kg)治療一個禮拜並犧牲之。經結腸組織均質化，並藉由 ELISA 量測結腸裂解液中之 TNF- $\alpha$  濃度。數值係正常化至總蛋白質濃度，以補償組織等分大小的差異。媒介物及未繫結之 IL-2 突變蛋白質係分別具有  $0.982 \pm 0.271$  及  $0.912 \pm 0.199$  (pg/mg)  $\pm$  S.E.M) 的結腸裂解液中之 TNF- $\alpha$  水準，而該雙特異性分子 MAdCAM 抗體 59 及包含 L118I 突變之 IL-2 突變蛋白質係具有更低( $0.538 \pm 0.167$  (pg/mg)  $\pm$  S.E.M) 的 TNF- $\alpha$  水準。因此，該雙特異性且靶向表現 MAdCAM 之結腸的分子可以位點特異性模式減少 TNF- $\alpha$  之產

生。靶標組織中這一促炎性細胞因子水準的降低係意味著 MADCAM-IL2 突變蛋白質之治療性效果以及誘導免疫耐受性。

**實施例 42.MADCAM-IL2 突變蛋白質雙特異性分子係增加來自同種基因移植物抗宿主疾病小鼠之結腸組織內的 FOXP3 基因表現。**

**【0937】** 於治療之前 27 天，向免疫受損之 NSG 小鼠移植人 PBMC。小鼠係使用 MADCAM-IL-2 突變蛋白質雙特異性分子(與實施例 41 中相同) (0.1 mg/kg)治療一個禮拜並犧牲之。將肝組織均質化，並藉由 qRT-PCR 量測肝臟裂解液中之人 FOXP3 表現。基因表現係正常化至人 GAPDH 水準。媒介物之 FOXP3 水準測量值係  $1.32\pm 0.36$ ，而該 MAdCAM 抗體 59 及包含 L118I 突變之 IL-2 突變蛋白質係將 FOXP3 水準之測量值增加至  $2.21\pm 0.36$ 。資料係表示為均值  $\pm$  S.E.M.。靶標組織中 FOXP3 表現之增加係指示，業經存在調節性 T 細胞之增加。

**【0938】** 本文所提供之實施例表明，本文所提供之分子可用以特異性地局部化治療劑諸如 IL-2M 以及其它治療性分子諸如本文揭示之彼等，該等分子係具有特異性且具有治療性效果諸如減少 TNF- $\alpha$  以及增加 T 調節性細胞，其可例如透過 FOX3P 表現之增加而得以監控。

**【0939】** 本文引用之各及每一專利、專利申請及出版物的揭露內容係藉由引用而以其整體併入本文。儘管業經參照具體方面揭露多種態樣，但明顯可見，熟悉該技藝之其他人士將作出其它方面及此等態樣之變更而不悖離該等態樣之真實精神及範疇。所附申請專利範圍係旨在被解釋為包括全部此類方面及等效變更。

**【符號說明】**

無。



## 【序列表】

- <110> 美商潘迪恩治療公司 (Pandion Therapeutics, Inc.)  
 <120> 靶向 MAdCAM 之免疫耐受性 (MAdCAM TARGETED IMMUNOTOLERANCE)  
 <130> 145256.00805  
 <150> 62/850,172  
 <151> 2019-05-20  
 <160> 631  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 510  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 1

Met Glu Asp Thr Lys Glu Ser Asn Val Lys Thr Phe Cys Ser Lys Asn  
 1 5 10 15

Ile Leu Ala Ile Leu Gly Phe Ser Ser Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu  
 20 25 30

Leu Ala Val Gly Leu Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys  
 35 40 45

Tyr Gly Ile Val Leu Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Ser Leu Tyr Ile  
 50 55 60

Tyr Lys Trp Pro Ala Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln  
 65 70 75 80

Val Glu Glu Cys Arg Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Phe Val Gln  
 85 90 95

Lys Val Asn Glu Ile Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala  
 100 105 110

Arg Glu Val Ile Pro Arg Ser Gln His Gln Glu Thr Pro Val Tyr Leu  
 115 120 125

Gly Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu  
 130 135 140

Ala Asp Arg Val Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro  
 145 150 155 160

Phe Asp Phe Gln Gly Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala  
 165 170 175

Tyr Gly Trp Ile Thr Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Lys Phe Ser Gln Lys  
 180 185 190

Thr Arg Trp Phe Ser Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr  
 195 200 205

Phe Gly Ala Leu Asp Leu Gly Gly Ala Ser Thr Gln Val Thr Phe Val  
 210 215 220

Pro Gln Asn Gln Thr Ile Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg  
 225 230 235 240

Leu Tyr Gly Lys Asp Tyr Asn Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr  
 245 250 255

Gly Lys Asp Gln Ala Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val  
 260 265 270

Ala Ser Asn Glu Ile Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys  
 275 280 285

Lys Val Val Asn Val Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg  
 290 295 300

Phe Glu Met Thr Leu Pro Phe Gln Gln Phe Glu Ile Gln Gly Ile Gly  
 305 310 315 320

Asn Tyr Gln Gln Cys His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser  
 325 330 335

Tyr Cys Pro Tyr Ser Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro  
 340 345 350

Leu Gln Gly Asp Phe Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Lys  
 355 360 365

Phe Leu Asn Leu Thr Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu  
 370 375 380

Met Met Lys Lys Phe Cys Ala Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser  
 385 390 395 400

Tyr Ala Gly Val Lys Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly  
 405 410 415

Thr Tyr Ile Leu Ser Leu Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp  
 420 425 430

Ser Trp Glu His Ile His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala  
 435 440 445

Gly Trp Thr Leu Gly Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala  
 450 455 460

Glu Gln Pro Leu Ser Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Phe Leu  
 465 470 475 480

Met Val Leu Phe Ser Leu Val Leu Phe Thr Val Ala Ile Ile Gly Leu  
 485 490 495

Leu Ile Phe His Lys Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Asp Met Val  
 500 505 510

<210> 2  
 <211> 574  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 2

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu  
 20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser  
 35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu  
 50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu  
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr  
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala  
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile  
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile  
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro  
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr  
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val  
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys  
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu  
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
245 250 255

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

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Thr Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro  
 405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys  
 420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu  
 435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys  
 450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg  
 465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile  
 485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys  
 500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val  
 515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly  
 530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu  
 545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln  
 565 570

<210> 3  
 <211> 290  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 3

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu  
 1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr  
 20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu  
 35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile  
 50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser  
 65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn  
 85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr  
 100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val  
 115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val  
 130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr  
 145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser  
 165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn  
 180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr  
 195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu  
 210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His  
 225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr  
 245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys  
 260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu  
 275 280 285

Glu Thr  
 290

<210> 4  
 <211> 313  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 4

Met Val Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Phe Leu Leu Leu Ser Gly Ala  
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe  
 20 25 30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala  
35 40 45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser  
50 55 60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly  
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln  
85 90 95

Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser  
100 105 110

Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly  
115 120 125

Ser Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly  
130 135 140

Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala  
145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val  
165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu  
180 185 190

His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Asp Pro  
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr  
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr  
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu  
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val



260                                      265                                      270  
 Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu  
                     275                                      280                                      285  
 Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Lys Gln Ser Ser Leu Pro  
                     290                                      295                                      300  
 Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala  
 305                                      310  
  
 <210> 5  
 <211> 338  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
  
 <400> 5  
 Met Val Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Phe Leu Leu Leu Ser Gly Ala  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe  
                     20                                      25                                      30  
 Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala  
                     35                                      40                                      45  
 Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser  
                     50                                      55                                      60  
 Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln  
                     85                                      90                                      95  
 Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser  
                     100                                      105                                      110  
 Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly  
                     115                                      120                                      125  
 Ser Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly  
                     130                                      135                                      140

Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala  
145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val  
165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu  
180 185 190

His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Asp Pro  
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr  
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr  
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu  
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val  
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu  
275 280 285

Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Lys Gln Ser Ser Leu Pro  
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Ala  
305 310 315 320

Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala Ala Val Leu Trp Arg Lys Lys Ser  
325 330 335

Ser Asp

<210> 6  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 智人

&lt;400&gt; 6

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 369

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 7

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly 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 Ala 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

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 356

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 8

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu His Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val  
130 135 140

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
165 170 175

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
195 200 205

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn  
210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro  
225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
260 265 270

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

290		295		300
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr				
305		310		315 320
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val				
		325		330 335
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu				
		340		345 350
Ser Pro Gly Lys				
		355		
<210> 9				
<211> 359				
<212> PRT				
<213> 人工序列				
<220>				
<223> 合成序列				
<400> 9				
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His				
1		5		10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys				
		20		25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys				
		35		40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys				
		50		55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu				
65		70		75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu				
		85		90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala				
		100		105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 130 135 140

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 145 150 155 160

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 165 170 175

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 180 185 190

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 195 200 205

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 210 215 220

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 225 230 235 240

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 245 250 255

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
 260 265 270

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 275 280 285

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 290 295 300

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 305 310 315 320

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 325 330 335

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys



340

345

350

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
355

<210> 10  
<211> 364  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 10

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
130 135 140

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 165 170 175

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 180 185 190

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 195 200 205

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 210 215 220

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 225 230 235 240

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 245 250 255

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 260 265 270

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 275 280 285

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 290 295 300

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 305 310 315 320

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 325 330 335

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 340 345 350

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 355 360

<210> 11  
 <211> 369  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 11

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp  
130 135 140

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
165 170 175

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
180 185 190

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg  
 210 215 220

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 225 230 235 240

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 245 250 255

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 260 265 270

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 275 280 285

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 290 295 300

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 305 310 315 320

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 325 330 335

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 340 345 350

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 355 360 365

Gly

<210> 12  
 <211> 374  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 12

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 210 215 220

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Tyr His Thr Gln Lys Ser  
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
370

<210> 13  
<211> 379  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 13

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 145 150 155 160

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 165 170 175

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 180 185 190

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 195 200 205

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 210 215 220

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 245 250 255

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 260 265 270

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 275 280 285

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 290 295 300

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 305 310 315 320

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 325 330 335

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 340 345 350

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 355 360 365

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370 375

<210> 14  
 <211> 374  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 14

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu His Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80



Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
210 215 220

Ala Ser Thr Tyr Pro Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
370

<210> 15  
<211> 153  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 15

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 145 150

<210> 16  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 16

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Ile Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
 85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
 100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

145

150

<210> 17  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 17

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Ile Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
 85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
 100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 145 150

<210> 18  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 18

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
 85 90 95

Asn Phe His Ile Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
 100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 145 150

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 153

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 19

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

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

<210> 21  
 <211> 226  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 21

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly  
 225

<210> 22  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 22

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 23  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 23

Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5

<210> 24  
 <211> 399  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 24

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15



Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Ile Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
 85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
 100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr  
 165 170 175

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser  
 180 185 190

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 195 200 205

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 210 215 220

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 225 230 235 240

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 245 250 255

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 260 265 270

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 275 280 285

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 290 295 300

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 305 310 315 320

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 325 330 335

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 340 345 350

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 355 360 365

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 385 390 395

<210> 25  
 <211> 399  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 25

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Ile Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
 85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
 100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr  
 165 170 175

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser  
 180 185 190

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 195 200 205

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 210 215 220

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 225 230 235 240

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 245 250 255

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 260 265 270

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 275 280 285

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 290 295 300

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 305 310 315 320

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 325 330 335

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 340 345 350

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 355 360 365

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 385 390 395

<210> 26  
 <211> 399  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 26

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
 85 90 95

Asn Phe His Ile Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
 100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr  
 165 170 175

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser  
 180 185 190

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 195 200 205

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 210 215 220

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 225 230 235 240

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 245 250 255

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 260 265 270

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 275 280 285

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 290 295 300

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 305 310 315 320

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 325 330 335

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 340 345 350

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 355 360 365

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 385 390 395

<210> 27  
 <211> 399  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 27

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 35 40 45

Ser Asn His Lys Asn Pro Arg Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 50 55 60

Tyr Met Pro Glu Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys  
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile  
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Ile Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr  
165 170 175

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser  
180 185 190

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
195 200 205

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
210 215 220

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
225 230 235 240

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
245 250 255

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
260 265 270

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
275 280 285

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
290 295 300

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
305 310 315 320

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
325 330 335

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
340 345 350

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
355 360 365

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
385 390 395

<210> 28  
<211> 226  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 28

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly  
225

<210> 29  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 29

Gly Gly Gly Gly Ala  
1 5

<210> 30

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

<210> 31  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 31

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
 130

<210> 32  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 32

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
 130

<210> 33  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 33

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 34  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 34

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 35  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 35

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 36  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 36

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 37  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 37

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 38  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

&lt;400&gt; 38

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Ile Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 133

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 39

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30



Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Ile Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
 130

<210> 40  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 40

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Ile  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 41  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 41

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Ile Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 42  
<211> 585  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 42

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
 180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
 195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415  
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430  
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445  
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460  
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485 490 495  
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500 505 510  
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515 520 525  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530 535 540  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545 550 555 560  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565 570 575  
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu  
 580 585

<210> 43  
 <211> 226  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成序列  
 <400> 43

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

225

<210> 44  
 <211> 329  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 44

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
325

<210> 45  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 45

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
20 25 30



Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 46  
<211> 374  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 46

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 145 150 155 160

Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 260 265 270

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370

<210> 47  
 <211> 374  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 47

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 145 150 155 160

Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 260 265 270

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
370

<210> 48  
<211> 374  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 48

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
145 150 155 160

Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 260 265 270

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370

<210> 49  
 <211> 374  
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 49

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
145 150 155 160

Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 260 265 270

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370

<210> 50  
 <211> 374  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 50

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His





Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 260 265 270

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370

<210> 51  
 <211> 374  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 51

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
370

<210> 52  
<211> 374  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 52

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370

<210> 53  
 <211> 379  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 53

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Ile Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 340 345 350

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 355 360 365

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370 375

<210> 54  
 <211> 379  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 54

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Ile Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly



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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370 375

<210> 55  
 <211> 379  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 55

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Ile  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 145 150 155 160

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

					165					170						175
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
			180					185					190			
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
		195					200					205				
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
	210					215					220					
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
225					230					235					240	
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
				245					250					255		
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
			260					265					270			
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
		275					280					285				
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
	290					295					300					
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
305					310					315					320	
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
				325					330					335		
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
			340					345					350			
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
		355					360					365				
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly						
	370					375										

<210> 56  
 <211> 379

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 56

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Ile Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 145 150 155 160

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 165 170 175

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 180 185 190

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

	195		200		205												
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro		
	210					215					220						
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr		
	225				230					235					240		
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val		
				245					250					255			
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala		
			260					265						270			
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg		
		275					280					285					
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly		
	290					295					300						
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro		
	305				310					315					320		
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser		
				325					330					335			
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln		
			340					345					350				
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His		
		355					360					365					
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
	370					375											

<210> 57  
 <211> 379  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成序列  
  
 <400> 57

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
145 150 155 160

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe  
165 170 175

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
180 185 190

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
195 200 205

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
210 215 220

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

225	230	235	240												
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
				245					250					255	
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
			260					265					270		
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
		275					280					285			
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
	290					295					300				
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
305					310					315					320
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
				325					330					335	
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
			340					345					350		
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
		355					360					365			
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly					
	370					375									

<210> 58  
 <211> 364  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 58

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu  
 245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr



	260		265		270
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln					
	275		280		285
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala					
	290		295		300
Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile					
	305		310		315
Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys					
		325		330	335
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp					
		340		345	350
Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr					
	355		360		

<210> 59  
 <211> 379  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (53)..(53)  
 <223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (56)..(56)  
 <223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (80)..(80)  
 <223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (118)..(118)  
 <223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<400> 59

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Xaa Lys His Xaa Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Xaa  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Xaa Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
145 150 155 160

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe  
165 170 175

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
180 185 190

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
195 200 205

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
210 215 220

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 245 250 255

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 260 265 270

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 275 280 285

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 290 295 300

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 305 310 315 320

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 325 330 335

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 340 345 350

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 355 360 365

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 370 375

<210> 60  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (53)..(53)  
 <223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (56)..(56)

<223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<220>

<221> misc\_feature

<222> (80)..(80)

<223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<220>

<221> misc\_feature

<222> (118)..(118)

<223> Xaa 為任何天然的胺基酸

<400> 60

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Xaa Lys His Xaa Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Xaa  
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Xaa Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile  
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr  
130

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 61

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His  
1 5

<210> 62

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 62

Ala Val Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 63

Cys Thr Thr Ser Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
1 5 10 15

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 64

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Ser Leu Asn  
1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 65

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 66

Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 67

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 67

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Val Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Thr Ser Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
 145 150 155 160

Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Ser Leu Asn Trp Tyr  
 165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
 180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
 210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly  
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 68  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 68

Tyr Pro Phe Ile Gly Tyr Tyr Leu His  
 1 5

<210> 69  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 69

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala  
1 5 10

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 70

Cys Ala Arg Glu Gly Arg Leu Ser Tyr Gly Met Asp Ala Trp  
1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 71

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 72

Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
1 5

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列



&lt;400&gt; 73

Cys Gln Gln Thr Trp Gly Pro Pro Phe Thr Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 246

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 74

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ile Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Leu Ser Tyr Gly Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln  
 165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr  
 180 185 190

Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr  
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp Gly Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly  
 225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 245

<210> 75  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 75

Tyr Pro Phe Ile Gly Gln Tyr Leu His  
 1 5

<210> 76  
 <211> 246  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ile Gly Gln  
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

	35		40		45														
Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe				
	50					55					60								
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr				
65					70					75					80				
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Glu	Gly	Arg	Leu	Ser	Tyr	Gly	Met	Asp	Ala	Trp	Gly	Gln	Gly				
			100					105					110						
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly				
		115					120					125							
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr				
	130					135					140								
Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile				
145					150					155					160				
Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln				
				165					170						175				
Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr				
			180					185					190						
Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr				
		195					200					205							
Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr				
	210					215					220								
Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Thr	Trp	Gly	Pro	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly				
225					230					235					240				
Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys														
				245															

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 9

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 77

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser  
1 5

<210> 78  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 78

Gly Ser Ile Asn Pro Ser Gly Asp Thr Thr Ser Tyr Ala  
1 5 10

<210> 79  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 79

Cys Ala Lys Asp Lys Ala Gln Trp Leu Val Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp  
1 5 10 15

<210> 80  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 80

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser Leu Asn  
1 5 10

<210> 81  
<211> 11  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 81

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Val Ile Thr Phe  
1 5 10

<210> 82

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 82

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ser Ile Asn Pro Ser Gly Asp Thr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ala Gln Trp Leu Val Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser Leu Asn Trp  
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Val Ile Thr Phe Gly  
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 83  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 83

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His  
1 5

<210> 84  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 84

Ser Ser Ile Ser Pro Gly Gly Ser Asn Ile Asp Tyr Ala  
1 5 10

<210> 85

<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 85

Cys Ala Arg Glu Val Gln Leu Ser His Tyr Asp Tyr Trp  
1 5 10

<210> 86  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser Leu Ala  
1 5 10

<210> 87  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 87

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 88  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 88

Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe  
1 5 10

<210> 89  
<211> 245

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 89

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Gly Gly Ser Asn Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Val Gln Leu Ser His Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln  
 130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
 145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
 165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu  
 180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp



	195		200		205														
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr				
	210					215					220								
Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr				
225					230					235					240				
Lys	Val	Glu	Ile	Lys															
				245															

<210> 90  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 90

Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr	Ala	Phe	His
1				5				

<210> 91  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 91

Ser	Arg	Ile	Asn	Ser	Tyr	Gly	Thr	Ser	Thr	Thr	Tyr	Ala
1				5					10			

<210> 92  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 92

Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	Pro	Val	Ala	Gly	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp
1				5					10					15	

<210> 93  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 93

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Gly Thr Asn Leu Ala  
 1 5 10

<210> 94  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 94

Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Leu Pro Phe Thr Phe  
 1 5 10

<210> 95  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 95

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr  
 20 25 30

Ala Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Arg Ile Asn Ser Tyr Gly Thr Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Pro Val Ala Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Gly Thr Asn Leu Ala Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Leu Pro Phe Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 96  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 96

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr His Ile His  
 1 5

<210> 97  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 97

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 98  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 98

Cys Ala Lys Asp Trp Ser Ser Trp Tyr Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10 15

<210> 99  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Ser Leu Asn  
 1 5 10

<210> 100  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 100

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe  
 1 5 10

<210> 101  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 101

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Trp Ser Ser Trp Tyr Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Ser Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 102  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 102

Phe Met Phe Gly Asp Tyr Ala Met His  
 1 5

<210> 103  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 103

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 104  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 104

Cys Ala Lys Asp Leu Val Val Ala Gly Ile Trp Tyr Phe Asp Leu Trp

1 5 10 15

<210> 105  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn  
 1 5 10

<210> 106  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 106

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 107  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 107

Cys Gln Gln Thr His Ser Phe Pro Ser Thr Phe  
 1 5 10

<210> 108  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 108

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Met Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Leu Val Val Ala Gly Ile Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr His Ser Phe Pro Ser Thr Phe Gly  
 225 230 235 240



Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
245

<210> 109  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 109

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Asn  
1 5

<210> 110  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 110

Ser Val Ile Gly Glu Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 111  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 111

Cys Ala Ala Asp Pro Val Ser Arg Trp Pro Lys His Gly Gly Gly Asp  
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 112  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 112

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser Leu Ala  
1 5 10

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 113

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 114

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 114

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe  
1 5 10

<210> 115

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 115

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Val Ile Gly Glu Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ala Asp Pro Val Ser Arg Trp Pro Lys His Gly Gly Gly Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp  
130 135 140

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser Leu  
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
210 215 220

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr  
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245 250

<210> 116  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 116

Tyr Thr Leu Thr Thr Trp Tyr Met Tyr  
1 5

<210> 117

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 117

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Arg Gly Ala Thr Asn Tyr Ala  
1 5 10

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 118

Cys Ala Lys Gly Asp Leu Trp Gly Ala Met Asp Val Trp  
1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 119

Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Ser Trp Leu Ala  
1 5 10

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 120

Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 245

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 121

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Thr Trp  
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Arg Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Gly Asp Leu Trp Gly Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln  
 130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
 145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
 165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 122  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 122

Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 123  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 123

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 124  
 <211> 22  
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 124

Cys Ala Arg His Ala Val Ala Gly Ala Val Gly Ala Gly Tyr Tyr Tyr  
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val Trp  
20

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 125

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Trp Leu Ala  
1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 126

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Phe Thr Phe  
1 5 10

<210> 127

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 127

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Ala Val Ala Gly Ala Val Gly Ala Gly Tyr Tyr Tyr Tyr  
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala  
 145 150 155 160

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile  
 165 170 175

Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys  
 180 185 190

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg  
 195 200 205

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
 210 215 220

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser  
 225 230 235 240

Val Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys



245

250

<210> 128  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 128

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 129  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 129

Gly Trp Ile Gly Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 130  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 130

Cys Ala Arg Asp Leu Asp His Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
 1 5 10

<210> 131  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 131

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp  
 1 5 10 15

<210> 132  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 132

Ser Ser Ser Asn Arg Ala Pro  
 1 5

<210> 133  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 133

Cys Met Gln Ala Leu His Ile Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

<210> 134  
 <211> 251  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Gly Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr



Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His  
1 5

<210> 136  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 136

Ser Tyr Ile Asp Ala Ser Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 137  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 137

Cys Ala Lys Asp Gln Ala Ala Ala Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
1 5 10 15

<210> 138  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 138

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 139  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 139

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 140  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 140

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe  
 1 5 10

<210> 141  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 141

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Asp Ala Ser Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Gln Ala Ala Ala Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala  
 180 185 190

Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 245

<210> 142  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 142

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr His Ile His  
 1 5

<210> 143  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 143

Gly Gly Ile Val Pro Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 144  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 144

Cys Ala Lys Asp Glu Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
1 5 10 15

<210> 145  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 145

Ser Ala Tyr Asn Arg Ala Ser  
1 5

<210> 146  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 146

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 147  
<211> 252  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 147

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Val Pro Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Glu Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met  
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser  
145 150 155 160

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn  
165 170 175

Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu  
180 185 190

Ile Tyr Ser Ala Tyr Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu  
210 215 220

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro



225

230

235

240

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 148  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 148

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 149  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 149

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Val Asp Arg Val Lys Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 150  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 150

Cys Ala Lys Gly Arg Tyr Thr Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15

Trp

<210> 151  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 151

Gln Ala Asn Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

&lt;210&gt; 152

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 152

Arg Ala Ser Lys Leu Glu Ala  
 1 5

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 153

Cys Gln Gln Ser Ser Glu Ile Pro Tyr Ser Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 154

&lt;211&gt; 249

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 154

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

	35		40		45															
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Val	Asp	Arg	Val	Lys	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe					
	50					55					60									
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr					
65					70					75					80					
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys					
				85					90					95						
Ala	Lys	Gly	Arg	Tyr	Thr	Val	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp					
			100					105					110							
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly					
		115					120						125							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile					
	130						135						140							
Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg					
145					150					155					160					
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Asn	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn					
				165					170					175						
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg					
			180					185						190						
Ala	Ser	Lys	Leu	Glu	Ala	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly					
		195					200						205							
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp					
	210					215						220								
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser	Glu	Ile	Pro	Tyr	Ser	Phe					
225					230					235					240					
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys												
				245																

&lt;210&gt; 155

&lt;211&gt; 9

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 155

Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala Met His  
 1 5

<210> 156  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 156

Ser Tyr Leu Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 157  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 157

Cys Ala Lys Asp Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Ala Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10 15

<210> 158  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 158

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 159  
 <211> 7  
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 159

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr  
1 5

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 160

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ile Pro Ile Thr Phe  
1 5 10

<210> 161

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr  
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Leu Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala  
 180 185 190

Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ile Pro Ile Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 245

<210> 162  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 162

Phe Thr Phe Ser Asp Ser Ala Met His  
 1 5

<210> 163

<211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 163

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 164  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 164

Cys Val Ser Asp Ile Ala Val Ala Gly His Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
 1 5 10 15

<210> 165  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 165

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Phe Leu Asn  
 1 5 10

<210> 166  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 166

Ala Ala Ser Arg Leu Glu Gly  
 1 5

<210> 167  
 <211> 11

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 167

Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

<210> 168  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 168

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Val Ser Asp Ile Ala Val Ala Gly His Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140



Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Phe Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190

Ser Arg Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 245

<210> 169  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 169

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser  
 1 5

<210> 170  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 170

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 171  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 171

Cys Ala Arg Ala Asn Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu  
 1 5 10 15

Trp

<210> 172  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 172

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 173  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 173

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

<210> 174  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 174

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 175  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 175

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala  
1 5 10

<210> 176  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 176

Cys Ala Lys Asp Ile Val Ala Ala Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp  
1 5 10 15

Val Trp

<210> 177  
<211> 250  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 177

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

	35		40		45														
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
	50					55					60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
	65				70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Lys	Asp	Ile	Val	Ala	Ala	Gly	His	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val				
			100					105					110						
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser				
		115					120					125							
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp				
	130					135					140								
Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp				
	145				150					155					160				
Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu				
				165					170					175					
Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr				
			180					185						190					
Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser				
		195					200					205							
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu				
	210					215					220								
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu	Thr				
	225				230					235					240				
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys										
				245					250										

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 13

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 178

Ser Tyr Ile Asp Thr Ser Ser Ser His Leu Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 179  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 179

Cys Ala Arg Asp Glu Ala Ala Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
1 5 10 15

<210> 180  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 180

Gln Ala Gly Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 181  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 181

Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe  
1 5 10

<210> 182  
<211> 248  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 182

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Ile Asp Thr Ser Ser Ser His Leu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Glu Ala Ala Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Gln Ala Gly Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp  
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala  
180 185 190

Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 245

<210> 183  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 183

Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser  
 1 5

<210> 184  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 184

Ser Thr Ile Val Gly Asn Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 185  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 185

Cys Ala Arg Asp Asn Pro Leu Arg Trp Gln Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10 15

<210> 186



<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 187  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 187

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10

<210> 188  
 <211> 247  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Thr Ile Val Gly Asn Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Asn Pro Leu Arg Trp Gln Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr  
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Pro  
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
245

<210> 189  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 189

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gln Met Ser  
1 5

<210> 190  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 190

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Thr Asn Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 191  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 191

Cys Ala Arg Ala Asn Ser Ser Ser Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu  
 1 5 10 15

Trp

<210> 192  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 192

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Gln Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Ser Ser Ser Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg  
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn  
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala  
180 185 190

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp  
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe  
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 193  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 193

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His  
1 5

<210> 194

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 194

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 195

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 195

Cys Ala Thr Ser Gln Ala Pro Val Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp  
1 5 10 15

Val Trp

<210> 196

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 196

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala  
1 5 10

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 197

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Arg  
1 5

&lt;210&gt; 198

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 198

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Ile Thr Phe  
1 5 10

&lt;210&gt; 199

&lt;211&gt; 250

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 199

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Thr Ser Gln Ala Pro Val Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp  
 130 135 140

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
 145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu  
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 180 185 190

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 210 215 220

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Ile Thr  
 225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 200  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 200

Ser Tyr Ile Ser Gly Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 201  
 <211> 17

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 201

Cys Ala Arg Val Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu  
1 5 10 15

Trp

<210> 202  
<211> 249  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 202

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Ala Pro Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Val Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
115 120 125



Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
 130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg  
 145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn  
 165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala  
 180 185 190

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp  
 210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 203  
 <211> 245  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 203

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Thr Trp  
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Arg Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Asp Leu Trp Gly Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln  
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 204  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 204

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His  
1 5

<210> 205

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 205

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala  
1 5 10

<210> 206

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 206

Cys Ala Arg Asp Pro Gly Phe Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Asp Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
20

<210> 207

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 207

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His  
1 5 10

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 208

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ala Pro Tyr Thr Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 256

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Phe Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr  
 100 105 110

Asp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

145                                    150                                    155                                    160

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln  
    165                                    170                                    175

Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
    180                                    185                                    190

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro  
    195                                    200                                    205

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
    210                                    215                                    220

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser  
225                                    230                                    235                                    240

Tyr Thr Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
    245                                    250                                    255

<210> 210  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 210

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Phe Leu His  
1                                    5

<210> 211  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 211

Gly Trp Met Asn Pro Thr Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala  
1                                    5                                    10

<210> 212  
<211> 13

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 212

Cys Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Gly Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10

<210> 213  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 213

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp Leu Ala  
 1 5 10

<210> 214  
 <211> 245  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Thr Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

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

<210> 215  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成序列  
  
 <400> 215

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 216  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 216

Ala Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 217  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 217

Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Trp  
 1 5 10 15

<210> 218  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 218

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 219  
 <211> 247  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 219

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr



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

<210> 220  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 220

Cys Ala Arg Asp Thr Gly Tyr Ser Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly  
 1                   5                   10                   15

Met Asp Val Trp  
                   20

<210> 221  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 221

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Trp Leu Ala  
 1                   5                   10

<210> 222  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 222

Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser  
 1                   5

<210> 223  
 <211> 252  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 223

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro  
 225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 224  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 224

Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 225  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 225

Cys Ala Arg Glu Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10 15

<210> 226  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 226

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala  
 1 5 10

<210> 227  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

&lt;400&gt; 227

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 228  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 228

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser  
 1 5

<210> 229  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 229

Gly Trp Met His Pro Lys Ser Gly Asp Thr Gly Leu Thr  
 1 5 10

<210> 230  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 230

Cys Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10 15

<210> 231  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 231

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Ile Thr Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 232

&lt;211&gt; 247

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 232

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Met His Pro Lys Ser Gly Asp Thr Gly Leu Thr Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
 145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr  
 165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
 180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
 210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Ile Thr Phe Gly Gln  
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 233  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 233

Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser  
 1 5

<210> 234  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 234

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 235  
 <211> 16  
 <212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 235

Cys Ala Arg Asp Val Ala Ala Thr Gly Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
1 5 10 15

<210> 236

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Ala Pro Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Val Ala Ala Thr Gly Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 237  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 237

Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Thr Met Asn  
 1 5

<210> 238  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 238

Ser Phe Ile Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 239

<211> 18  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 239

Cys Ala Arg Asp Arg Arg Gly Asp Tyr Gly Asp Ser Trp Tyr Phe Asp  
 1 5 10 15

Leu Trp

<210> 240  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 240

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 241  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 241

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 242  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 242

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

<210> 243  
 <211> 250  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 243

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Phe Ile Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Arg Gly Asp Tyr Gly Asp Ser Trp Tyr Phe Asp Leu  
 100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
 130 135 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu  
 145 150 155 160

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr Leu  
 165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

180

185

190

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu  
 210 215 220

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr  
 225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 244  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 244

Tyr Thr Phe Thr Gly His Tyr Met His  
 1 5

<210> 245  
 <211> 252  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 245

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Tyr Ser Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met  
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg  
165 170 175

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu  
180 185 190

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro  
225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245 250

<210> 246  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 246

Tyr Thr Phe Ser Lys His Phe Val His  
1 5

<210> 247

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 247

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Ser Gly Tyr Ala  
1 5 10

<210> 248

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 248

Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
1 5 10 15

<210> 249

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 249

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Lys His  
20 25 30

Phe Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp  
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
180 185 190

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly  
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 250  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列



<220>  
<223> 合成序列

<400> 250

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Ser Met Ser  
1 5

<210> 251  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 251

Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 252  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 252

Cys Ala Lys Gly Thr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
1 5 10 15

<210> 253  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 253

Arg Ala Ser Gln Pro Leu Ser Asn Trp Leu Ala  
1 5 10

<210> 254  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 254

Cys Gln Gln Ala Ile Ser Phe Pro Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 255

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 255

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr  
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Lys Gly Thr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Leu Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr  
 165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
 180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
 210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ile Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly  
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 256  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 256

Cys Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Gly Ala  
 1 5 10 15

Phe Asp Ile Trp  
 20

<210> 257  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 257

Gln Ser Ser Glu Asp Ile Ser Ser Ser Leu Asn  
 1 5 10

<210> 258  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 258

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ile  
 1 5

<210> 259  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 259

Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe  
 1 5 10

<210> 260  
 <211> 252  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 260

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Gly Ala Phe  
100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Asp Ile Ser Ser  
165 170 175

Ser Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu  
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro  
225 230 235 240

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245 250

<210> 261  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 261

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ile Phe Ala  
1 5 10

<210> 262  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 262

Cys Ala Arg Gly Thr Arg Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Trp Phe Asp Pro  
 1                      5                                  10                                      15

Trp

<210> 263  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 263

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Trp Leu Ala  
 1                      5                                  10

<210> 264  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 264

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Thr  
 1                      5

<210> 265  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 265

Cys Gln Gln Ile His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 266  
<211> 249  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 266

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ile Phe Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Arg Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg  
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Trp Leu Ala  
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala  
 180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp  
 210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 267  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 267

Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser  
 1 5

<210> 268  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 268

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 269  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列



&lt;400&gt; 269

Cys Ala Arg Glu Ile Ala Ala Ala Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 270

&lt;211&gt; 248

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 270

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Ile Ala Ala Ala Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 271  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 271

Gly Thr Leu Ser Arg Tyr Gly Val Ser  
 1 5

<210> 272  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 272

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 273  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 273

Cys Ala Arg Asp Arg Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Thr Trp  
 1 5 10 15

Tyr Phe Asp Leu Trp  
 20

&lt;210&gt; 274

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 274

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala  
 1 5 10

&lt;210&gt; 275

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 275

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 276

&lt;211&gt; 254

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 276

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Arg Tyr  
 20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Thr Trp Tyr  
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser  
145 150 155 160

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser  
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg  
180 185 190

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg  
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
210 215 220

Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser  
225 230 235 240

Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245 250

<210> 277  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 277

Phe Thr Phe Asp Asp Phe Ala Met His  
 1 5

<210> 278  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 278

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Asp Ser Arg Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 279  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 279

Cys Ala Arg Asp Ala Ser Tyr Gly Gly Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10 15

<210> 280  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 280

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 281  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 281

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Asp Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ser Tyr Gly Gly Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala  
 180 185 190

Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 245

<210> 282  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 282

Cys Ala Arg Glu Trp Leu Val Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10 15

<210> 283  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 283

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp Leu Ala  
 1 5 10

<210> 284  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 284

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 285  
 <211> 246  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 285

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Arg Glu Trp Leu Val Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp Leu Ala Trp Tyr Gln  
 165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn



180

185

190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr  
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly  
 225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 286  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 286

Phe Ser Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser  
 1 5

<210> 287  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 287

Ala Gly Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Pro Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 288  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 288

Cys Ala Arg Ser Arg Gly Ile Ala Ala Arg Pro Leu Gln His Trp  
 1 5 10 15

<210> 289  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 289

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu  
 1 5 10 15

Ala

<210> 290  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 290

Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser  
 1 5

<210> 291  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 291

Cys His Gln Tyr Tyr Gly His Pro Pro Thr Phe  
 1 5 10

<210> 292  
 <211> 253  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

&lt;400&gt; 292

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Gly Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Pro Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gly Ile Ala Ala Arg Pro Leu Gln His Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met  
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr  
 145 150 155 160

Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys  
 165 170 175

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu  
 180 185 190

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu  
 210 215 220

Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Gly His  
 225 230 235 240

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 293  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 293

Gln Ala Ser Thr Arg Gln Ser  
 1 5

<210> 294  
 <211> 253  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 294

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Gly Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Pro Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gly Ile Ala Ala Arg Pro Leu Gln His Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met  
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr  
 145 150 155 160

Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys  
 165 170 175

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu  
 180 185 190

Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu  
 210 215 220

Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Gly His  
 225 230 235 240

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 295  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 295

Phe Ser Phe Ser Asp Tyr Gly Met His  
 1 5

<210> 296  
 <211> 16

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 296

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Trp Gln Pro Ala Ala Ile Leu Asp Tyr Trp  
1 5 10 15

<210> 297  
<211> 248  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 297

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Trp Gln Pro Ala Ala Ile Leu Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp  
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala  
180 185 190

Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly  
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 298  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 298

Phe Thr Phe Ser Asp His Gly Met His  
1 5

<210> 299  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 299

Ser Val Ile Tyr Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 300  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 300

Cys Ala Arg Asp Pro Ala Val Ala Gly Gly Gly Ile Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10 15

<210> 301  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 301

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Cys Tyr Thr Phe  
 1 5 10

<210> 302  
 <211> 247  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 302

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His  
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Val Ile Tyr Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80



Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Arg Asp Pro Ala Val Ala Gly Gly Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr  
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser  
180 185 190

Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Cys Tyr Thr Phe Gly Gln  
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
245

<210> 303  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 303

Asp Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His  
1 5

<210> 304  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 304

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala  
 1                   5                   10

<210> 305  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 305

Cys Ala Arg Ser Gly Leu Trp Leu Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1                   5                   10                   15

Trp

<210> 306  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 306

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ile Trp Leu Ala  
 1                   5                   10

<210> 307  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 307

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 308  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 308

Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 309  
<211> 249  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 309

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Trp Leu Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
 130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg  
 145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ile Trp Leu Ala  
 165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp  
 180 185 190

Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp  
 210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 245

<210> 310  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 310

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn  
 1 5

<210> 311  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 311

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Thr Thr Gly Tyr Ala  
1 5 10

<210> 312

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 312

Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
1 5 10

<210> 313

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 313

Arg Ala Ser His Phe Ile Ser Arg Trp Val Ala  
1 5 10

<210> 314

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 314

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Ile Ser Phe  
1 5 10

<210> 315

<211> 245

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

&lt;400&gt; 315

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser His Phe Ile Ser Arg Trp Val Ala Trp Tyr Gln  
 165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr  
 180 185 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr  
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Ile Ser Phe Gly Pro Gly Thr  
 225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys  
 245

<210> 316  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 316

Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Gly Met Asn  
 1 5

<210> 317  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 317

Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 318  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 318

Cys Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp  
 1 5 10

<210> 319  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 319

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 320

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 320

Ala Thr Ser Ser Arg Ala Ser  
1 5

<210> 321

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 321

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr Phe  
1 5 10

<210> 322

<211> 246

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 322

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45



Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr  
130 135 140

Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu  
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr  
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser  
180 185 190

Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
195 200 205

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala  
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gln Gly  
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 323  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 323

Phe Thr Phe Ser Asn Ser Asp Met Asn

1

5

&lt;210&gt; 324

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 324

Ala His Ile Trp Asn Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr Ala

1

5

10

&lt;210&gt; 325

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 325

Cys Ala Arg Asp Arg Thr Asp Pro Gly Tyr Ser Ser Ala Met Asp Val

1

5

10

15

Trp

&lt;210&gt; 326

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 326

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Gly

1

5

10

&lt;210&gt; 327

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 327

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Thr  
 1 5

<210> 328  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 328

Cys Gln Gln Ala Thr Ser Leu Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

<210> 329  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 329

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser  
 20 25 30

Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala His Ile Trp Asn Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Asp Pro Gly Tyr Ser Ser Ala Met Asp Val Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg  
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Gly  
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp  
180 185 190

Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp  
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Thr Ser Leu Pro Leu Thr Phe  
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 330

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 330

Cys Ala Lys Asp Ser Asp Tyr Ser Asn Leu Leu Trp Asp Tyr Trp  
1 5 10 15

<210> 331  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 331

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Asp Leu Gly  
 1 5 10

<210> 332  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 332

Gln Ala Ser Ser Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 333  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 333

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ile Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

<210> 334  
 <211> 247  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 334

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Asp Tyr Ser Asn Leu Leu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Asp Leu Gly Trp Tyr  
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser  
180 185 190

Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln  
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 335  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 335

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala  
 1                   5                   10

<210> 336  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 336

Cys Ala Lys Asp Ile Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Asp Leu Trp  
 1                   5                   10                   15

<210> 337  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 337

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr Val Asn  
 1                   5                   10

<210> 338  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 338

Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe  
 1                   5                   10

<210> 339  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 339

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr Val Asn Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala



180

185

190

Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 245

<210> 340  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 340

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 341  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 341

Cys Ala Arg Glu Glu Trp Ser Ser Gly Gly Val Gly Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10 15

Trp

<210> 342  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 342

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala  
1                   5                   10

<210> 343

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 343

Ala Thr Ser Ser Leu Gln Thr  
1                   5

<210> 344

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 344

Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Ile Thr Phe  
1                   5                   10

<210> 345

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 345

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1                   5                   10                   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20                   25                   30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35                   40                   45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Glu Trp Ser Ser Gly Gly Val Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
 130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg  
 145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala  
 165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala  
 180 185 190

Thr Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp  
 210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Ile Thr Phe  
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 245

<210> 346  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 346

Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Glu Asp Thr Tyr Tyr Ala  
 1 5 10

&lt;210&gt; 347

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 347

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser  
 1 5

&lt;210&gt; 348

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 348

Cys Gln Gln Ala Asn Ser Tyr Pro Val Thr Phe  
 1 5 10

&lt;210&gt; 349

&lt;211&gt; 248

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 349

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

	35		40		45														
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Glu	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
	50					55					60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Asp	Ala	Ser	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly				
			100					105					110						
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
		115					120					125							
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln				
	130					135						140							
Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val				
145					150					155					160				
Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Arg	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp				
				165					170					175					
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Ala				
			180					185					190						
Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser				
		195					200					205							
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe				
	210					215					220								
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Tyr	Pro	Val	Thr	Phe	Gly				
225					230					235					240				
Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys												
				245															

&lt;210&gt; 350

&lt;211&gt; 19

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 350

Cys Ala Arg Asp Ser Val Ala Gly Thr Gly Gly Arg Tyr Tyr Gly Met  
 1 5 10 15

Asp Val Trp

<210> 351  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 351

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Phe Ala  
 1 5 10

<210> 352  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 352

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly  
 1 5

<210> 353  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 353

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe  
 1 5 10

<210> 354  
 <211> 251  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 354

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Ser Val Ala Gly Thr Gly Gly Arg Tyr Tyr Gly Met Asp  
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 130 135 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
 165 170 175

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Tyr  
 225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 355  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 355

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 356  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 356

Cys Thr Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp  
 1 5 10

<210> 357  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 357

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Ala Asp Phe



1

5

10

<210> 358  
 <211> 244  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 358

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Thr Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr  
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln  
 130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
 145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
 165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Ala Asp Phe Gly Gln Gly Thr Lys  
 225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 359  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 359

Phe Thr Phe Ser Asp Phe Trp Met His  
 1 5

<210> 360  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 360

Cys Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp  
 1 5 10

<210> 361  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser Leu Ala  
1 5 10

<210> 362  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 362

Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 363  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 363

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Pro Val Thr  
1 5

<210> 364  
<211> 246  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 364

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly  
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr  
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile  
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln  
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser  
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr  
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly  
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 365  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 365

Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Met His  
1 5

<210> 366

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 366

Ser Asp Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 367

Cys Ala Lys Asp Val Val Val Ala Gly Thr Pro Leu His Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

Trp

<210> 368

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 368

Ser Tyr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 369

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 369

Gln Gln Ala His Asn Tyr Pro Ile Thr  
 1 5

&lt;210&gt; 370

&lt;211&gt; 249

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 370

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Val Val Val Ala Gly Thr Pro Leu His Phe Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile  
 130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

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

<210> 371  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 371

Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ala Tyr Ile Asp Tyr Ala
1                  5                  10

<210> 372  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 372

Cys Ala Arg Glu Val Val Gly Ala Thr Thr Phe Asp Tyr Trp
1                  5                  10

<210> 373  
 <211> 11

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala  
1 5 10

<210> 374  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 374

Gln Gln Ala Asn Ala Phe Pro Pro Thr  
1 5

<210> 375  
<211> 246  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 375

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ala Tyr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys



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

<210> 376  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 376

Gly	Trp	Met	Glu	Pro	His	Thr	Gly	Asn	Thr	Arg	Tyr	Ala
1				5					10			



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

<210> 381  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 381

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Ser Ala Phe Ile Asp Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 382  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 382

Cys Ala Arg Glu Arg Val Asp Trp Asn Ser Tyr Phe Asp Leu Trp  
 1 5 10 15

<210> 383  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 383

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 384  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 384

Ser Thr Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 385  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 385

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Pro Thr  
 1 5

<210> 386  
 <211> 248  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 386

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Ser Ala Phe Ile Asp Tyr Ala Ala Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Val Asp Trp Asn Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met  
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr  
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser Tyr Leu Ala Trp  
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala  
 180 185 190

Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 195 200 205

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe  
 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly  
 225 230 235 240

Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 245

<210> 387  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 387

Phe Ala Phe Ser Ser His Trp Met His  
 1 5

<210> 388  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 388

Ala Gly Thr Ser Gly Ser Gly Glu Ser Arg Asp Tyr Ala

1 5 10

<210> 389  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 389

Cys Ala Arg Glu Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp  
 1 5 10

<210> 390  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 390

Ala Asn Leu Glu Gly  
 1 5

<210> 391  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 391

Gln Gln Ser Asp Ile Phe Pro Pro Thr  
 1 5

<210> 392  
 <211> 246  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 392

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser His  
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Gly Thr Ser Gly Ser Gly Glu Ser Arg Asp Tyr Ala Asp Phe Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly  
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr  
 130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile  
 145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln  
 165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ala Asn  
 180 185 190

Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr  
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly  
 225 230 235 240



Thr Lys Val Glu Ile Lys  
245

<210> 393  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 393

Tyr Thr Phe Thr Arg His Trp Ile His  
1 5

<210> 394  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 394

Gly Trp Ile Asn Val Lys Thr Gly Gly Ala Gly Tyr Ala  
1 5 10

<210> 395  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 395

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Thr Asp Val Trp  
1 5 10

<210> 396  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 396

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 397  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 397

Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Leu Thr  
1 5

<210> 398  
<211> 246  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 398

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg His  
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Val Lys Thr Gly Gly Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Thr Asp Val Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

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

<210> 399  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 399

Ala	Ala	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Lys	Tyr	Lys	Asp	Tyr	Glu
1			5						10			

<210> 400  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 400

Cys Ala Arg Glu Asn Lys Gln Trp Leu Ala Ser Phe Asp Tyr Trp  
1 5 10 15

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 401

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Val Asn  
1 5 10

<210> 402

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 402

Asn Leu Arg Ser  
1

<210> 403

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 403

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val Thr  
1 5

<210> 404

<211> 246

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 404

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Lys Tyr Lys Asp Tyr Glu Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Asn Lys Gln Trp Leu Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
145 150 155 160

Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Val Asn Trp Tyr  
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Asn  
180 185 190

Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr  
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val Thr Phe Gly Pro Gly  
 225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 245

<210> 405  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 405

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Thr Thr Ser Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 406  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

&lt;400&gt; 406

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Ser  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 407

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 407

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ile Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Leu Ser Tyr Gly Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 408  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 408

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp Gly Pro Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 409  
<211> 119  
<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 409

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ile Gly Gln  
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Leu Ser Tyr Gly Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 410

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 410

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ser Ile Asn Pro Ser Gly Asp Thr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ala Gln Trp Leu Val Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 411  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 411

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Val Ile  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 412  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 412

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Gly Gly Ser Asn Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Val Gln Leu Ser His Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 413  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 413

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 414  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 414

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr  
20 25 30

Ala Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Arg Ile Asn Ser Tyr Gly Thr Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Pro Val Ala Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 415  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 415

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Gly Thr Asn  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Leu Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 416  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 416

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln Met Ser  
1 5

<210> 417

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 417

Ala Ile Ile Ser His Ala Asp Gly Gly Phe Lys Asp Tyr Ala  
1 5 10

<210> 418

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 418

Cys Ala Lys Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe Asp  
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 419

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 419

Arg Ala Ser Arg Gly Ile Thr Asn Asp Leu Gly  
1 5 10

<210> 420

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 420

Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 421

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 421

Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp Thr  
1 5

<210> 422

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 422

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Gln Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ile Ile Ser His Ala Asp Gly Gly Phe Lys Asp Tyr Ala Asp Ser  
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu  
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Lys Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe Asp  
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 423  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 423

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Gly Ile Thr Asn Asp  
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 424  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 424



Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Trp Ser Ser Trp Tyr Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 425  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 425

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Ser  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 426  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 426

Gly Ile Ile Asn His Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala  
1 5 10

<210> 427  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 427

Cys Ala Arg Pro Tyr Ser Gly Trp Tyr Phe Ala Phe Asp Ile Trp  
1 5 10 15

<210> 428  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 428

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Leu Asn  
1 5 10

<210> 429

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 429

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 430  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 430

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn His Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Pro Tyr Ser Gly Trp Tyr Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 431  
 <211> 107

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 431

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 432  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 432

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Met Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Leu Val Val Ala Gly Ile Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 433  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 433

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr His Ser Phe Pro Ser  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 434  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 434

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Val Ile Gly Glu Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Ala Asp Pro Val Ser Arg Trp Pro Lys His Gly Gly Gly Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 435  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 435

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 436  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 436

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Thr Trp  
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Arg Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Asp Leu Trp Gly Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 437  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 437

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 438  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 438



Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg His Ala Val Ala Gly Ala Val Gly Ala Gly Tyr Tyr Tyr Tyr  
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 439  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 439

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 440  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 440

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Val Asp Gly Val Lys Tyr Ala  
1 5 10

<210> 441  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 441

Cys Ala Lys Gly Gln Phe Thr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr  
1 5 10 15

Trp

<210> 442  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 442

Ser Lys Leu Glu Ala

1 5

<210> 443  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 443

Gln Gln Ser Ser Glu Ile Pro Tyr Ser  
 1 5

<210> 444  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 444

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Val Asp Gly Val Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Gly Gln Phe Thr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 445  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 445

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Asn Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Lys Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Glu Ile Pro Tyr  
 85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 446  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 446

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Gly Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asp His Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 447  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 447

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro  
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95

Leu His Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 448  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 448

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Asp Ala Ser Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Gln Ala Ala Ala Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 449  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 449

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 450  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 450

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Val Pro Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Glu Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 451  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 451

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Tyr Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 452  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 人工序列



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 452

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Val Asp Arg Val Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Tyr Thr Val Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 453

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 453

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Asn Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Lys Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Glu Ile Pro Tyr  
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 454  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 454

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr  
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Leu Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 455  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 455

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ile Pro Ile  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 456  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 456

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Val Ser Asp Ile Ala Val Ala Gly His Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 457  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 457

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Phe  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 458  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 458

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Ala Pro Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ala Asn Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 459  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

&lt;400&gt; 459

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 460

&lt;211&gt; 123

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 460

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 462

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Ile Asp Thr Ser Ser Ser His Leu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Glu Ala Ala Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 463

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 463

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Gly Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile



35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 464  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 464

Ser Arg Ile Ser Ser Asp Gly Arg Ile Thr Thr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 465  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 465

Cys Ala Arg Gly Thr Ser Tyr Cys Thr Gly Gly Val Cys Asp Ile Asp  
 1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 466  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 466

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Asn Leu Asn  
1 5 10

<210> 467

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 467

Ser Asn Leu Gln Ser  
1 5

<210> 468

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 468

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu Thr  
1 5

<210> 469

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 469

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Ser Asp Gly Arg Ile Thr Thr Tyr Ala Ala Pro Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Ser Tyr Cys Thr Gly Gly Val Cys Asp Ile Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 470  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 470

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Asn  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 471  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 471

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Thr Ile Val Gly Asn Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Asn Pro Leu Arg Trp Gln Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 472  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 472

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Pro  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 473  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 473

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser  
1 5

<210> 474  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 474

Ser Gly Leu Gln Ser  
1 5

<210> 475  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 475

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Ser Ser Ser Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 476

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 476

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 477  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 477

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 478  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 478

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Thr Ser Gln Ala Pro Val Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 479  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 479

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly



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

<210> 480  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 480

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Val Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 481  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 481

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 482  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

&lt;400&gt; 482

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Thr Trp  
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Arg Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Asp Leu Trp Gly Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser  
115

&lt;210&gt; 483

&lt;211&gt; 129

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 483

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Phe Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr  
100 105 110

Asp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
115 120 125

Ser

<210> 484  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 484

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ala Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 485  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 485

Cys Ala Arg Asp Pro Gly Phe Leu Gly Tyr Ser Ser Gly Gly Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Asp Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
20

<210> 486  
<211> 129  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 486

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Phe Leu Gly Tyr Ser Ser Gly Gly Ser Ser Tyr  
 100 105 110

Asp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 115 120 125

Ser

<210> 487  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 487

Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Leu His  
 1 5

<210> 488  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 488

Ser Ala Ile Ser Gly Asp Gly Arg Ser Thr Thr Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 489  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 489

Cys Ala Arg Asp Gly Thr Val Asn Gly Ala Thr Gly Trp Phe Asp Pro  
 1 5 10 15

Trp

<210> 490  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 490

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn  
 1                   5                   10

<210> 491  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 491

Ser Asn Leu Glu Thr  
 1                   5

<210> 492  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 492

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Phe Thr  
 1                   5

<210> 493  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 493

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                   5                   10                   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Asp Gly Arg Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Thr Val Asn Gly Ala Thr Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 494  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 494

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80



Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 495  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 495

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met Pro  
 1 5

<210> 496  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 496

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30

Gly Met Pro Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Trp Gln Pro Ala Ala Ile Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 497  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 497

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 498  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 498

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

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

<210> 499  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 499

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 500  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 500

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Ala Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 501  
<211> 107  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 501

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 502

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 502

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Tyr Ser Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met  
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 503  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 503

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Ile  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 504  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 504

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 505  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 505

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 506  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 506

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met His Pro Lys Ser Gly Asp Thr Gly Leu Thr Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95



Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 507  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 507

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Ile  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 508  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 508

Cys Ala Lys Glu Arg Phe Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10

<210> 509  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 509

Gln Gln Thr Tyr Ser Gly Trp Thr  
 1 5

<210> 510  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 510

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Glu Arg Phe Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 511  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 511

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Gly Trp Thr  
 85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 512  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 512

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Ala Pro Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Val Ala Ala Thr Gly Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 513  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 513

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Phe Ile Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Arg Arg Gly Asp Tyr Gly Asp Ser Trp Tyr Phe Asp Leu  
 100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 514  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 514

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 515  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

&lt;400&gt; 515

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Lys His  
20 25 30

Phe Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 516

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 516

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly



<210> 518  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 518

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Leu Ser Asn Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ile Ser Phe Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 519  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 519

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met



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

<210> 520  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 520

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 521  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 521

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ile Phe Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Arg Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 522  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 522

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 523  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 523

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Arg Ser Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Ser Leu Gly Ser Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 524  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 524

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 525  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

&lt;400&gt; 525

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Ile Ala Ala Ala Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

&lt;210&gt; 526

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 526

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

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 20

&lt;210&gt; 527

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 527

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr  
1 5

&lt;210&gt; 528

&lt;211&gt; 128

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 528

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Gly Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Trp Asn Tyr  
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

&lt;210&gt; 529

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 529

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

&lt;210&gt; 530

&lt;211&gt; 126

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 530

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Arg Tyr  
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Thr Trp Tyr  
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 531  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 531

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro  
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 532



<211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 532

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Asp Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ser Tyr Gly Gly Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 533  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 533

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 534  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 534

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Arg Glu Trp Leu Val Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 535  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 535

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 536  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 536

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Gly Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Pro Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gly Ile Ala Ala Arg Pro Leu Gln His Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 537  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 537

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr



<210> 539  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 539

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Trp Gln Pro Ala Ala Ile Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 540  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 540

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn



Arg Asp Pro Ala Val Ala Gly Gly Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 542  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 542

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Cys Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 543  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 543

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



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

<210> 544  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 544

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 545  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 545

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 546  
<211> 106  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 546

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser His Phe Ile Ser Arg Trp  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Ile Ser  
85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 547

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 547

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 548  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 548

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser  
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 549  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 549

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser  
 20 25 30

Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala His Ile Trp Asn Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Asp Pro Gly Tyr Ser Ser Ala Met Asp Val Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 550  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 550

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr  
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Thr Ser Leu Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 551  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 551

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Asp Tyr Ser Asn Leu Leu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 552  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 552

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Asp  
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ile Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 553  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 553

Cys Ala Arg Asp Gly Ala Trp Phe Gly Glu Glu Tyr Tyr Tyr Gly Met  
 1 5 10 15

Asp Val Trp

<210> 554  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 554

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala  
 1 5 10

<210> 555  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 555

Gln Gln Tyr Tyr Ser Phe Pro Leu Tyr Thr  
 1 5 10

<210> 556  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 556

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45



Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ala Trp Phe Gly Glu Glu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp  
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 557  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 557

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Phe Pro Leu  
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 558  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 558

Gly Met Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Ser Tyr Ala  
 1 5 10

<210> 559  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 559

Cys Ala Met Thr Gly Trp Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp  
 1 5 10

<210> 560  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 560

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 561  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Pro Thr  
 1 5

<210> 562  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 562

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Met Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Met Thr Gly Trp Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr  
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 563  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 563

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 564  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 564

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 565  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 565

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Tyr  
 20 25 30

Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 566  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 566

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Trp Ser Ser Gly Gly Val Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 567  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 567

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Ile  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 568  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 568

Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 569  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 569

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Ser Gly Asp Thr Glu Tyr Ala  
1 5 10

<210> 570  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 570

Cys Ala Arg Asp Arg Phe Val Gly Lys Pro Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly  
1 5 10 15

Met Asp Val Trp  
20

<210> 571  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 571

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Trp Leu Ala  
 1 5 10

<210> 572  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 572

Gln Gln Ser Tyr Asp Thr Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 573  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 573

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Ser Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr



65                                    70                                    75                                    80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                      85                                    90                                    95  
Ala Arg Asp Arg Phe Val Gly Lys Pro Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met  
                                      100                                    105                                    110  
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
                                      115                                    120                                    125

<210> 574  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 574

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1                                    5                                    10                                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Trp  
                                      20                                    25                                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                                      35                                    40                                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                                      50                                    55                                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65                                    70                                    75                                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Thr Pro Tyr  
                                      85                                    90                                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                                      100                                    105

<210> 575  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 575

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Val Ala Gly Thr Gly Gly Arg Tyr Tyr Gly Met Asp  
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 576

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 576

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 577  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 577

Gly Val Ile Asn Pro Ile Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 578  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 578

Cys Ala Ser Gly Ala Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp  
1 5 10 15

<210> 579  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 579

Ser Tyr Leu Ala Thr  
1 5

<210> 580  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 580

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ile Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Gly Ala Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 581  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 581

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 582  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 582

Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Tyr Val His  
 1                    5

<210> 583  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 583

Gly Arg Ile Asn Pro His Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Ala  
 1                    5                    10

<210> 584  
 <211> 16

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 584

Cys Ala Arg Ala Gly Gln Leu Trp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp  
 1 5 10 15

<210> 585  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 585

Thr Ala Leu Arg Thr  
 1 5

<210> 586  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 586

Gln Gln Ser Tyr Ser His Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 587  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 587

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn  
 20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro His Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gln Leu Trp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 588  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 588

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Ala Leu Arg Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser His Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 589  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 589

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Thr Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr  
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 590  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 590



Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Ala Asp  
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 591  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 591

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly  
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 592  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 592

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 593  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 593

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Val Val Val Ala Gly Thr Pro Leu His Phe Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

&lt;210&gt; 594

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 594

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Asn Tyr Pro Ile  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 595  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 595

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ala Tyr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Val Val Gly Ala Thr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 596  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 596

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ala Phe Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 597  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 597

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Met Glu Pro His Thr Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Phe Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 598  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 598

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95  
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile  
 100 105 110

Lys

<210> 599  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 599

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Ser Ala Phe Ile Asp Tyr Ala Ala Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Val Asp Trp Asn Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 600  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 600

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser  
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro  
 85 90 95

Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 601

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 601

Cys Ala Lys Asp Leu Gly Val Val Val Pro Ala Ala Leu Asp Tyr Trp  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 602

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 602



Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn His Leu Asn  
1                   5                   10

<210> 603  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 603

Ser Asn Leu Glu Ala  
1                   5

<210> 604  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 604

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1                   5                   10                   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
                  20                   25                   30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                  35                   40                   45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                  50                   55                   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65                   70                   75                   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                  85                   90                   95

Ala Lys Asp Leu Gly Val Val Val Pro Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly  
                  100                   105                   110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 605  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 605

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn His  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 606  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 606

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser His

				20						25						30
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ala	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Gly	Glu	Ser	Arg	Asp	Tyr	Ala	Asp	Phe	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	
			100					105					110			
Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
		115														
<210>	607															
<211>	107															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<223>	合成序列															
<400>	607															
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
1				5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Asp	Ala	Ala	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Phe Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 608  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 608

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg His  
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Val Lys Thr Gly Gly Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Thr Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 609  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

&lt;400&gt; 609

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 610

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 610

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Lys Tyr Lys Asp Tyr Glu Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Asn Lys Gln Trp Leu Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 611

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 611

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe  
20 25 30

Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Asn Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val Thr  
85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 612

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 612

Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala Ile Ser  
1 5

<210> 613

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 613

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala  
1 5 10

<210> 614

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 614

Cys Ala Ser Arg Val His Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Asp Asp Tyr Trp  
1 5 10 15

<210> 615

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 615

Gln Ala Ser Glu His Ile Tyr Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 616

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 616

Gln Gln Thr Asp Ser Ile Pro Ile Thr  
1 5

&lt;210&gt; 617

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 617

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Arg Val His Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Asp Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 618

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 618

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu His Ile Tyr Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asp Ser Ile Pro Ile  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 619

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 619

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10

&lt;210&gt; 620

&lt;211&gt; 588

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成序列

&lt;400&gt; 620

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr  
 20 25 30

Ala Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Arg Ile Asn Ser Tyr Gly Thr Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Pro Val Ala Gly Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

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

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu  
465 470 475 480

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr  
485 490 495

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln  
500 505 510

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala  
515 520 525

Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile  
530 535 540

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys  
545 550 555 560

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Ile Asn Arg Trp  
565 570 575

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
580 585

<210> 621  
<211> 215  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成序列

<400> 621

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Gly Thr Asn  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50		55		60																
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro					
65					70					75					80					
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Arg	Leu	Pro	Phe					
				85					90					95						
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Arg	Thr	Val	Ala					
			100					105					110							
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser					
		115					120					125								
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu					
	130					135					140									
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser					
145					150					155					160					
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu					
				165					170					175						
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val					
			180					185					190							
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys					
		195					200					205								
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
	210					215														
<210>	622																			
<211>	586																			
<212>	PRT																			
<213>	人工序列																			
<220>																				
<223>	合成序列																			
<400>	622																			
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly					
1				5					10					15						

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

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

Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys  
 485 490 495

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu  
 500 505 510

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser  
 515 520 525

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val  
 530 535 540

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr  
 545 550 555 560

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Ile Asn Arg Trp Ile Thr  
 565 570 575

Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 580 585

<210> 623  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 623

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro





Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Ser Ala Phe Ile Asp Tyr Ala Ala Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Val Asp Trp Asn Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala  
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

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

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys  
 500 505 510

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro  
 515 520 525

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn  
 530 535 540

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu  
 545 550 555 560

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Ile Asn Arg Trp Ile  
 565 570 575

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 580 585

<210> 625  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 625

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser  
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro

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

<210> 626  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 626

Ala	Leu	Asn	Leu	Ala	Pro	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg
1			5						10					15

<210> 627  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成序列

<400> 627

Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg  
1 5 10 15

<210> 628

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 628

Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro  
1 5 10 15

<210> 629

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 629

Val Ser Arg Ile Asn Ser Tyr Gly Thr Ser Thr Thr Tyr Ala  
1 5 10

<210> 630

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 630

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 631

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 631

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種結合至 MadCAM 之抗體，其中該抗體係包含如表 6 或表 7 中提供之一個或多個序列。

【請求項2】 如請求項 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係包含：

(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR1 序列的胺基酸序列；該重鏈 CDR2 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR2 序列的胺基酸序列；並且該重鏈 CDR3 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR3 序列的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及

(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 LCDR1 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR1 序列的胺基酸序列；該輕鏈 LCDR2 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR2 序列的胺基酸序列；並且該輕鏈 LCDR3 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR3 序列的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

【請求項3】 如請求項 1 至 2 中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係包含：

(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：90、359 或 135 的胺基酸序列；該重鏈 CDR2 序列係具有 SEQ ID NO：91、170 或 381 的胺基酸序列；並且該重鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：92、360 或 382 的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及



(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：93、361 或 383 的胺基酸序列；該輕鏈 LCDR2 序列係具有 SEQ ID NO：87、362 或 384 的胺基酸序列；並且該輕鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：94、363 或 385 的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

**【請求項4】** 如請求項 1 至 2 中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係包含：

(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：90 的胺基酸序列；該重鏈 CDR2 序列係具有 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列；並且該重鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及

(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列；該輕鏈 LCDR2 序列係具有 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該輕鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：94 的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

**【請求項5】** 如請求項 1 至 2 中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係包含：

(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：135 的胺基酸序列；該重鏈 CDR2 序列係具有 SEQ ID NO：381 的胺基酸序列；並且該重鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：382 的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及

(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：383 的胺基酸序列；該輕鏈 LCDR2 序列係具有 SEQ ID NO：384 的胺基酸序列；並且該輕鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：385 的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

【請求項6】 如請求項 1 至 2 項中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係包含：

(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：359 的胺基酸序列；該重鏈 CDR2 序列係具有 SEQ ID NO：170 的胺基酸序列；並且該重鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：360 的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及

(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 CDR1 序列係具有 SEQ ID NO：361 的胺基酸序列；該輕鏈 LCDR2 序列係具有 SEQ ID NO：362 的胺基酸序列；並且該輕鏈 CDR3 序列係具有 SEQ ID NO：363 的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

【請求項7】 如前述請求項中任一項所述之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區係 scFv 型式。

【請求項8】 如請求項 3 所述之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區係 scFv 型式。

【請求項9】 如請求項 4 所述之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區係 scFv 型式。

【請求項10】 如請求項 5 所述之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區係 scFv 型式。

【請求項11】 如請求項 6 所述之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區係 scFv 型式。

【請求項12】 如請求項 7 至 11 中任一項所述之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區係與肽鏈結基諸如甘胺酸/絲胺酸鏈結基鏈結。

【請求項13】 如請求項 1 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係包含如表 7 中所示之  $V_K$  序列。

【請求項14】 如請求項 13 所述之抗體，其中該  $V_K$  序列係包含 SEQ ID NO：415、592 或 600 之序列。

【請求項15】 如請求項 1 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係包含如表 7 中所示之  $V_H$  序列。

【請求項16】 如請求項 15 所述之抗體，其中該  $V_H$  序列係包含 SEQ ID NO：414、591 或 599 之序列。

【請求項17】 如請求項 1 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係包含如表 7 中所示之  $V_K$  序列以及如表 7 中所示之  $V_H$  序列。

【請求項18】 如請求項 17 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係包含 SEQ ID NO：415 之  $V_K$  或其變體以及 SEQ ID NO：414 之  $V_H$  序列或其變體。

【請求項19】 如請求項 17 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係包含 SEQ ID NO：592 之  $V_K$  或其變體以及 SEQ ID NO：591 之  $V_H$  序列或其變體。

【請求項20】 如請求項 17 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係包含 SEQ ID NO：600 之  $V_K$  或其變體以及 SEQ ID NO：599 之  $V_H$  序

列或其變體。

【請求項21】 如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗體，其中該抗體係與效應子分子鏈結或相關聯。

【請求項22】 如請求項 21 所述之抗體，其中該效應子分子係 IL-2 突變蛋白質。

【請求項23】 如請求項 22 所述之抗體，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含下列之一種或多種突變：E15Q、H16N、Q22E、D84N、E95Q、Q126E、N29S、Y31S、Y31H、K35R、T37A、K48E、N71R、L53I、L56I、L80I、L118I、V69A、Q74P、N88D、N88R、C125A 或 C125S。

【請求項24】 如請求項 22 或 23 所述之抗體，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L53I、L56I、L80I 或 L118I 突變。

【請求項25】 如請求項 22 至 24 中任一項所述之抗體，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 N88D 突變。

【請求項26】 如請求項 22 至 25 中任一項所述之抗體，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 E15Q、H16N、Q22E、D84N、E95Q 或 Q126E 突變。

【請求項27】 如請求項 22 或 23 所述之抗體，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 N29S、Y31S、Y51H、K35R、T37A、K48E、V69A、N71R、Q74P、N88D、N88R、C125A 或 C125S 突變。

【請求項28】 如請求項 22 至 27 中任一項所述之抗體，其中該 IL-2 突變蛋白質係融合或鏈結至 Fc 肽。

【請求項29】 如請求項 28 所述之抗體，其中該 Fc 肽係包含突變，該突變係位於根據 EU 編號系統之 L234、L235 及 G237 位置以及根據 Kabat

編號系統之 L247、L248 及 G250 的一個或多個位置。

**【請求項30】** 如請求項 28 所述之抗體，其中該 Fc 肽係包含根據 EU 編號系統之 L234A 突變、L235A 突變及/或 G237A 突變。

**【請求項31】** 如請求項 21 所述之抗體，其中該鏈結至效應子分子之抗體係包含第一多肽鏈及第二多肽鏈，該第一多肽鏈及第二多肽鏈係形成靶向效應子多肽，其中

該第一鏈係包含具有下式之多肽：

$V_H-H_c$ -鏈結基- $C_1$ ，其中  $V_H$  可如請求項 1 至 20 項中任一項所述之抗體的重鏈可變域； $H_c$  係重鏈恆定域諸如 CH1-CH2-CH3 域 (SEQ ID NO：44)，該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基，並且  $C_1$  係該融合或鏈結至 Fc 蛋白質之 IL-2 突變蛋白質，其中該 Fc 蛋白質係融合或鏈結於該 IL-2 突變蛋白質之 N 端或 C 端；以及

該第二鏈係包含具有式  $V_L-L_c$  之多肽，其中  $V_L$  係如申請專利範圍 1 至中任一項所述之抗體的輕鏈可變域，並且該  $L_c$  域係  $\kappa$  輕鏈恆定域。

**【請求項32】** 一種多肽，係具有下式：

Ab-恆定域-鏈結基 A-IL2 突變蛋白質-鏈結基 B-Fc 區，

其中該 Ab 係如請求項 1 至 20 項中任一項所述之重鏈可變區；

該恆定域係 IgG 恆定域，諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4；

鏈結基 A 係諸如本文中所提供之彼等的鏈結基；

IL2 突變蛋白質係諸如本文中所提供之彼等的 IL-2 突變蛋白質；

鏈結基 B 係肽鏈結基；以及

Fc 區係諸如本文中所提供之彼等的 Fc 區。

【請求項33】 如請求項 32 所述之多肽，其中該重鏈可變區係如表 7 中提供之重鏈可變區。

【請求項34】 如請求項 32 所述之多肽，其中該重鏈可變區係如表 7 中純株 ID 為 6、75 或 79 之重鏈可變區。

【請求項35】 如請求項 32 所述之多肽，其中該重鏈可變區係包含表 7 之 6、75 或 79 之重鏈域的 CDR。

【請求項36】 如請求項 32 所述之多肽，其中該重鏈可變區係包含 SEQ ID NO：414、SEQ ID NO：591 或 SEQ ID NO：599 之序列。

【請求項37】 如請求項 32 所述之多肽，其中該重鏈可變區係包含：  
SEQ ID NO：90 之第一 CDR、SEQ ID NO：91 之第二 CDR、以及  
SEQ ID NO：92 之第三 CDR；

SEQ ID NO：359 之第一 CDR、SEQ ID NO：170 之第二 CDR、以及  
SEQ ID NO：360 之第三 CDR；或

SEQ ID NO：135 之第一 CDR、SEQ ID NO：381 之第二 CDR、以及  
SEQ ID NO：382 之第三 CDR。

【請求項38】 如請求項 32 至 38 中任一項所述之多肽，其中鏈結基 A 係包含(GGGGS)<sub>n</sub> 或(GGGGA)<sub>n</sub> 或其混合物的序列，其中 n 係各自獨立為 1 至 10。

【請求項39】 如請求項 32 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：32、33、34、35、36、37、38、39、40 或 41 中之任一者的序列。

【請求項40】 如請求項 32 或 39 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質

係包含 T3A 突變。

【請求項41】 如請求項 32 至 40 中任一項所述之多肽，其中鏈結基 B 係鏈結基，諸如包含(GGGGS)<sub>n</sub> 或(GGGGA)<sub>n</sub> 或其混合物之序列的肽鏈結基，其中 n 係各自獨立為 1 至 10。

【請求項42】 如請求項 32 至 41 中任一項所述之多肽，其中該 Fc 區係包含具有 SEQ ID NO：21 或 SEQ ID NO：28 之序列的肽。

【請求項43】 如請求項 32 至 42 中任一項所述之多肽，其中該多肽包含具有式 VL-恆定域輕的第二多肽，其中 VL 係如請求項 1 至 20 項中任一項所述之抗體的輕鏈可變域，並且該恆定域輕係 IgG 輕鏈恆定域。

【請求項44】 如請求項 43 所述之多肽，其中 VL 係包含 SEQ ID NO：415、SEQ ID NO：592 或 SEQ ID NO：600 之序列，或 VL 序列係如表 7 中所提供者。

【請求項45】 如請求項 43 所述之多肽，其中該 VL 係包含：

SEQ ID NO：93 之第一 CDR、SEQ ID NO：87 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：94 之第三 CDR；

SEQ ID NO：361 之第一 CDR、SEQ ID NO：362 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：363 之第三 CDR；或

SEQ ID NO：383 之第一 CDR、SEQ ID NO：384 之第二 CDR、以及 SEQ ID NO：385 之第三 CDR。

【請求項46】 如請求項 42 至 45 中任一項所述之多肽，其中該恆定域輕係包含 SEQ ID NO：45 之序列。

【請求項47】 一種包含式 IL2 突變蛋白質-鏈結基 A-Fc 區-鏈結基 B-

Ab 的多肽，其中：

IL2 突變蛋白質係本文中提供之任意 IL-2 突變蛋白質；

鏈結基 A 及鏈結基 B 係各自獨立為如本文所提供者之鏈結基；

Fc 區係諸如本文所提供之 Fc 肽；以及

該 Ab 係組織靶向部分，諸如本文中提供之彼等。

**【請求項48】** 如請求項 47 所述之多肽，其中該 Ab 係結合至 MAdCAM 或另一細胞表面靶標之抗體，如本文中提供者。

**【請求項49】** 如請求項 48 所述之多肽，其中該結合至 MAdCAM 之抗體係如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗體。

**【請求項50】** 如請求項 49 所述之多肽，其中該抗體係 scFV 型式。

**【請求項51】** 如請求項 50 所述之多肽，其中該 scFV 型式之抗體係如表 6 中提供之抗體。

**【請求項52】** 如請求項 49 所述之多肽，其中該結合至 MAdCAM 之抗體係包含如表 6 或表 7 中詳述之 CDR。

**【請求項53】** 如請求項 21 所述之抗體，其中該效應子分子係結合至 PD-1 之抗體。

**【請求項54】** 如請求項 53 所述之抗體，其中該結合至 PD-1 之抗體係 PD-1 促效劑。

**【請求項55】** 一種多肽，其係包含結合至表現 MAdCAM 之靶標細胞的 MAdCAM 靶向部分以及效應子結合/調控部分，

其中該 MAdCAM 靶向部分係如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗體，



其中該效應子結合/調控部分係 IL-2 突變蛋白質多肽(IL-2 突變蛋白質)，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO：60 之序列，其中 X1、X2、X3 及 X4 之至少一者係 I 且剩餘者係 L 或 I。

【請求項56】 如請求項 55 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係結合至藉由免疫細胞表現之受體。

【請求項57】 如請求項 55 所述之多肽，其中該化合物係具有從 N 端至 C 端之式：

R1---鏈結基區 A—R2 或 R3—鏈結基區 B—R4，

其中，

R1、R2、R3 及 R4 係各自獨立包含該效應子結合/調控部分、該靶向部分，或不存在。

【請求項58】 如請求項 57 之多肽，其中鏈結基區 A 及鏈結基區 B 之一者或兩者係包含 Fc 區。

【請求項59】 如請求項 57 之多肽，其中 R1 及 R2 之一者係 IL-突變蛋白質，並且 R1 及 R2 之一者係如請求項 1 至 20 項中任一項所述之抗 MAdCAM 抗體。

【請求項60】 如請求項 57 之多肽，其中 R1 係 IL-突變蛋白質，並且 R2 係如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗 MAdCAM 抗體。

【請求項61】 如請求項 57 之多肽，其中 R1 之一者係如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗 MAdCAM 抗體，並且一個 R2 係抗 PD-1 抗體。

【請求項62】 如請求項 57 之多肽，其中 R3 及 R4 之一者係 IL-2 突變蛋白質，並且 R3 及 R4 之一者係如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗

MAdCAM 抗體。

【請求項63】 如請求項 57 之多肽，其中 R3 係 IL-2 突變蛋白質，並且 R4 係抗 MAdCAM 抗體。

【請求項64】 如請求項 57 之多肽，其中 R3 係如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗 MAdCAM 抗體，並且一個 R2 係 IL-2 突變蛋白質。

【請求項65】 如請求項 57 至 64 中任一項所述之多肽，其中，該鏈結基係不存在。

【請求項66】 如請求項 57 至 64 中任一項所述之多肽，其中，該鏈結基係 Fc 區。

【請求項67】 如請求項 57 至 64 中任一項所述之多肽，其中，該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基。

【請求項68】 如請求項 57 所述之多肽，其中該鏈結基係 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 22)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 30)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 619、或 GGGGS (SEQ ID NO: 23)。

【請求項69】 如請求項 55 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO: 6 之 IL-2 序列，其中該肽係包含對應於 SEQ ID NO: 6 之位置 53、56、80 或 118 之位置的突變。

【請求項70】 如請求項 55 至 69 中任一項所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 SEQ ID NO: 6 之 IL-2 序列，其中該肽係包含對應於 SEQ ID NO: 6 之位置 53、56、80 或 118 之位置的突變。

【請求項71】 如請求項 69 所述之多肽，其中該突變係位置 53、56、80

或 118 的 L 至 I 突變。

【請求項72】 如請求項 70 所述之多肽，其中該突變係位置 53、56、80 或 118 的 L 至 I 突變。

【請求項73】 如請求項 55、69 或 72 所述之多肽，復包含 SEQ ID NO：6 中位置 29、31、35、37、48、69、71、74、88 及 125 之一處或多處的突變。

【請求項74】 如請求項 55 至 73 中任一項所述之多肽，其中該突變蛋白質復包含位於 E15、H16、Q22、D84、E95 或 Q126 之一處或多處之突變，或位置 E15、H16、Q22、D84、E95 或 Q126 之 1、2、3、4、5 或每個係野生型。

【請求項75】 如請求項 55 至 74 中任一項所述之多肽，其中該突變蛋白質中之突變係 E15Q、H16N、Q22E、D84N、E95Q 或 Q126E 之一者或多者。

【請求項76】 如請求項 55 至 75 中任一項所述之多肽，其中該突變蛋白質係包含 V69A 突變。

【請求項77】 如請求項 55 至 76 中任一項所述之多肽，其中該突變蛋白質係包含 Q74P 突變。

【請求項78】 如請求項 55 至 77 中任一項所述之多肽，其中該突變蛋白質係包含 N88D 或 N88R 突變。

【請求項79】 如請求項 55 至 78 中任一項所述之多肽，其中該突變蛋白質係包含 C125A 或 C125S 突變。

【請求項80】 如請求項 55 至 79 中任一項所述之多肽，其中該 IL-2 突

變蛋白質係融合或鏈結至 Fc 肽，諸如包含 SEQ ID NO：59 之序列的蛋白質。

【請求項81】 如請求項 80 所述之多肽，其中該 Fc 肽係包含 L234、L247、L235、L248、G237 及 G250 之一個或多個位置之突變。

【請求項82】 如請求項 80 所述之多肽，其中該突變係 L 至 A 突變或 G 至 A 突變。

【請求項83】 如請求項 80 所述之多肽，其中該 Fc 肽係包含 L247A、L248A 及 G250A 突變。

【請求項84】 如請求項 80 所述之多肽，其中該 Fc 肽係包含 L234A 突變、L235A 突變及/或 G237A 突變。

【請求項85】 如請求項 55 所述之多肽，其中該多肽係包含形成該多肽之第一鏈及第二鏈，其中

該第一鏈係包含：

$V_H$ - $H_c$ -鏈結基- $C_1$ ，其中  $V_H$  係重鏈可變域，其係使用該第二鏈之  $V_L$  域結合至表現在細胞之 MAdCAM； $H_c$  係包含 CH1-CH2-CH3 域之抗體的重鏈；該鏈結基係甘胺酸/絲胺酸鏈結基；以及， $C_1$  係以 N 端或 C 端取向融合至 Fc 蛋白質的 IL-2 突變蛋白質；以及

該第二鏈係包含：

$V_L$ - $L_c$ ，其中  $V_L$  係輕鏈可變域，其係使用該第一鏈之  $V_H$  域結合至表現在細胞之 MAdCAM；並且該  $L_c$  域係輕鏈  $C_K$  域，

其中  $V_L$  及  $V_H$  係包含如請求項 1 至 20 中任一項所述之抗體的序列。

【請求項86】 如請求項 85 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包

含對應於 SEQ ID NO : 6 之位置 53、56、80 或 118 之位置的突變。

【請求項87】 如請求項 86 所述之多肽，其中該突變係位置 53、56、80 或 118 的 L 至 I 突變。

【請求項88】 如請求項 85 所述之多肽，其中該突變蛋白質復包含對應於位置 69、75、88 或 125 之位置的突變或其任意組合。

【請求項89】 如請求項 85 所述之多肽，其係包含選自由下列所組成之群組的突變：L53I、L56I、L80I 及 L118I 之一者以及 V69A、Q74P、N88D 或 N88R 之突變，並且視需要為 C125A 或 C125S。

【請求項90】 如請求項 89 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L53I 突變。

【請求項91】 如請求項 89 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L56I 突變。

【請求項92】 如請求項 89 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L80I 突變。

【請求項93】 如請求項 89 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 L118I 突變。

【請求項94】 如請求項 89 至 93 中任一項所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質係包含 T3A 突變。

【請求項95】 如請求項 89 或 94 所述之多肽，其中該 IL-2 突變蛋白質不包含任何其它突變。

【請求項96】 如請求項 85 所述之多肽，其中該 Fc 蛋白質係包含根據 KABAT 編號之 L247A、L248A 及 G250A 突變或 L234A 突變、L235A 突

變及/或 G237A 突變。

【請求項97】 如請求項 85 所述之多肽，其中該鏈結基係包含 GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO：30)或 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：22)之序列。

【請求項98】 如請求項 55 至 97 中任一項所述之多肽，其中該多肽係包含 Fc 肽，該 Fc 肽係包含本文所揭示之序列。

【請求項99】 一種治療患有炎症性腸病之受驗者的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體以治療該炎症性腸病。

【請求項100】 如請求項 99 所述之方法，其中該患有炎症性腸病之受驗者係患有克隆氏症。

【請求項101】 如請求項 99 所述之方法，其中該患有炎症性腸病之受驗者係患有潰瘍性結腸炎。

【請求項102】 一種治療患有自體免疫性肝炎之受驗者的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如請求項 1 至 98 項中任一項所述之多肽或抗體以治療該自體免疫性肝炎。

【請求項103】 一種治療原發性硬化性膽管炎的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體以治療該原發性硬化性膽管炎。

【請求項104】 一種治療 1 型糖尿病的方法，該方法係包含向該受驗者給藥如請求項 1 至 98 項中任一項所述之多肽或抗體以治療該 1 型糖尿病。

【請求項105】 一種治療移植受驗者的方法，係包含向該受驗者給藥治

療有效量之如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體，從而治療移植(接納者)受驗者。

【請求項106】 一種治療具有經移植之供體組織之受驗者的 GVHD 的方法，係包含向該受驗者給藥治療有效量之如請求項 1 至 98 項中任一項所述之多肽或抗體。

【請求項107】 一種治療患有自體免疫疾患或處於罹患該疾患之風險下或罹患該疾患之風險提高之受驗者的方法，係包含向該受驗者給藥治療有效量之如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體，從而治療該受驗者。

【請求項108】 一種核酸，其係編碼如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體。

【請求項109】 一種載體，係包含如請求項 108 所述之核酸。

【請求項110】 一種細胞，係包含如請求項 108 所述之核酸或如請求項 109 項所述之載體。

【請求項111】 一種作成如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體的方法，係包含培養如請求項 110 所述之細胞以作成如請求項 1 至 98 中任一項所述之多肽或抗體。

【請求項112】 一種蛋白質，係包含如表 6 或表 7 中提供之序列。

【請求項113】 一種結合至 MadCAM 之抗體，其中該抗體係包含如表 6 或表 7 中提供之序列。

【請求項114】 如請求項 113 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係包含：

(i) 包含重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區，其中該重鏈 CDR1 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR1 序列的胺基酸序列；該重鏈 CDR2 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR2 序列的胺基酸序列；並且該重鏈 CDR3 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 CDR3 序列的胺基酸序列；或前述任一者之變體；以及

(ii) 包含輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈 LCDR1 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR1 序列的胺基酸序列；該輕鏈 LCDR2 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR2 序列的胺基酸序列；並且該輕鏈 LCDR3 序列係具有表 6 或表 7 中詳述之任意 LCDR3 序列的胺基酸序列；或前述任一者之變體。

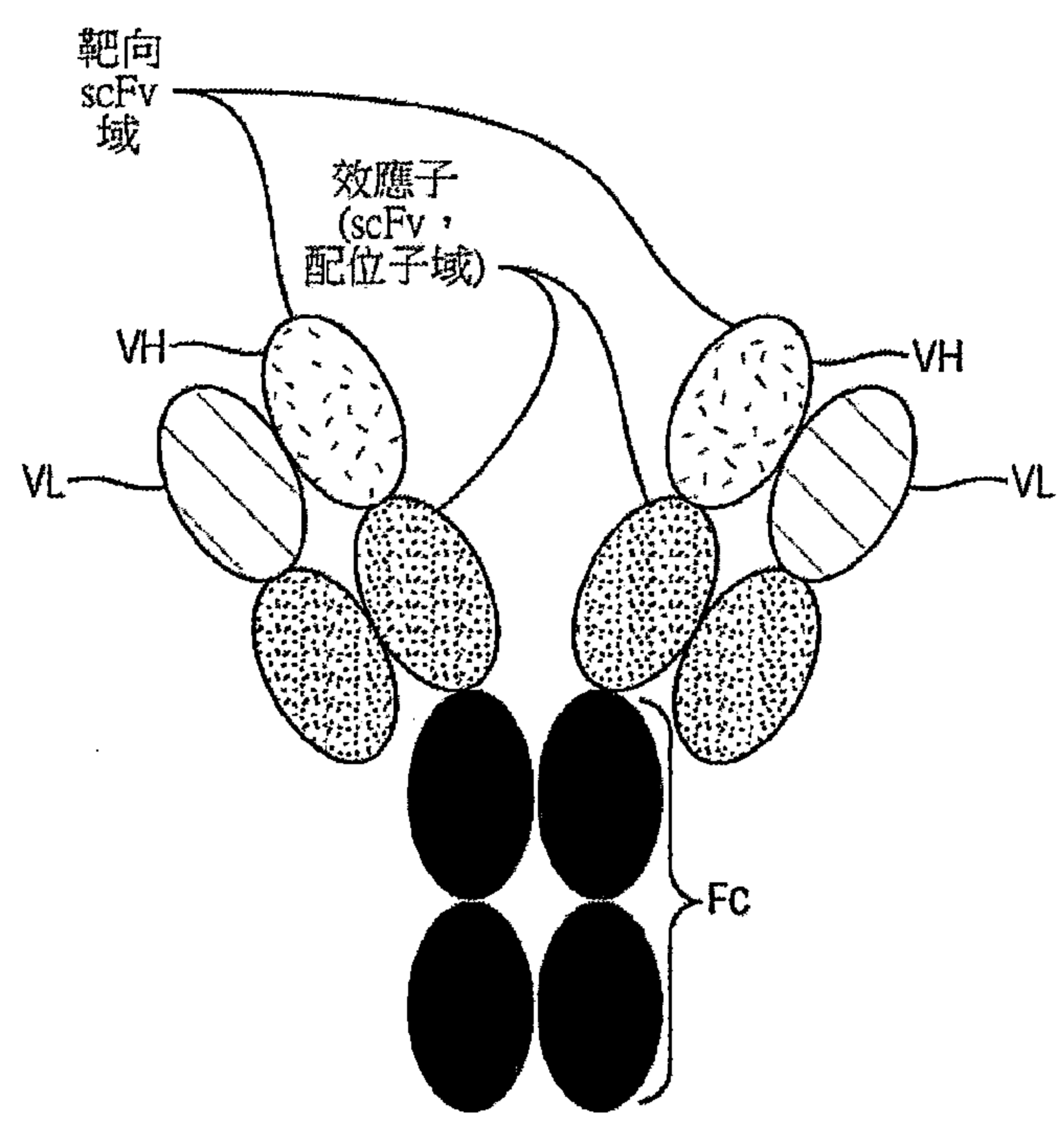
【請求項115】 一種藥物組成物，其係包含如請求項 1 至 98 或第 112 至 114 中任一項所述之多肽或抗體。

【請求項116】 一種藥物組成物，其係包含如請求項 1 至 98 或第 112 至 114 中任一項所述之多肽或抗體。

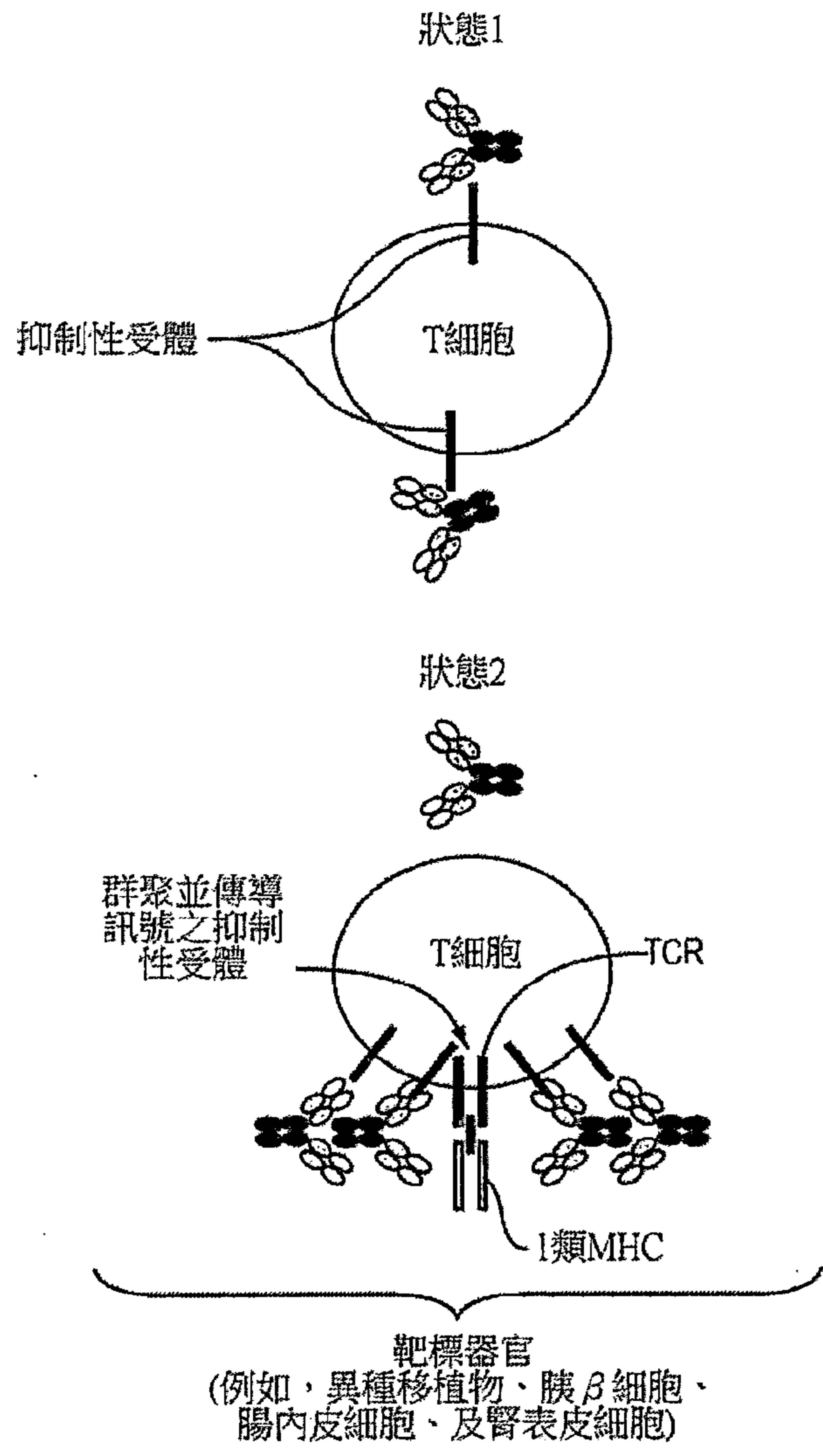
【請求項117】 一種藥物組成物，係包含任何包含如本文所提供之序列的肽。



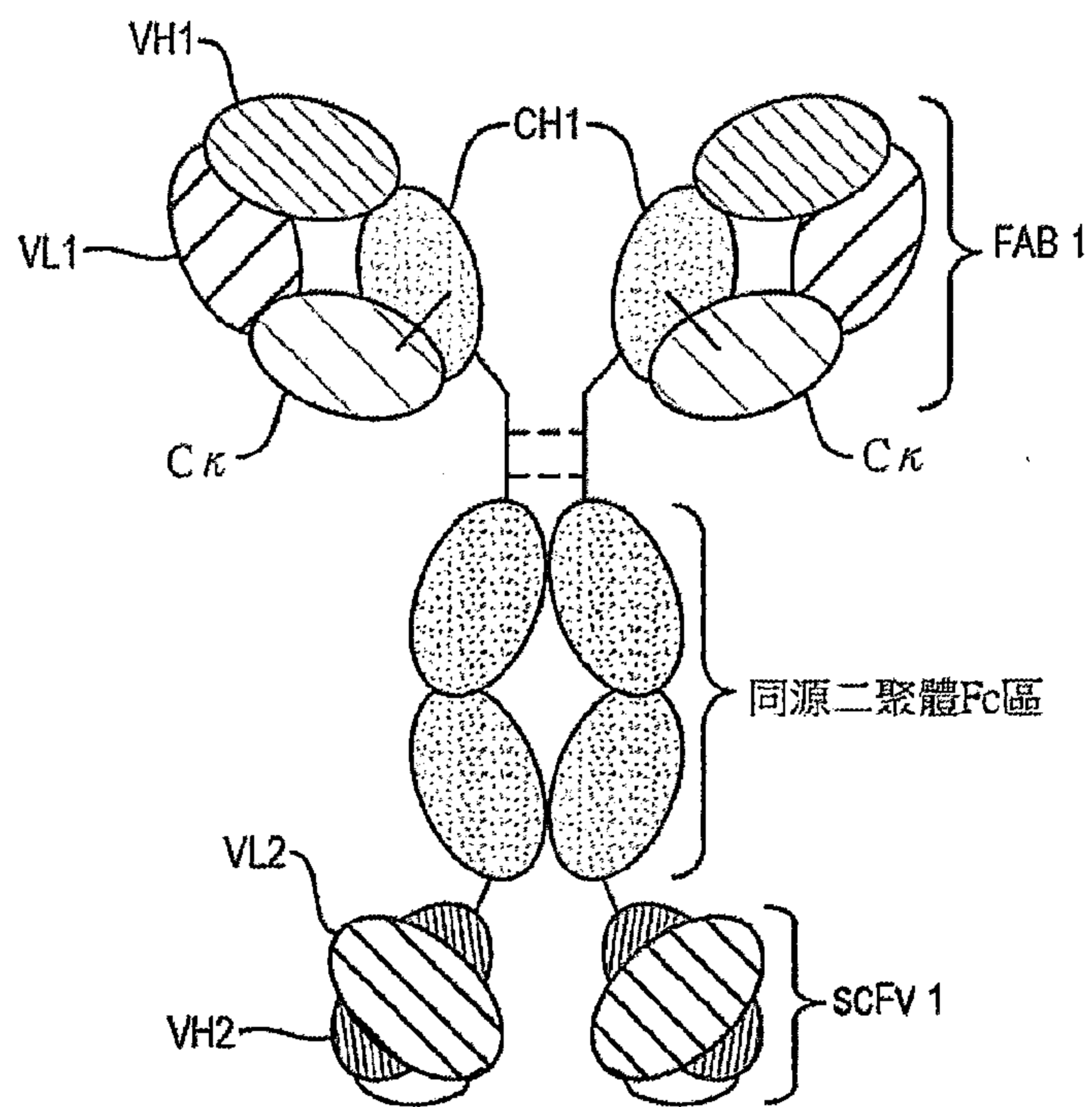
【發明圖式】



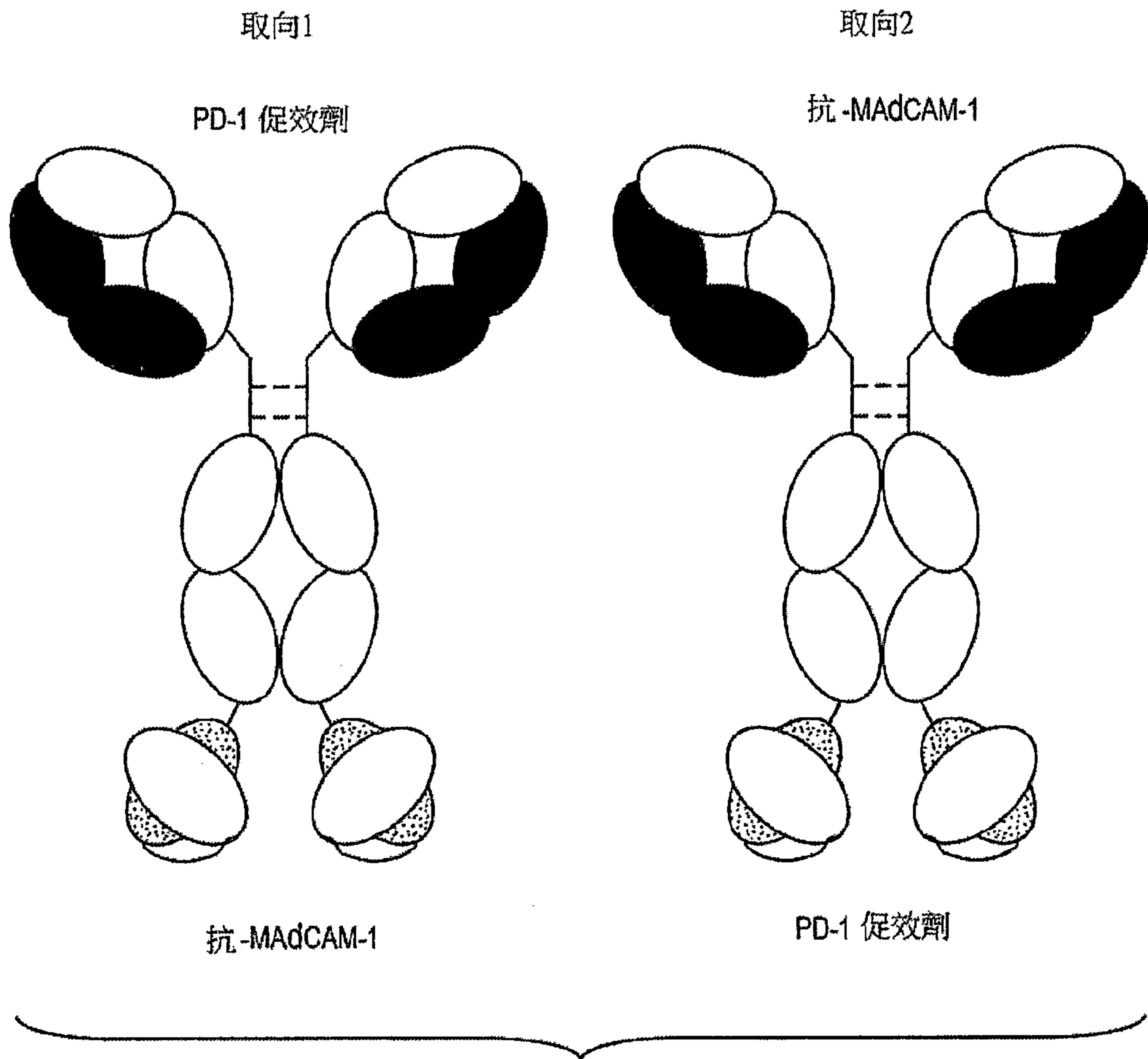
【圖1】



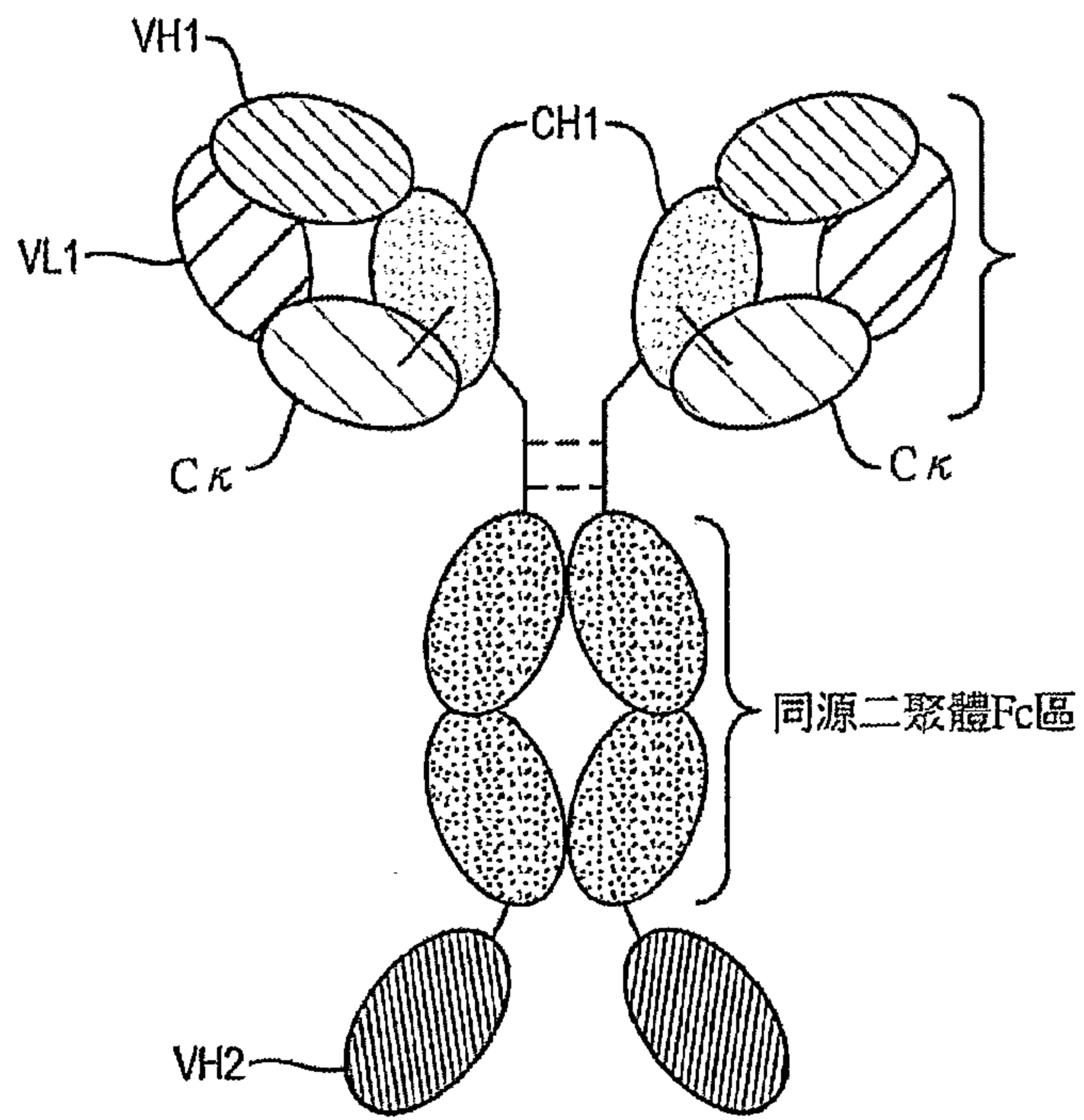
【圖2】



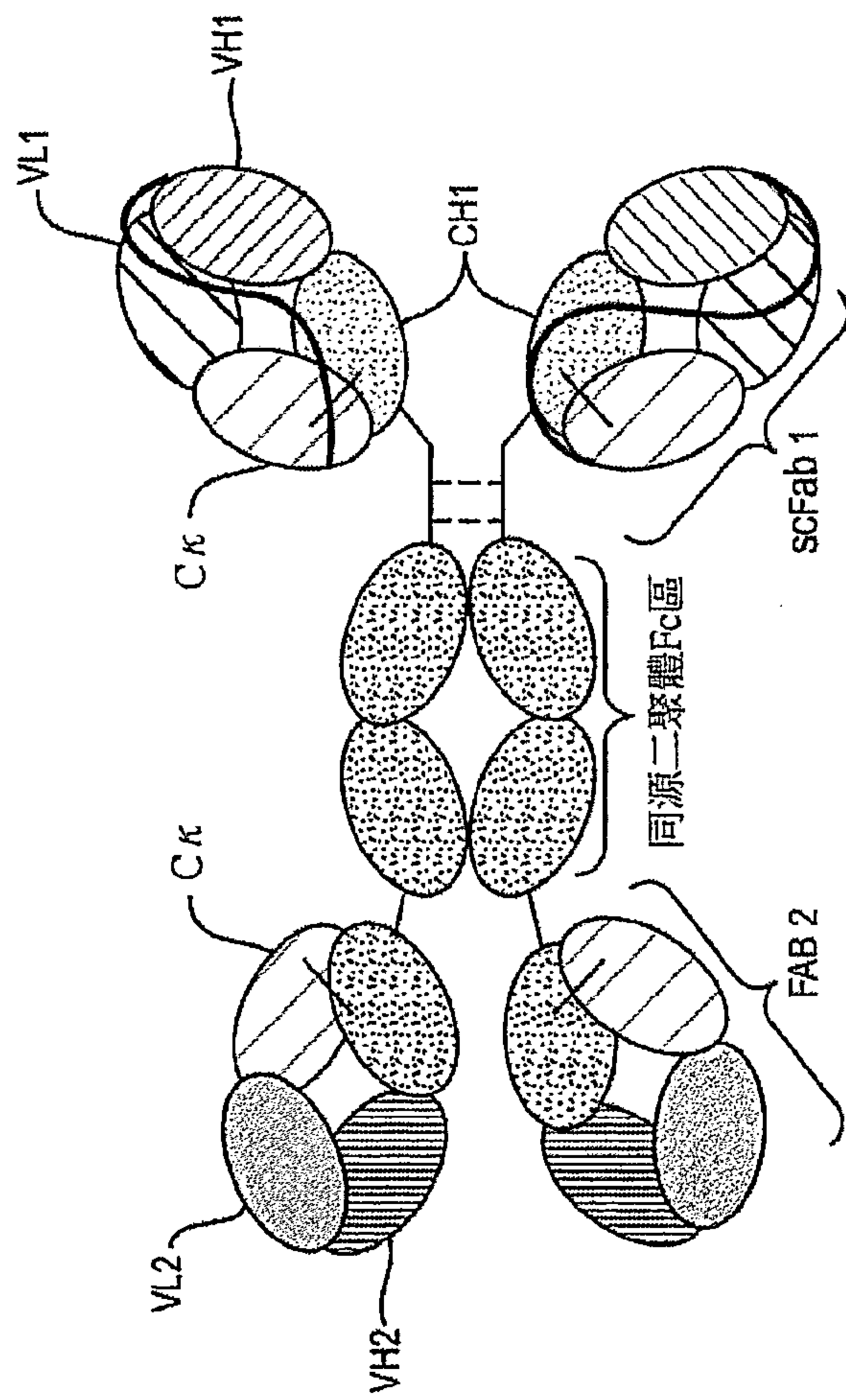
【圖3】



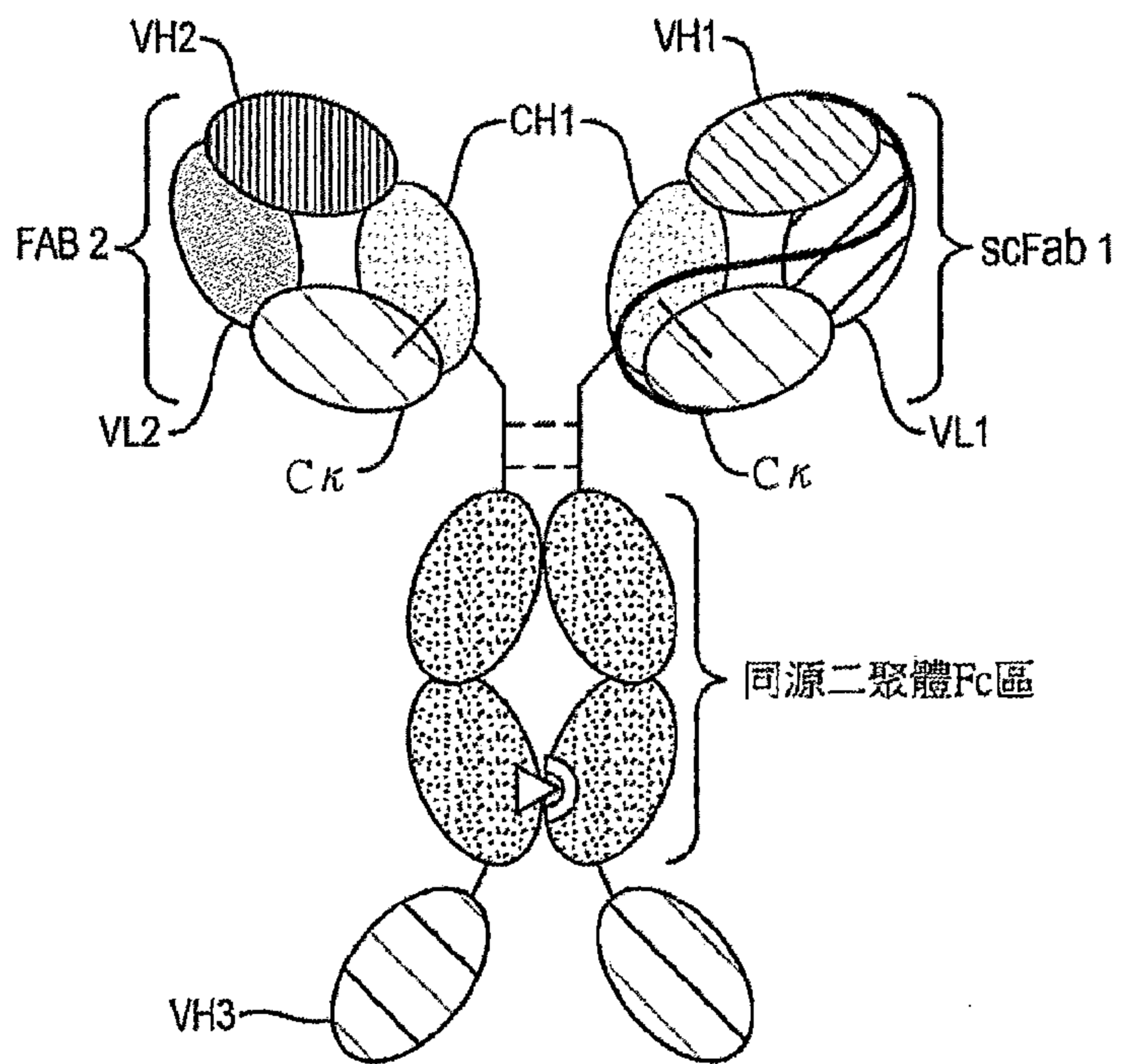
【圖3A】



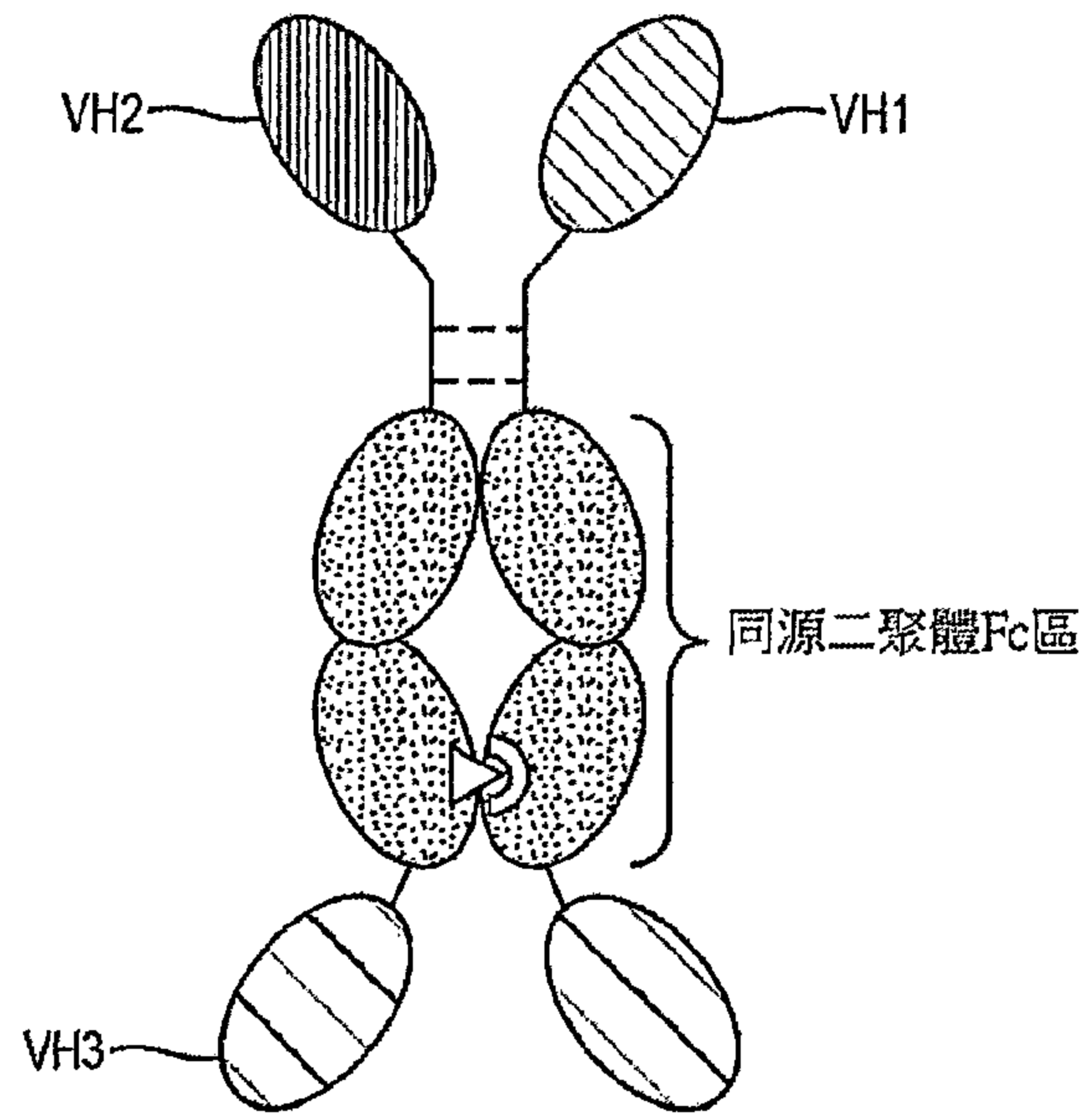
【圖4】



【圖5】

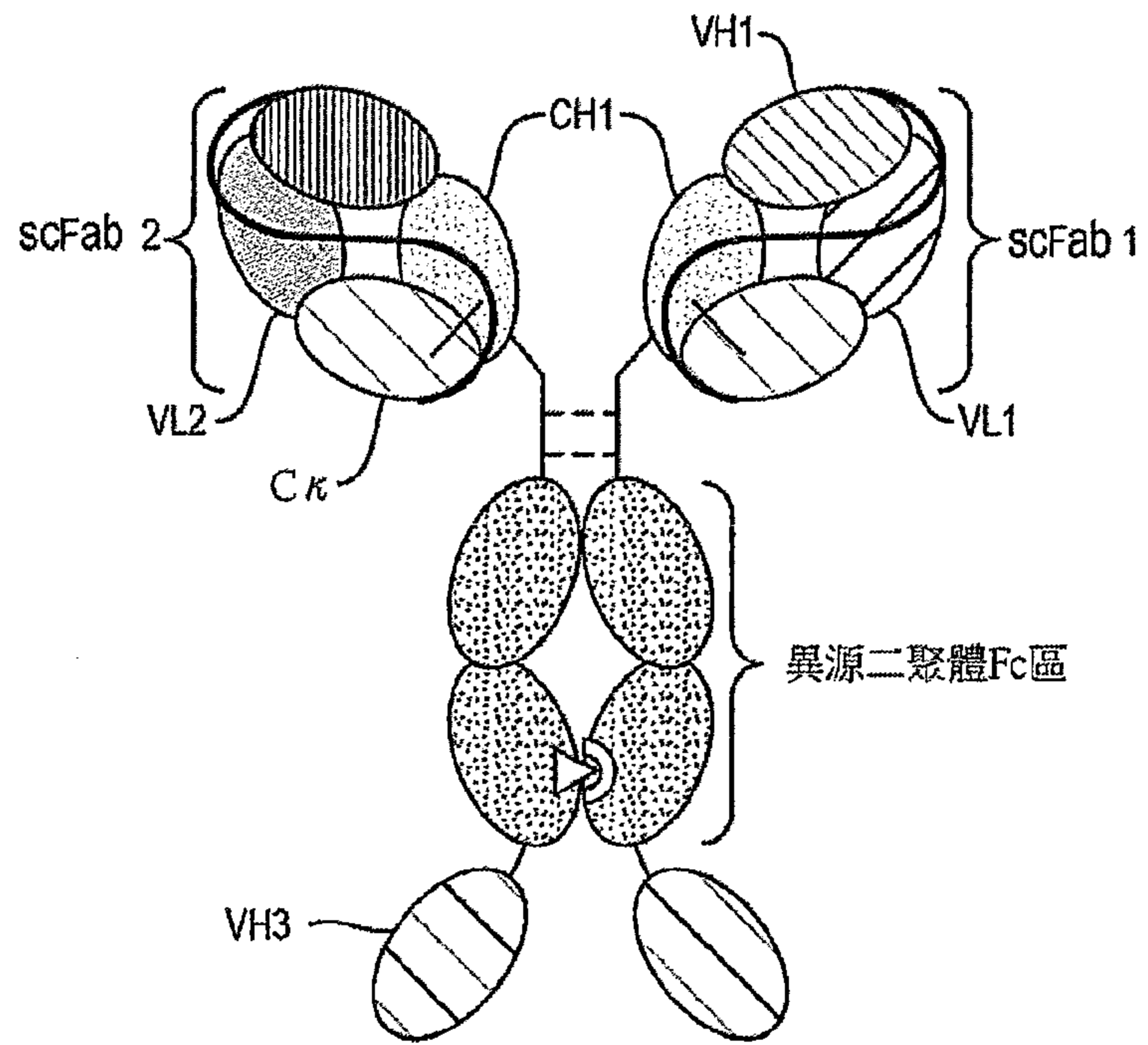


【圖6】

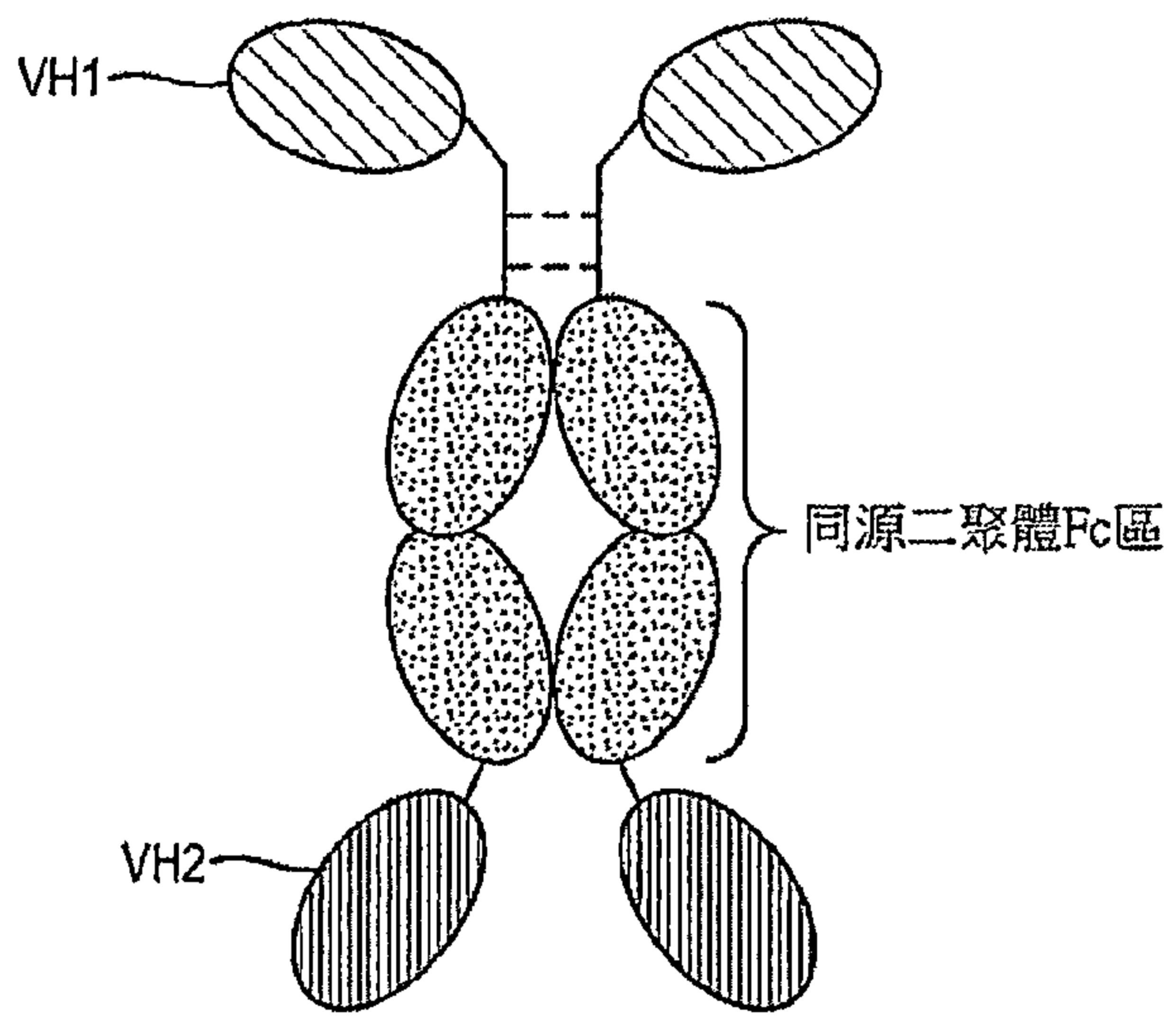


【圖7】

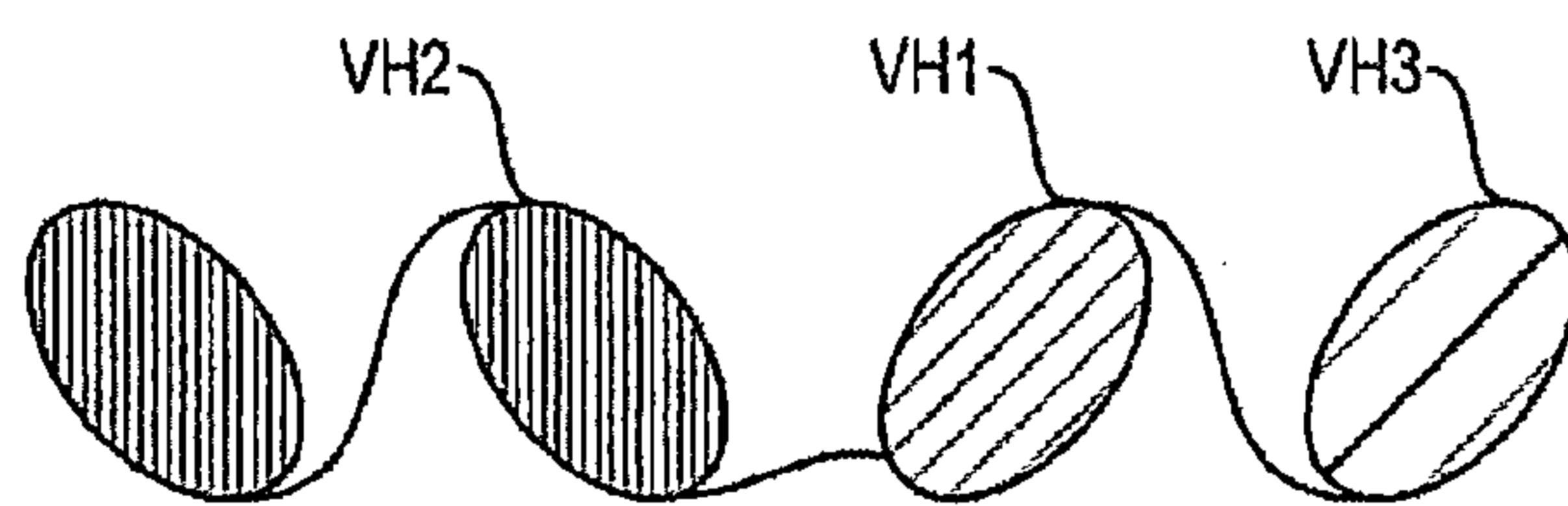




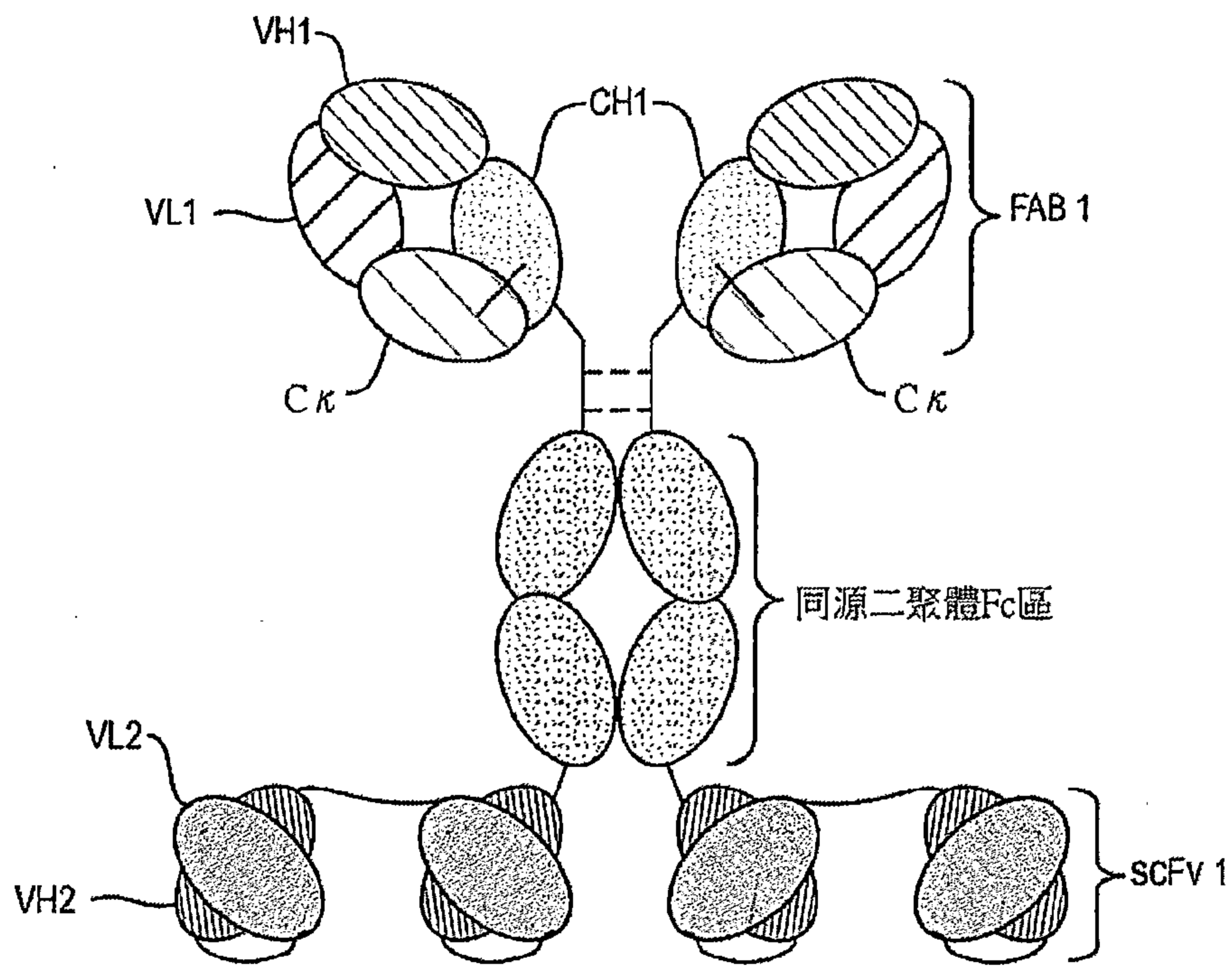
【圖8】



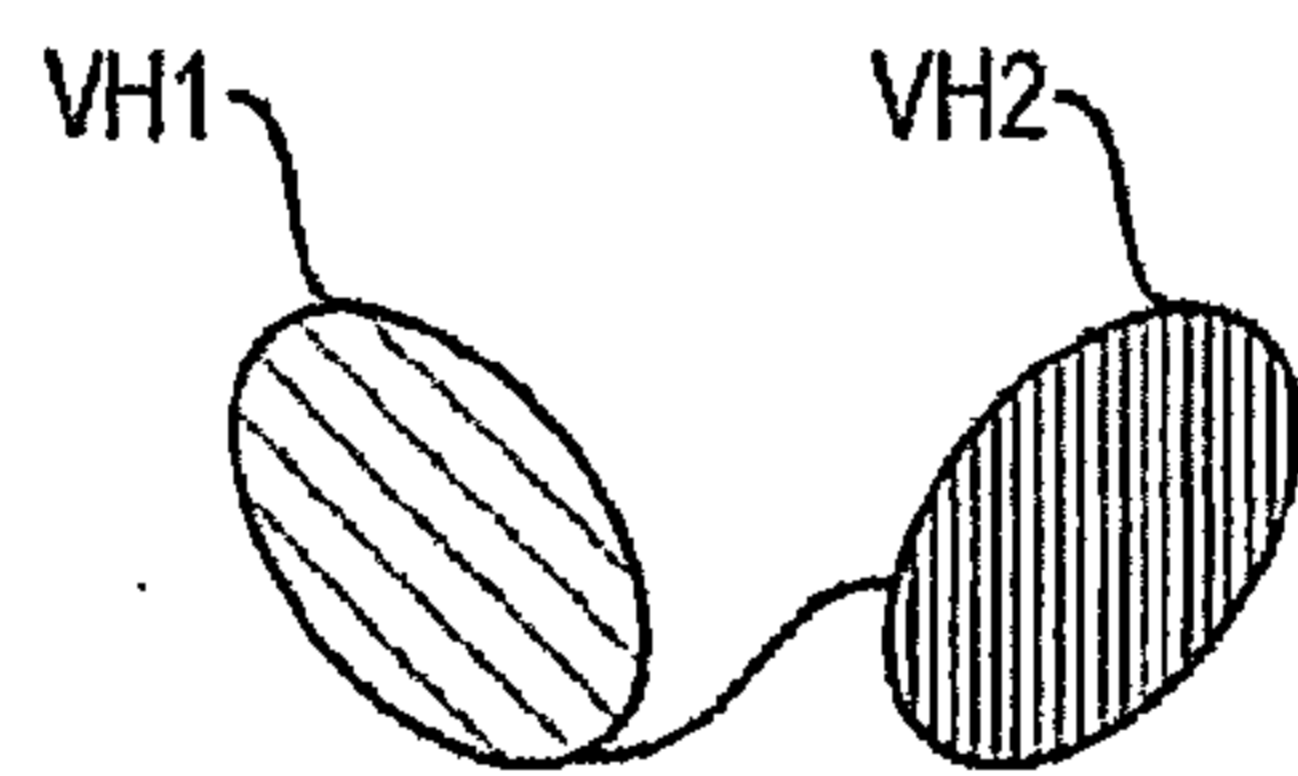
【圖9】



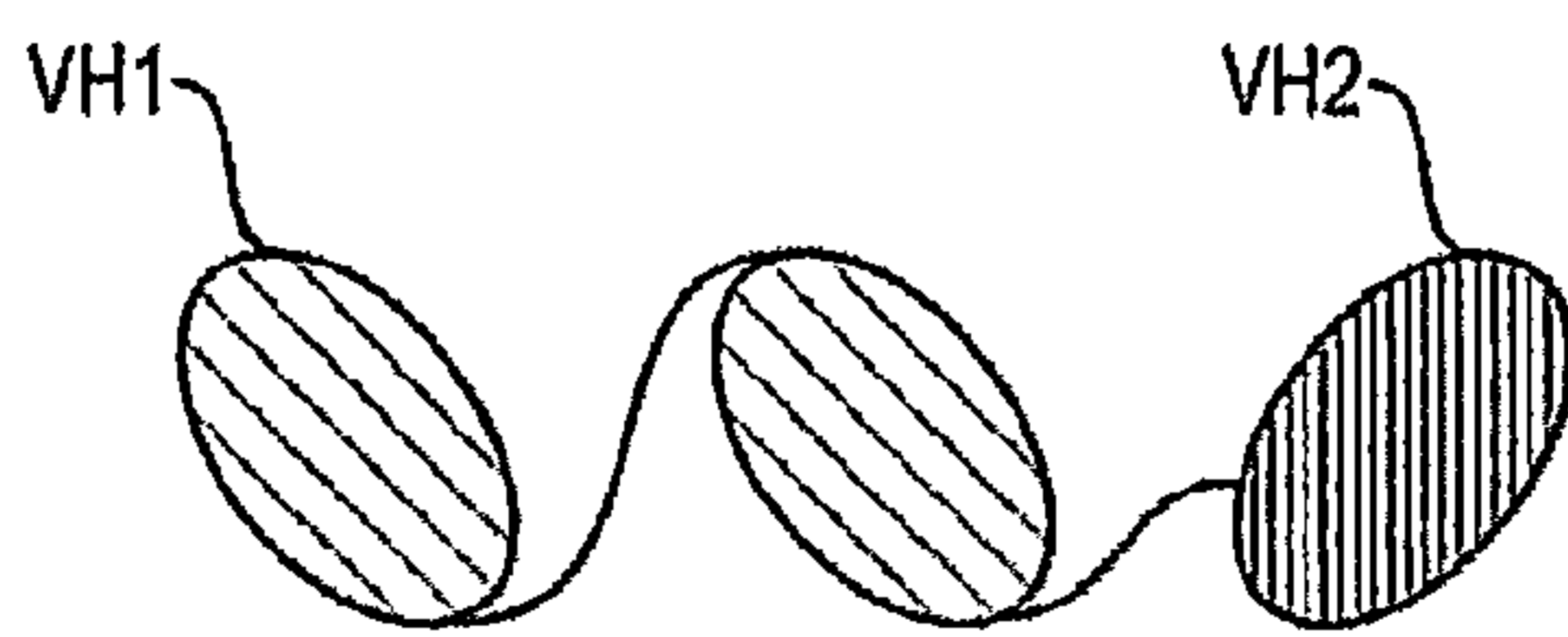
【圖10】



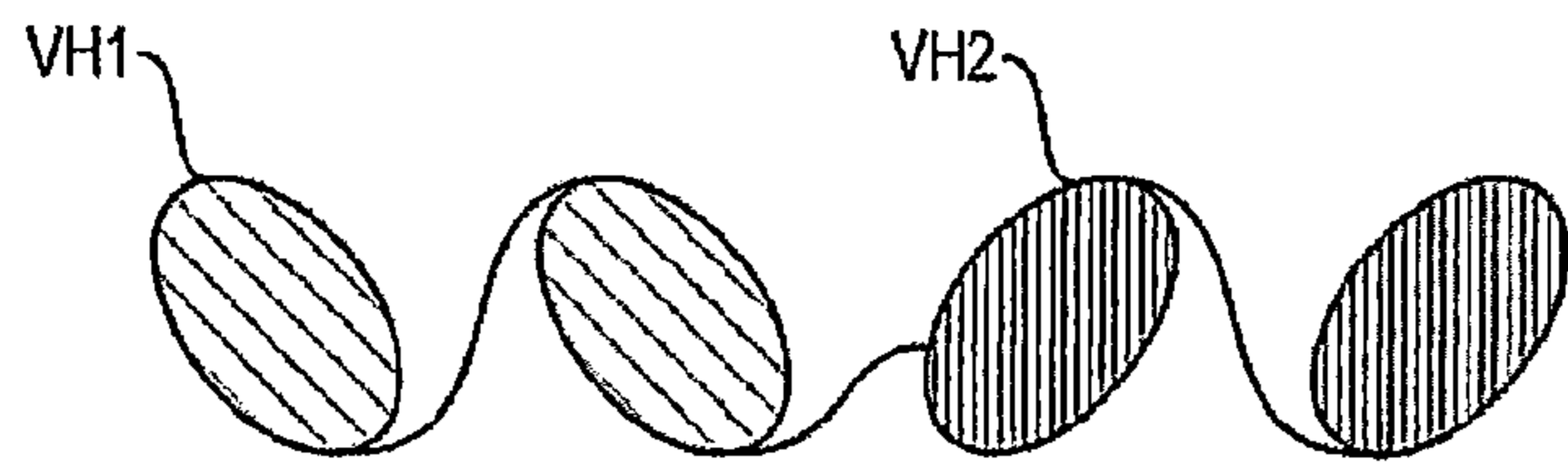
【圖11】



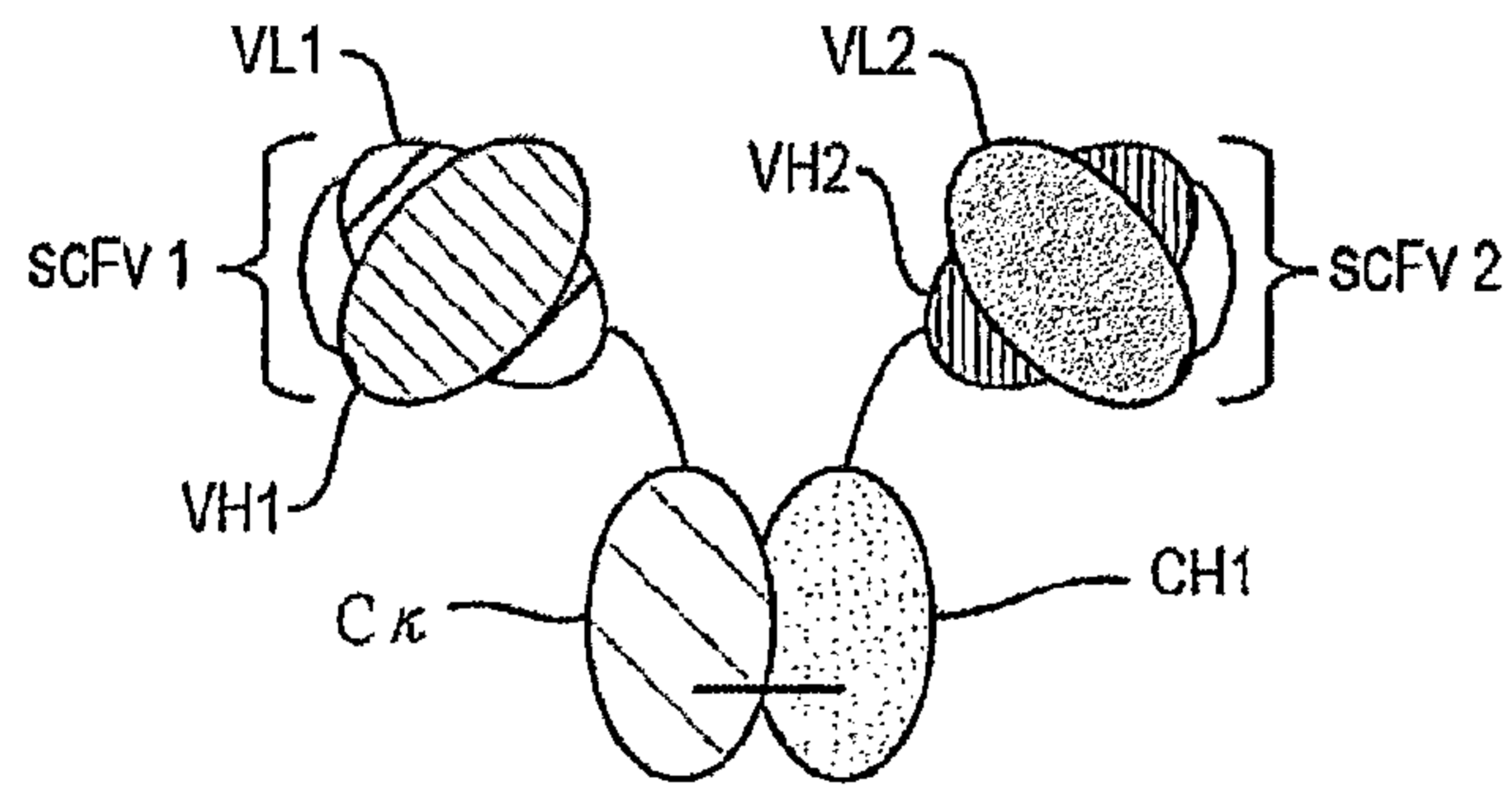
【圖12】



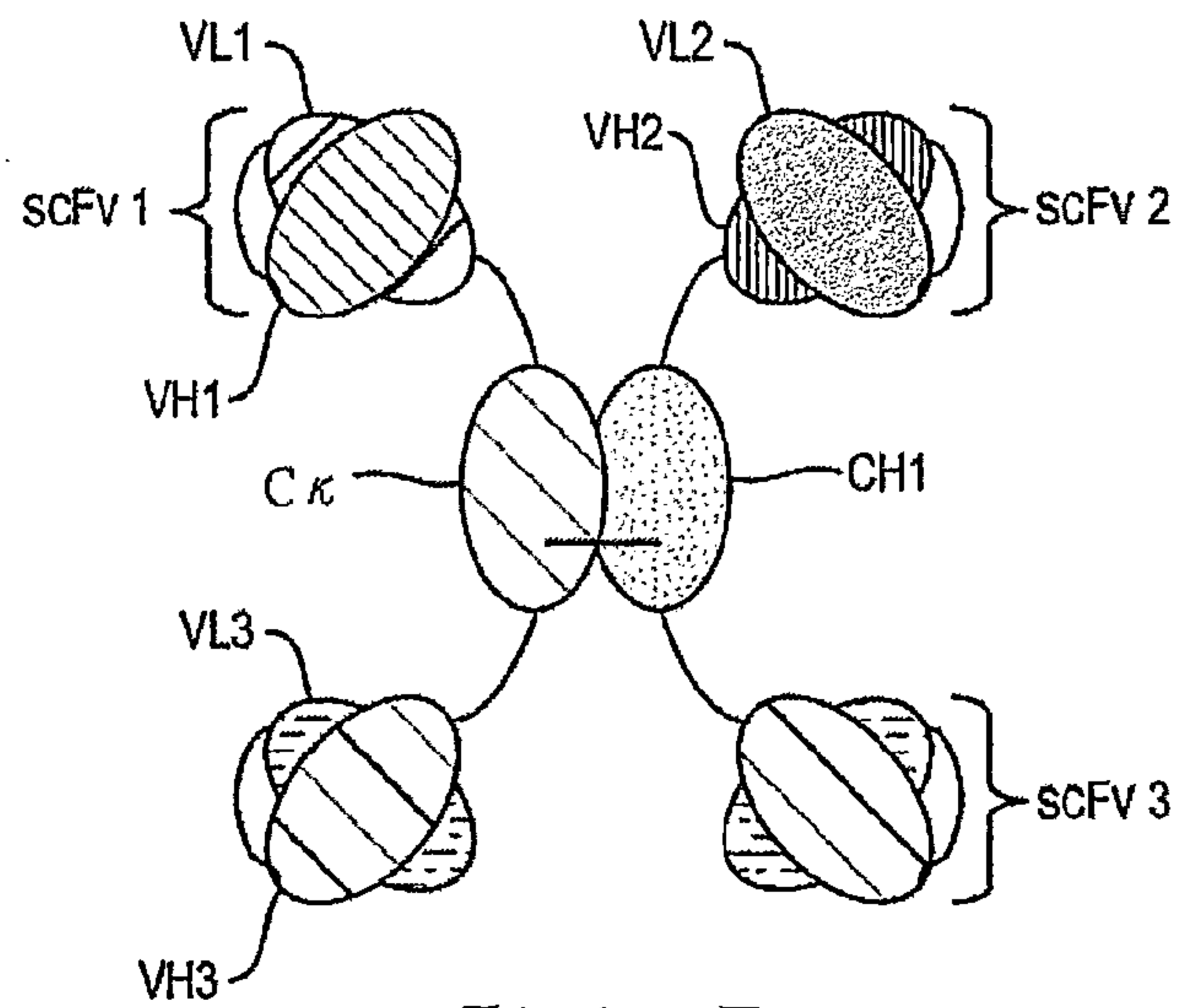
【圖13】



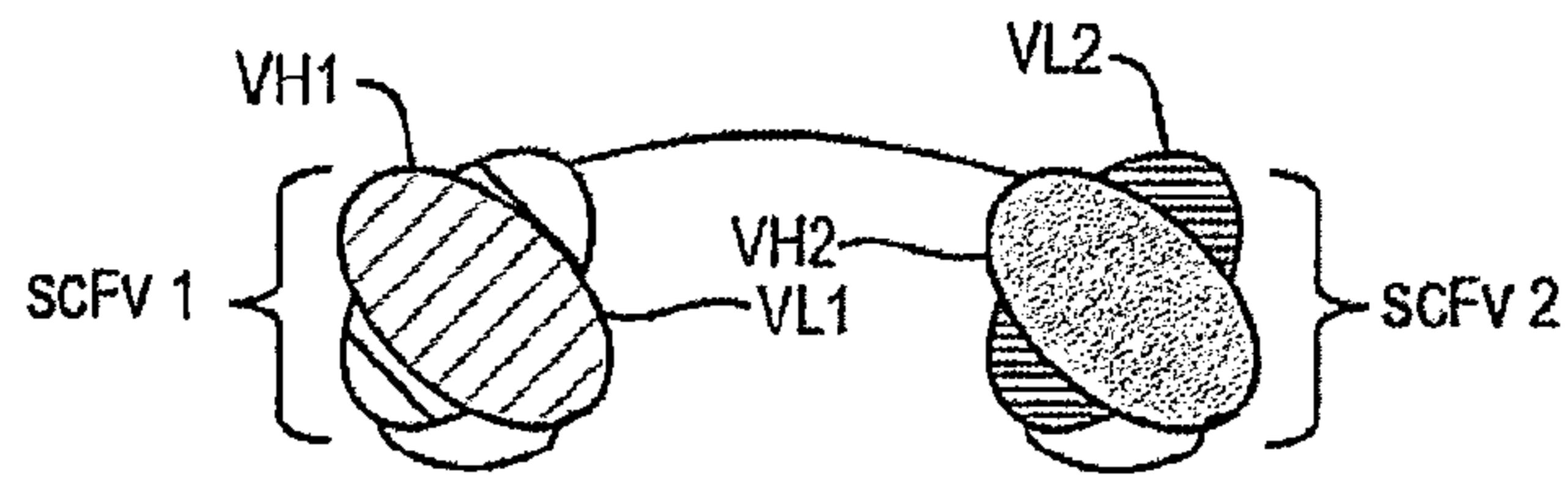
【圖14】



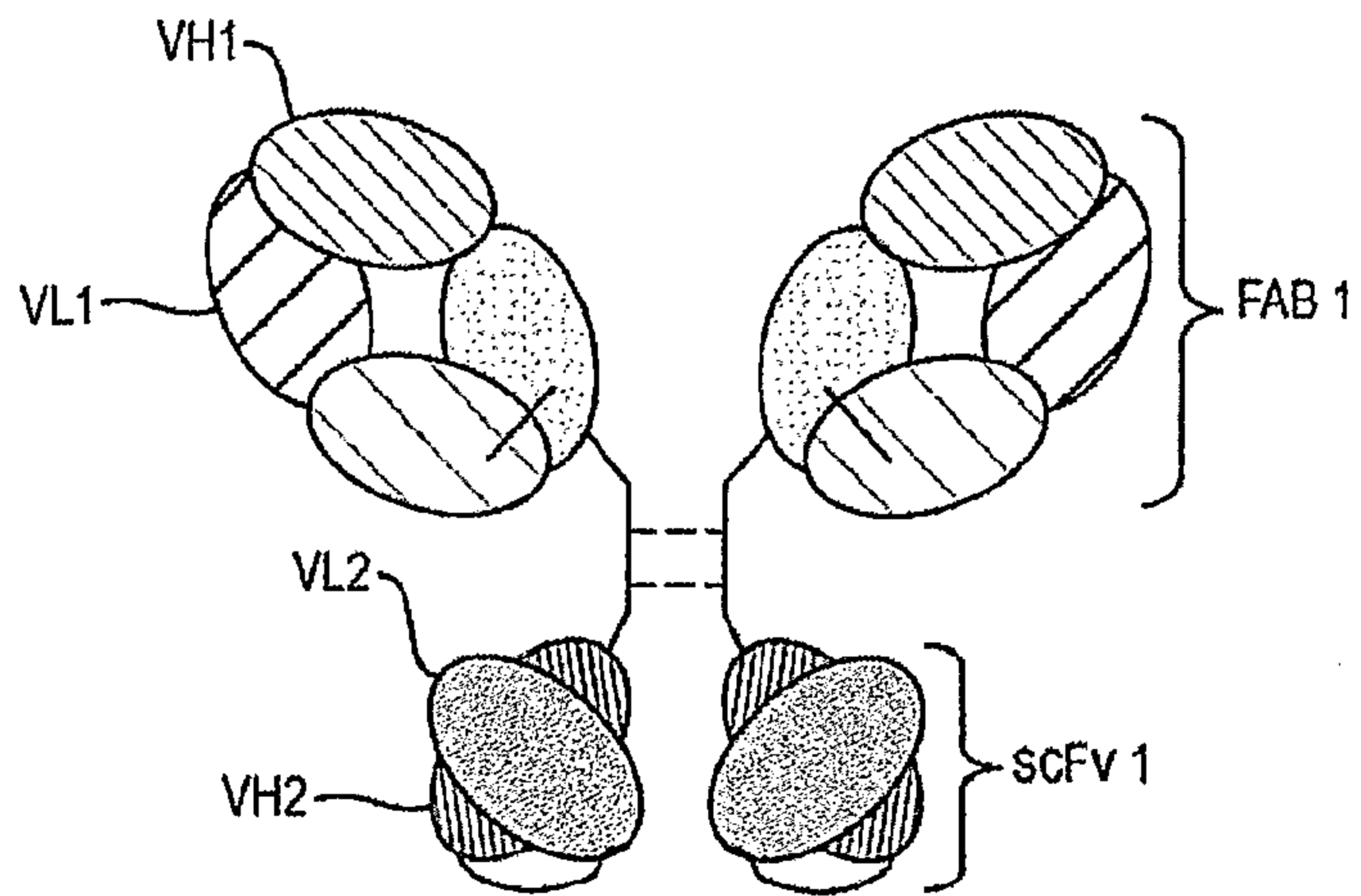
【圖15】



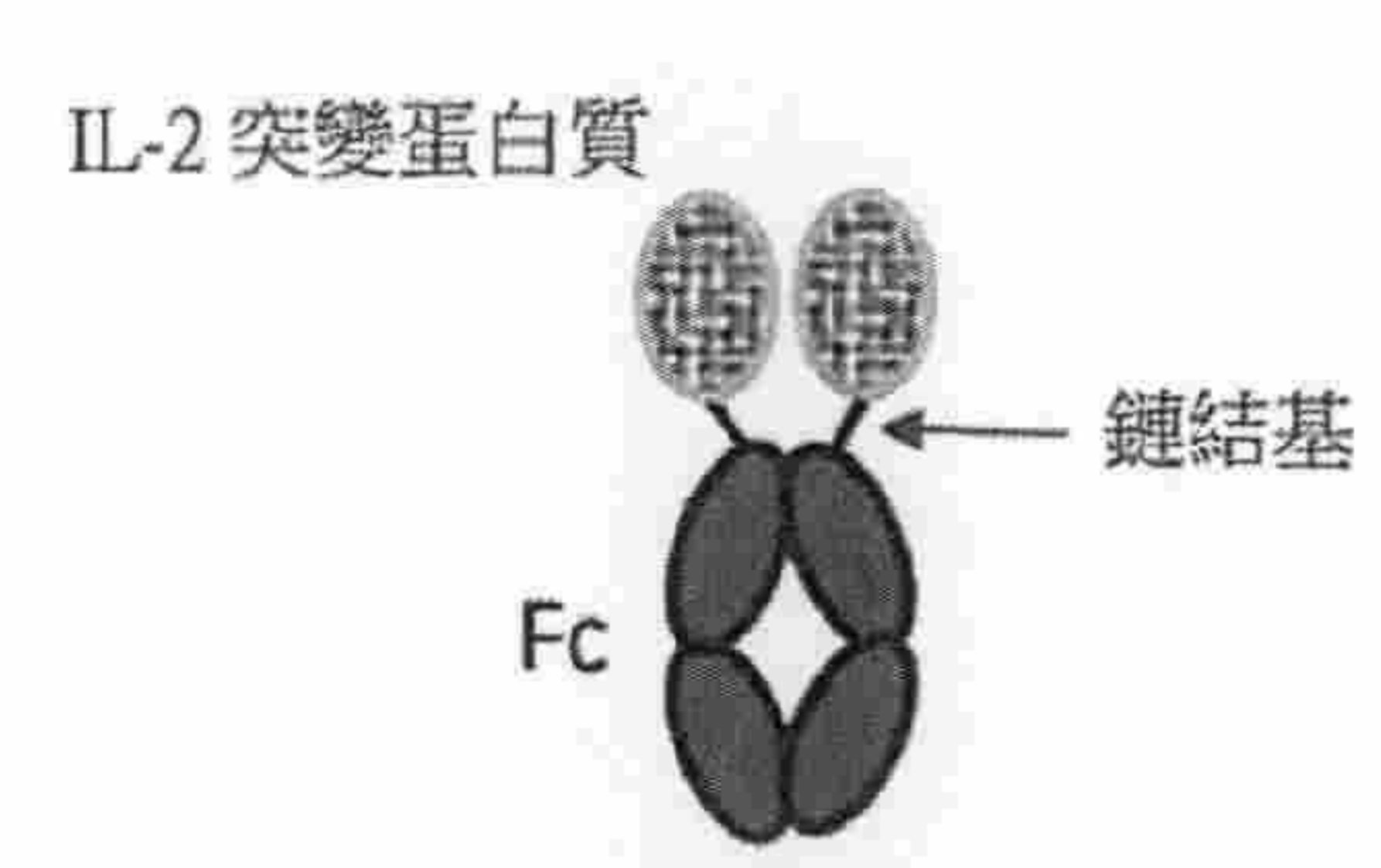
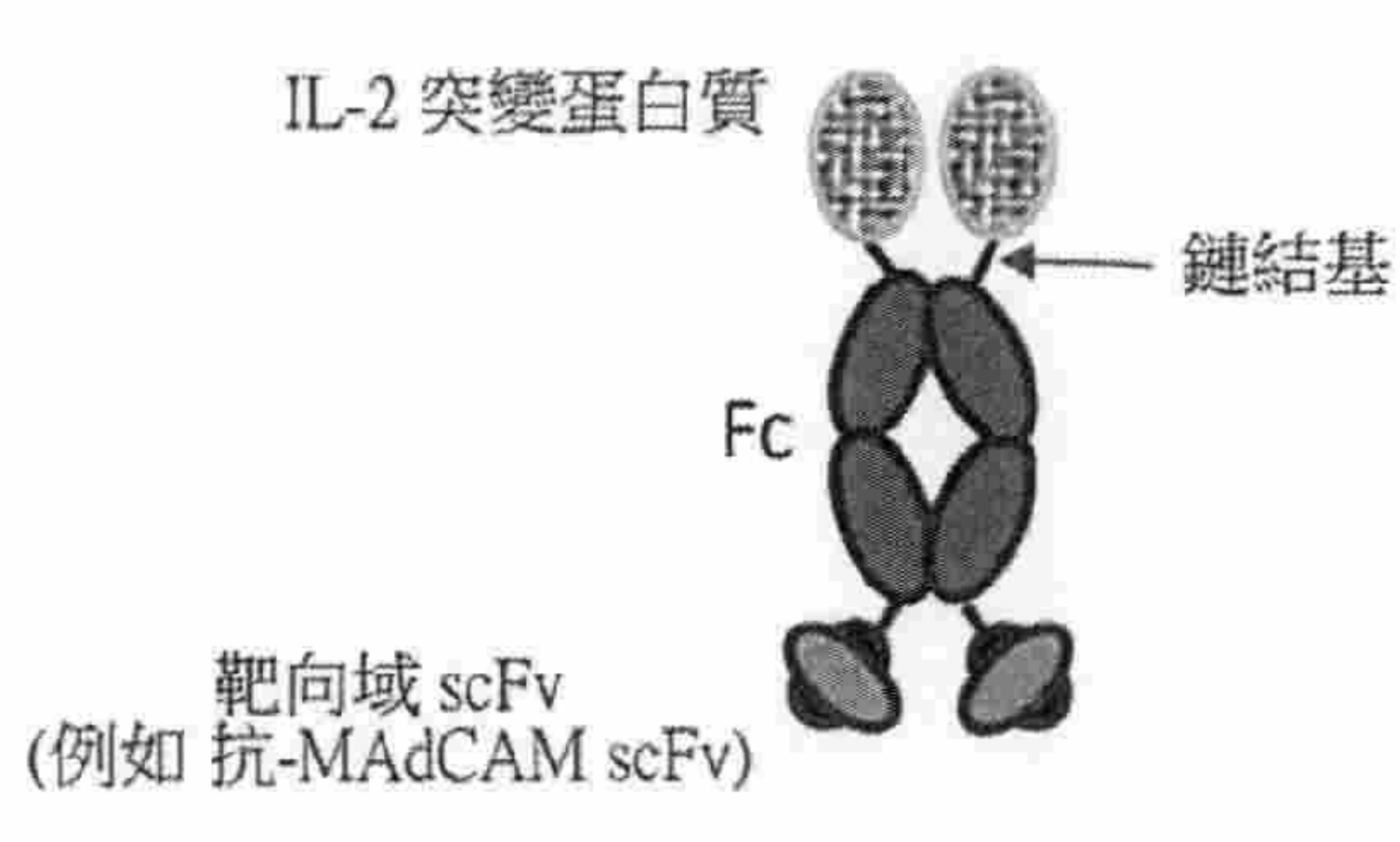
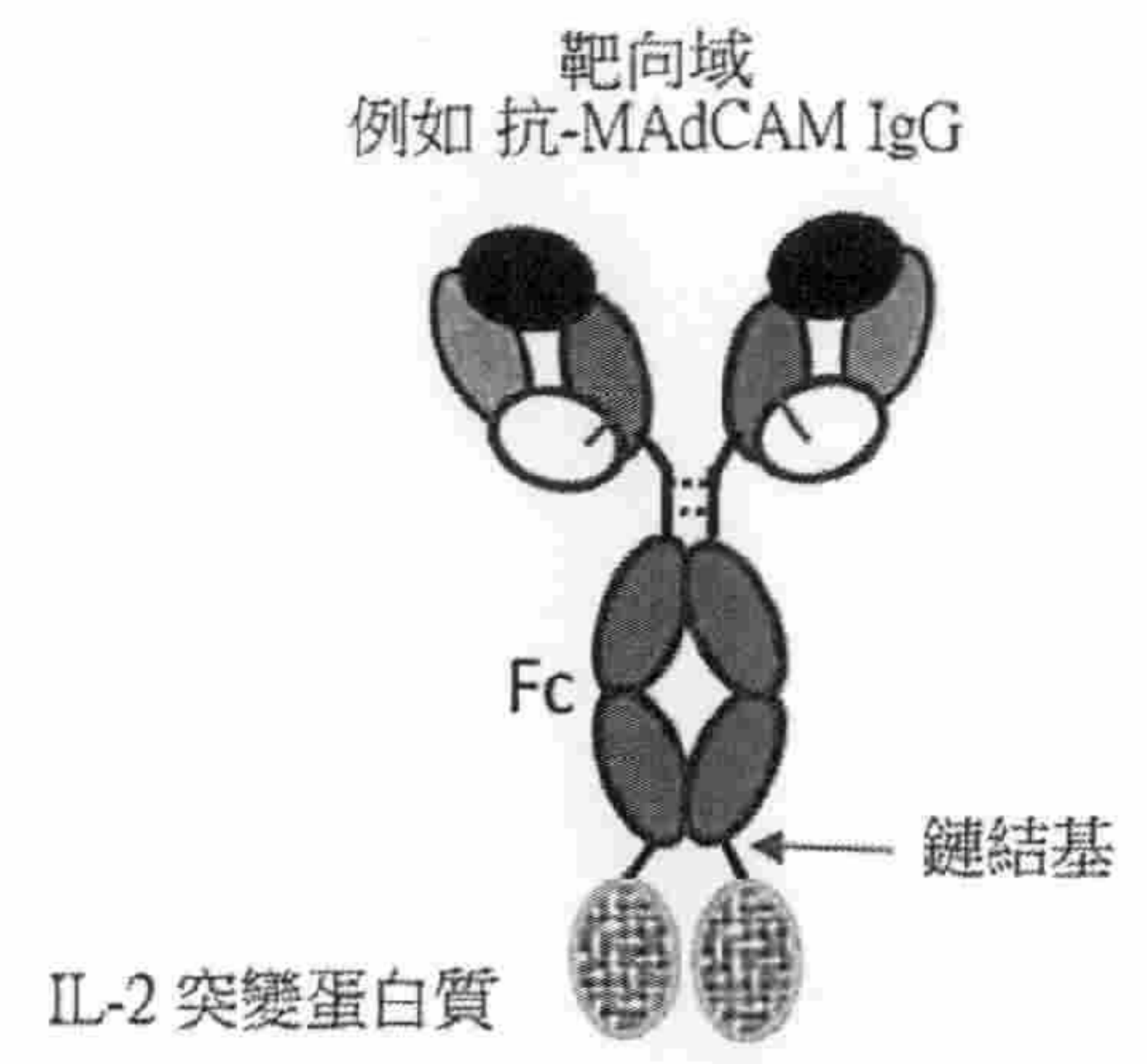
【圖16】



【圖17】



【圖18】



【圖19】