



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I748984 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：106103580

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07K16/24 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

C07K16/46 (2006.01)

C12N15/13 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2016/02/03 美國

62/290,831

(71)申請人：德商安美基研究（慕尼黑）公司（德國）AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH (DE)

德國

美商安美基公司（美國）AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞烏 托拜爾斯 RAUM, TOBIAS (DE)；蒙茲 馬克斯 MUENZ, MARKUS (DE)；
波西 喬漢斯 BROZY, JOHANNES (DE)；庫佛 彼德 KUFER, PETER (DE)；霍
夫曼 派翠克 HOFFMANN, PATRICK (DE)；弗瑞德里奇 馬修斯 FRIEDRICH,
MATTHIAS (DE)；拉托 班諾 RATTEL, BENNO (DE)；波格納 潘蜜拉
BOGNER, PAMELA (DE)；沃夫 安德列斯 WOLF, ANDREAS (DE)；龐波 柯
尼里斯 POMPE, CORNELIUS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201326214A

WO 2014/138449A1

WO 2014/153063A1

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：9 共 400 頁

(54)名稱

BCMA 及 CD3 雙特異性 T 細胞嚙合抗體構築體

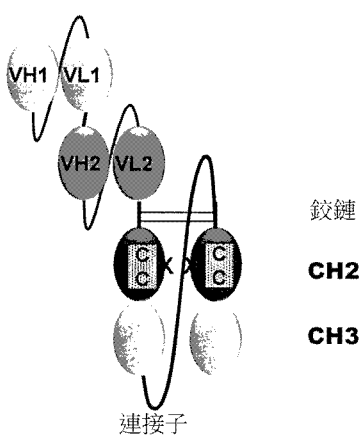
(57)摘要

本發明提供特異性 Fc 模態之雙特異性抗體構築體，其特徵為包含結合於 BCMA 之第一域，結合於人類及/或獼猴屬(Macaca) CD3ε 鏈之胞外抗原決定基之第二域，及為特異性 Fc 模態之第三域。此外，本發明提供一種編碼該抗體構築體之聚核苷酸；包含此聚核苷酸之載體；表現該構築體之宿主細胞及包含其之醫藥組合物。

The present invention provides bispecific antibody constructs of a specific Fc modality characterized by comprising a first domain binding to BCMA, a second domain binding to an extracellular epitope of the human and/or the Macaca CD3ε chain and a third domain, which is the specific Fc modality. Moreover, the invention provides a polynucleotide, encoding the antibody construct, a vector comprising this polynucleotide, host cells, expressing the construct and a pharmaceutical composition comprising the same.

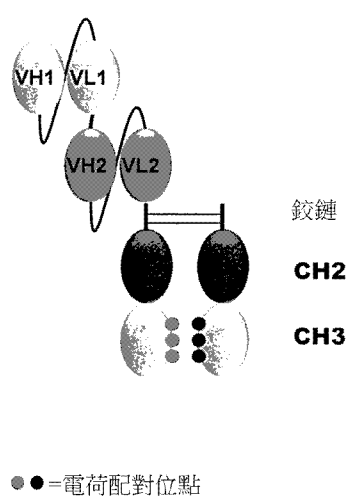
指定代表圖：

a)雙特異性單鏈Fc抗體構築體



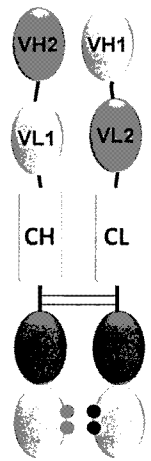
鏈內二硫鍵
X = 所移除之糖基化位點

b)雙特異性雜Fc抗體構築體



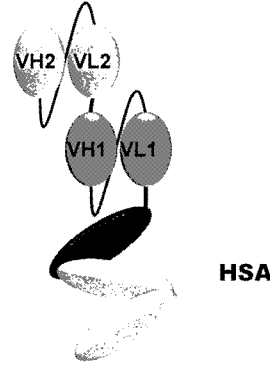
●●=電荷配對位點

c)雙特異性X抗體構築體



●●=電荷配對位點

d)雙特異性人類白蛋白融合構築體



【圖1】



申請日: 106/02/02

I748984

【發明摘要】

IPC分類: **C07K 16/24** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

【中文發明名稱】

BCMA及CD3雙特異性T細胞嚙合抗體構築體

【英文發明名稱】

BCMA AND CD3 BISPECIFIC T CELL ENGAGING ANTIBODY
CONSTRUCTS

【中文】

本發明提供特異性Fc模態之雙特異性抗體構築體，其特徵為包含結合於BCMA之第一域，結合於人類及/或獼猴屬(*Macaca*) CD3 ϵ 鏈之胞外抗原決定基之第二域，及為特異性Fc模態之第三域。此外，本發明提供一種編碼該抗體構築體之聚核苷酸；包含此聚核苷酸之載體；表現該構築體之宿主細胞及包含其之醫藥組合物。

【英文】

The present invention provides bispecific antibody constructs of a specific Fc modality characterized by comprising a first domain binding to BCMA, a second domain binding to an extracellular epitope of the human and/or the *Macaca* CD3 ϵ chain and a third domain, which is the specific Fc modality. Moreover, the invention provides a polynucleotide, encoding the antibody construct, a vector comprising this polynucleotide, host cells, expressing the construct and a pharmaceutical composition comprising the same.

【指定代表圖】

圖1a

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

BCMA及CD3雙特異性T細胞嚙合抗體構築體

【英文發明名稱】

BCMA AND CD3 BISPECIFIC T CELL ENGAGING ANTIBODY
CONSTRUCTS

【技術領域】

本發明係關於雙特異性抗體構築體。具體而言，本發明係關於特異性Fc模態之雙特異性T細胞嚙合抗體構築體。

【先前技術】

雙特異性抗體衍生分子(諸如BiTE[®] (雙特異性T細胞嚙合子)抗體構築體)為由兩個可撓性連接之抗體衍生之結合域製得的重組蛋白構築體。BiTE[®]抗體構築體之一個結合域特異於靶細胞上之所選腫瘤相關表面抗原；第二結合域特異於CD3，即T細胞上T細胞受體複合物之次單元。藉由其特定設計，BiTE[®]抗體構築體特別適合短暫連接具有靶細胞之T細胞，且同時強力活化T細胞抗靶細胞之固有細胞溶解潛力。作為AMG 103及AMG 110開發於臨床中之BiTE[®]抗體構築體之第一代(參見WO 99/54440及WO 2005/040220)的重要的進一步開發為提供在CD3 ϵ 鏈之N端處結合於情境不依賴型抗原決定基之雙特異性抗體構築體(WO 2008/119567)。結合於此所選抗原決定基之BiTE[®]抗體構築體不僅展示針對人類及白鬚猯(*Callithrix jacchus*)、棉頂猯(*Saguinus oedipus*)或松鼠猴(*Saimiri sciureus*) CD3 ϵ 鏈之跨物種特異性，且亦由於識別此特異性抗原決定基(而非雙特異性T細胞嚙合分子中CD3結合物之先前所描述抗原決定

基)，不在與T細胞嚙合抗體之先前產生所觀測到之相同程度上非特異性地活化T細胞。T細胞活化中之此降低與患者中較少或減少之T細胞再分佈相關，後者經鑑別為副作用之風險。

如WO 2008/119567中所描述之抗體構築體有可能自身體快速清除；因此，雖然其能夠快速達至身體之大部分，且快速產生並更易於處理，但其在活體內之應用可能因其在活體內之短暫持久性而受到限制。藉由連續靜脈內輸注之延長投藥用以獲得治療效應，因為活體內此種小的單鏈分子之半衰期較短。然而，此類連續靜脈內輸注歸類為對患者不方便，且因此在更方便之替代治療方法之情況下，妨礙對經證實在治療各別疾病中更有效之化合物之選擇。因此，在此項技術中需要雙特異性治療劑，其保留類似治療功效，具有製備簡單之型式，且具有有利之藥物動力學特性，包括更長之半衰期。

延長之半衰期通常適用於活體內應用免疫球蛋白、尤其抗體且最尤其小尺寸之抗體片段。實現此類效應之此項技術中所描述之方法包含將小雙特異性抗體構築體融合成較佳不干擾BiTE[®]之治療效應之更大蛋白質。對雙特異性T細胞嚙合子之此類進一步開發之實例包含例如描述於US 2014/0302037、US 2014/0308285、WO 2014/144722、WO 2014/151910及WO 2015/048272中之雙特異性Fc分子。一種替代策略為使用融合於雙特異性分子之HSA或僅僅融合人類白蛋白結合肽(參見例如WO2013/128027、WO2014/140358)。

BCMA (B細胞成熟抗原，TNFRSF17，CD269)為屬於TNF受體超家族之跨膜蛋白。由於其與其配位體BAFF (B細胞激活因子，亦稱為TALL-1或TNFSF13B)及APRIL (增殖誘導配位體)之可能必需之相互作用，因此

其經確立係為B細胞發育及體內穩態所需之B細胞標記(Schliemann等人, (2001) Science 293 (5537):2111-2114)。

BCMA表現受限於B細胞譜系且主要存在於漿細胞及漿母細胞上，且在一定程度上存在於記憶B細胞上，但在周圍及初始B細胞上幾乎不存在。BCMA亦在多發性骨髓瘤(MM)細胞上表現且與白血病及淋巴瘤有關。連同其家族成員TACI (跨膜激活子及親環蛋白配位體相互作用子)及BAFF-R (B細胞活化因子受體，亦稱為腫瘤壞死因子受體超家族成員13C)，BCMA調節體液免疫、B細胞發育及體內穩態之不同態樣。BCMA之表現在B細胞分化中似乎相當晚且有助於骨髓中漿母細胞及漿細胞之長期存活。小鼠中BCMA基因之靶向缺失導致骨髓中長期存活之漿細胞之數目顯著減少，指示BCMA對其存活之重要性。

與此發現一致，BCMA亦支持多發性骨髓瘤(MM)細胞之生長及存活。Novak等人發現MM細胞株及新鮮分離之MM細胞在其細胞表面上表現BCMA及TACI蛋白，且在其細胞表面上具有可變之BAFF-R蛋白之表現(Novak等人, (2004) Blood 103(2):689-694)。

多發性骨髓瘤(MM)為第二大常見血液學惡性疾病且在所有癌症死亡中佔2%。MM為異質疾病且大部分由染色體易位，尤其t(11; 14)、t(4; 14)、t(8;14)、del(13)及del(17)引起。因骨髓浸潤、骨破壞、腎衰竭、免疫缺乏及癌症診斷之社會心理負擔所致，受MM影響之患者可能遭受各種疾病相關之症狀。

骨髓瘤為通常遵循復發性過程之不可治癒之疾病，許多患者(pts)需要多線療法。RRMM之結果較差，尤其在基於蛋白酶體抑制劑(PI)及/或免疫調節藥物(IMiD)之治療失敗後。

MM仍為難以治療之疾病且仍然不可治癒。其通常遵循復發性過程，許多患者需要多線療法。諸如化學療法之療法及幹細胞移植方法為可用的且具有改良之存活率，但常常帶有非想要副作用。迄今為止，對於患有多發性骨髓瘤之患者而言，兩種最常使用之治療選擇為類固醇、沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、硼替佐米(bortezomib)或各種細胞毒性劑之組合，及針對較年輕患者之使用自體幹細胞移植之高劑量化學療法概念。

大多數移植具有自體類型，亦即使用患者自身細胞。此類移植儘管不具治癒性，但已展示延長所選患者之壽命。其可在新近診斷之患者中或在復發時作為初始療法進行。有時，在所選患者中，可推薦超過一種移植以充分地控制疾病。對於許多患者而言，由於其年齡高、存在其他嚴重疾病或其他身體限制，因此幹細胞移植可能並非係一種選擇。化學療法僅部分地控制多發性骨髓瘤，其很少引起完全緩解。復發難治性MM之結果較差，尤其在基於蛋白酶體抑制劑(PI)及/或免疫調節藥物之治療失敗後。因此，迫切需要新型革新的治療。

在多發性骨髓瘤患者已接受供體淋巴細胞輸注後，Bellucci等人(Blood. 2005年5月15;105(10))在其中鑑別出BCMA特異性抗體。此等患者之血清能夠藉由ADCC及CDC介導BCMA特異性細胞溶解，且僅在具有抗腫瘤反應之患者(4/9)而並非在未作出反應之患者(0/6)中偵測到。作者推測BCMA特異性抗體之誘導有助於消除骨髓瘤細胞且使患者得到長期緩解。Ryan等人(Mol Cancer Ther. 2007 Nov;6(11):3009-18)報導了預防NF- κ B活化之拮抗性BCMA特異性抗體之產生，該NF- κ B活化與正常及惡性B細胞中之有效促存活信號傳導路徑相關。

儘管存在如下事實：BCMA、BAFF-R及TACI (亦即屬於TNF受體超家族之B細胞受體)及其配位體BAFF及APRIL在對抗癌症及/或自身免疫病症方面經歷療法，但仍需要具有可用之其他選擇以用於治療此類醫學病狀。一種此類方法為雙特異性抗體衍生之T細胞嚙合子。

【發明內容】

此項技術中所描述之雙特異性T細胞嚙合分子之所有半衰期延長形式(HLE形式)，其包括雜Fc (亦稱為雜二聚體Fc、hetFc或hFc)型式及人類血清白蛋白之融合物(亦稱為HSA或hALB)，具有個別缺點，諸如非特異性T細胞活化、補體活化、不穩定性或不該等分子之所需半衰期延長之藥物動力學概況。因此，本發明之目標為提供BCMAxCD3雙特異性T細胞嚙合分子之半衰期延長型式，其克服現有技術水平分子所觀測到之此等個別缺陷中之至少一者，且當然較佳地超過一者。因此，本發明提供特異性Fc模態之抗體構築體，其特徵為包含結合於BCMA之第一域，結合於人類及/或獼猴屬CD3 ϵ 鏈之胞外抗原決定基之第二域，及為特異性Fc模態之第三域。此外，本發明提供一種編碼該抗體構築體之聚核苷酸、包含此聚核苷酸之載體、表現該構築體之宿主細胞及包含彼之醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

圖1：圖1a展示本發明之抗體構築體之一個實施例的圖式。圖1b展示雜二聚體Fc抗體構築體且圖1c展示此項技術中所描述之X抗體構築體。引入指定帶電對以便執行雜二聚化。圖1d展示抗體構築體與人類血清白蛋白之融合物(HSA/hALB)。

圖2：藉由標靶A HLE BiTE[®]抗體構築體評估標靶不依賴型T細胞活化。2(a)在具有人類PBMC (3 $\times$)；HLE BiTE[®]連續稀釋物(20 nM開始；

1:5, 7×+空白)；不具有或具有FcR阻斷[10 mg/mL huIgG (Kiovog, Baxter)]；CD4⁺、CD8⁺ T細胞上CD69及CD25[未圖示]表現之FACS量測之48小時活化分析中本發明之抗體構築體。2(b)在具有人類PBMC及CD14⁺/CD33⁺細胞耗盡之PBMC (3×)；HLE BiTE[®]連續稀釋物(20 nM開始；1:5, 7×+空白)；CD4⁺、CD8⁺ T細胞上CD69及CD25[未圖示]表現之FACS量測之48小時活化分析中之雜Fc抗體構築體。

圖3：藉由HLE BiTE[®]抗體構築體評估標靶不依賴型T細胞活化。3(a) 在具有人類PBMC (3×)；HLE BiTE[®]連續稀釋物(20 nM開始；1:5, 7×+空白)；不具有或具有FcR阻斷[10 mg/mL huIgG (Kiovog, Baxter)]；CD4⁺、CD8⁺ T細胞上CD69及CD25[未圖示]表現之FACS量測之48小時活化分析中本發明之標靶B抗體構築體。3(b) 在具有人類PBMC及CD14⁺/CD33⁺細胞耗盡之PBMC (3×)；HLE BiTE[®]連續稀釋物(20 nM開始；1:5, 7×+空白)；CD4⁺、CD8⁺ T細胞上CD69及CD25[未圖示]表現之FACS量測之48小時活化分析中之標靶B雜Fc抗體構築體。3(c) 在具有人類PBMC及CD14⁺/CD33⁺細胞耗盡之PBMC (3×)；HLE BiTE[®]連續稀釋物(20 nM開始；1:5, 7×+空白)；CD4⁺、CD8⁺ T細胞上CD69及CD25[未圖示]表現之FACS量測之48小時活化分析中之標靶B X抗體構築體。3(d)-3(f)將來自三個不同健康人類供體之經分離PBMC與增加濃度之特異於標靶B之HLE雙特異性抗體構築體一起培養48小時。CD4⁺及CD8⁺ T細胞上活化標記CD69之表現藉由流式細胞分析(flow cytometric analysis)使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb確定。

圖4：BiTE[®] Fc融合抗體構築體之補體C1q結合。在Maxisorp盤(以連續稀釋物形式)上塗佈BiTE[®] Fc融合抗體構築體(BiTE[®]單鏈Fc (三角

形)、BiTE[®]雜Fc (正方形)、標準BiTE[®] (圓形))，隨後與彙集之人類血清一起培育且與多株抗人類CC1q鼠類抗體一起培育，藉由山羊抗小鼠Fc-AP結合物進行觀測。

圖5：食蟹獼猴中，在單次劑量投與後靶向BiTE[®]抗體構築體之兩個不同BCMA之平均PK概況。出於可比較性原因，血清濃度針對15 µg/kg進行劑量正規化且以nmol表示。

圖6：九種不同BiTE[®]抗體構築體(各與scFc半衰期延長部分融合)之平均PK概況。出於可比較性原因，血清濃度針對15 µg/kg進行劑量正規化且以nmol表示。

圖7：雙特異性scFc變異體D9F (SEQ ID NO: 105)、T2G (SEQ ID NO: 106)、D3L (SEQ ID NO: 107)、T7I (SEQ ID NO: 108)及K6C (SEQ ID NO: 109)。本發明之抗體構築體之較佳第三域為由SEQ ID NO: 105涵蓋之第三域。

圖8：基於表面電漿子共振(SPR)確定與人類FcRn之結合。在SPR (Biacore)實驗中，各自測試構築體D9F、T2G、D3L、T7I及K6C之針對人類FcRn之結合能力。將所有構築體在注射期間之最大結合量測為各別反應單位(RU)，其等同於歸因於經結合構築體之FcRn塗佈之CM5晶片上的分子質量增加。一式兩份地量測所有構築體。雙重複測定之平均值描繪在圖8A及8B中。

圖9：在SPR (Biacore)實驗中，各自測試構築體D9F、T2G、D3L、T7I及K6C以及人類IgG1-κ抗體MT201針對人類FcRn之結合能力。將所有構築體在注射期間之最大結合量測為各別反應單位(RU)，其等同於歸因於經結合構築體之FcRn塗佈之CM5晶片上的分子質量增加。一式兩份地

量測所有構築體。描繪雙重複測定之平均值，包括標準差誤差柱。

【實施方式】

除本發明之雙特異性抗體構築體之顯著延長的半衰期以外，特異性Fc模態之融合亦負責對本發明之抗體構築體之第一結合域及第二結合域產生出人意料的顯著影響。因此，雖然T細胞嚙合抗體構築體之其他半衰期延長模態展示個別較佳之特徵，但本發明特異性Fc模態之選擇允許提供通常展示穩固分子型式之廣泛範圍之較佳特性的雙特異性分子，且因此允許開發有前景之醫藥組合物。

因此，本發明提供一種抗體構築體，其包含：

- 結合於BCMA之第一域，
- 結合於人類及/或獼猴屬CD3 ϵ 鏈之胞外抗原決定基之第二域；及
- 包含兩種多肽單體之第三域，該兩種多肽單體各自包含鉸鏈、CH2域及CH3域，其中該兩種多肽單體經由肽連接子彼此融合。

術語「抗體構築體」係指一種結構及/或功能係基於抗體(例如全長或整個免疫球蛋白分子)之結構及/或功能，及/或自抗體或其片段之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)域牽出之分子。因此，抗體構築體能夠結合於其特異性標靶或抗原。此外，根據本發明之抗體構築體之結合域包含抗體之允許標靶結合之最小結構需要。此最小需要可例如藉由存在至少三個輕鏈CDR (亦即VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即VH區之CDR1、CDR2及CDR3)，較佳所有六個CDR定義。一種定義抗體之最小結構需要之替代方法為定義特異性標靶結構內之抗體之抗原決定基，對應地，構成抗原決定基區(抗原決定基簇)之靶蛋白之蛋白域，或參照與所定義抗體之抗原決定基競爭的特異性抗體。根據本發明之構築體所基於之

抗體包括例如單株、重組、嵌合、去免疫(deimmunized)、人類化及人類抗體。

根據本發明之抗體構築體之結合域可例如包含上文提及之CDR群。較佳地，彼等CDR包含於抗體輕鏈可變區(VL)及抗體重鏈可變區(VH)之構架中；然而其不必包含兩者。Fd片段例如具有兩個VH區且通常保留完整抗原結合域之一些抗原結合功能。抗體片段、抗體變異體或結合域之型的其他實例包括(1) Fab片段，其為具有VL、VH、CL及CH1域之單價片段；(2) F(ab')₂片段，其為具有兩個由二硫橋鍵在鉸鏈區連接之Fab片段之二價片段；(3) Fd片段，其具有兩個VH及CH1域；(4) Fv片段，其具有抗體之單個臂的VL及VH域；(5) dAb片段(Ward等人, (1989) Nature 341 :544-546)，其具有VH域；(6)經分離之互補決定區(CDR)及(7)單鏈Fv (scFv)，後者為較佳的(例如來源於scFV文庫)。根據本發明之抗體構築體之實施例的實例例如描述於WO 00/006605、WO 2005/040220、WO 2008/119567、WO 2010/037838、WO 2013/026837、WO 2013/026833、US 2014/0308285、US 2014/0302037、WO 2014/144722、WO 2014/151910及WO 2015/048272中。

同樣，在「結合域」或「其結合之域」之定義內，為全長抗體之片段，諸如VH、VHH、VL、(s)dAb、Fv、Fd、Fab、Fab'、F(ab')₂或「r IgG」(「半抗體」)。根據本發明之抗體構築體亦可包含經修飾的抗體片段，亦稱作抗體變異體，諸如scFv、二scFv或雙(s)-scFv、scFv-Fc、scFv-拉鏈、scFab、Fab₂、Fab₃、雙功能抗體、單鏈雙功能抗體、串聯雙功能抗體(Tandab's)、串聯二scFv、串聯三scFv、「多功能抗體」(諸如三功能抗體或四功能抗體)，及獨立於其他V區或V域而特異性結合抗原或抗

原決定基之單域抗體，諸如僅包含一個可變域(其可為VHH、VH或VL)的奈米抗體或單一可變域抗體。

如本文所使用，術語「單鏈Fv」、「單鏈抗體」或「scFv」係指包含來自重鏈及輕鏈兩者之可變區但缺少恆定區之單一多肽鏈抗體片段。一般而言，單鏈抗體進一步包含VH與VL域之間的多肽連接子，其使得單鏈抗體能夠形成將允許抗原結合之所需結構。單鏈抗體由Pluckthun詳細論述於The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 第113卷, Rosenberg及Moore編 Springer-Verlag, New York, 第269頁-第315頁 (1994)中。已知產生單鏈抗體之各種方法，包括描述於以下各者中之彼等方法：美國專利第4,694,778號及第5,260,203號；國際專利申請公開案第WO 88/01649號；Bird (1988) Science 242:423-442；Huston等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Ward等人 (1989) Nature 334:54454；Skerra等人 (1988) Science 242:1038-1041。在特定實施例中，單鏈抗體亦可為雙特異性的、多特異性的、人類的及/或人類化的及/或合成的。

此外，術語「抗體構築體」之定義包括單價、二價及多價(polyvalent/multivalent)構築體，且因此包括特異性結合於僅兩種抗原結構之雙特異性構築體以及經由不同結合域特異性結合超過兩種抗原結構(例如三種、四種或多於四種)之多特異性(polyspecific/multispecific)構築體。此外，術語「抗體構築體」之定義包括僅由一個多肽鏈組成之分子以及由超過一個多肽鏈組成之分子，該等鏈可相同(均二聚體、均三聚體或均寡聚物)或不同(雜二聚體、雜三聚體或雜寡聚物)。以上鑑別之抗體及其變異體或衍生物之實例尤其描述於Harlow及Lane, Antibodies a laboratory manual, CSHL Press (1988)；及 Using Antibodies: a

laboratory manual, CSHL Press (1999) ; Kontermann及Dübel, Antibody Engineering, Springer, 第2版, 2010 ; 及Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009中。

如本文所用之術語「雙特異性」係指「至少雙特異性」之抗體構築體，亦即其包含至少第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域結合於一種抗原或標靶(此處：BCMA)，且該第二結合域結合於另一種抗原或標靶(此處：CD3)。因此，根據本發明之抗體構築體包含針對至少兩種不同抗原或標靶之特異性。舉例而言，第一域較佳不結合於如本文中所描述之一或多種物種之CD3 ϵ 的胞外抗原決定基。術語「標靶細胞表面抗原」係指一種由細胞表現且存在於細胞表面處，使得其接近如本文中所描述之抗體構築體的抗原結構。其可為蛋白質，較佳蛋白質之胞外部分或碳水化合物結構，較佳蛋白質(諸如糖蛋白)之碳水化合物結構。其較佳為腫瘤抗原。本發明之術語「雙特異性抗體構築體」亦涵蓋多特異性抗體構築體，諸如三特異性抗體構築體，後者包括三個結合域，或具有超過三個(例如四個、五個……)特異性之構築體。

鑒於根據本發明之抗體構築體為(至少)雙特異性的，其不會天然存在且其顯著不同於天然存在之產品。因此，「雙特異性」抗體構築體或免疫球蛋白為具有至少兩個具有不同特異性之不同結合位點的人工雜交抗體或免疫球蛋白。雙特異性抗體構築體可藉由包括融合瘤融合或Fab'片段連接的多種方法產生。參見例如 Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990)。

本發明之抗體構築體之至少兩個結合域及可變域(VH/VL)可包含或可不包含肽連接子(間隔肽)。根據本發明，術語「肽連接子」包含使本發

明之抗體構築體之一個(可變及/或結合)域及另一(可變及/或結合)域之胺基酸序列彼此連結之胺基酸序列。肽連接子亦可用以將本發明之抗體構築體之第三域與其他域融合。此類肽連接子之基本技術特徵在於其不包含任何聚合活性。適合肽連接子中有描述於美國專利第4,751,180號及第4,935,233號或WO 88/09344中之肽連接子。亦可使用肽連接子以使其他域或模組或區(諸如半衰期延長域)連接至本發明之抗體構築體。

本發明之抗體構築體較佳為「活體外產生之抗體構築體」。此術語指根據上述定義之抗體構築體，其中所有或一部分可變區(例如至少一個CDR)以非免疫細胞選擇(例如活體外噬菌體呈現)、蛋白晶片或候選序列可測試其結合於抗原之能力的任何其他方法中產生。因此，此術語較佳排除僅藉由在動物中在免疫細胞中進行基因組重排產生的序列。「重組抗體」為經由使用重組DNA技術或遺傳工程改造製備之抗體。

如本文所用之術語「單株抗體」(mAb)或單株抗體構築體係指獲自大體上同種的抗體之群體的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體除可少量存在之可能天然存在之突變及/或轉譯後修飾(例如異構化、醯胺化)以外為相同的。與通常包括針對不同決定子(或抗原決定基)之不同抗體的習知(多株)抗體製劑相比，單株抗體對抗原上之單一抗原位點或決定子具有高度特異性。除其特異性之外，單株抗體之有利之處在於其藉由融合瘤培養合成，因此未受其他免疫球蛋白污染。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自大體上同種的抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。

為製備單株抗體，可使用提供藉由連續細胞株培養物產生之抗體的任何技術。舉例而言，所使用之單株抗體可藉由首先由Koehler等人，

Nature, 256: 495 (1975)描述之融合瘤方法製得，或可藉由重組型DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)製得。產生人類單株抗體之其他技術的實例包括三源融合瘤技術、人類B細胞融合瘤技術(Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72)及EBV融合瘤技術(Cole等人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96)。

融合瘤可隨後使用標準方法篩選，諸如酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)及表面電漿子共振(BIACORE™)分析，以鑑別一或多個產生與特定抗原特異性結合之抗體的融合瘤。相關抗原之任何形式可用作免疫原，例如重組型抗原、天然存在形式、其任何變異體或片段以及其抗原肽。如BIAcore系統中所使用之表面電漿子共振可用於增加結合於標靶細胞表面抗原之抗原決定基的噬菌體抗體的功效(Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105；Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13)。

製備單株抗體之另一例示性方法包括篩選蛋白表現文庫，例如噬菌體呈現或核糖體呈現文庫。噬菌體呈現例如描述於Ladner等人，美國專利第5,223,409號；Smith (1985) Science 228:1315-1317，Clackson等人，Nature, 352: 624-628 (1991)及Marks等人，J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)中。

除使用呈現文庫以外，可使用相關抗原使非人類動物，例如嚙齒動物(諸如小鼠、倉鼠、兔或大鼠)免疫。在一個實施例中，非人類動物包括人類免疫球蛋白基因之至少一部分。舉例而言，可用人類Ig (免疫球蛋白)基因座之大片段工程改造缺乏小鼠抗體產生之小鼠菌株。使用融合瘤技

術，可製造及選擇來源於具有所需特異性之基因的抗原特異性單株抗體。參見例如 XENOMOUSE™，Green 等人 (1994) Nature Genetics 7:13-21、US 2003-0070185、WO 96/34096及WO 96/33735。

單株抗體亦可獲自非人類動物，且接著使用此項技術中已知的重組型DNA技術修飾，例如人類化、去免疫、使其嵌合等。經修飾之抗體構築體的實例包括非人類抗體之人類化變異體、「親和力成熟」抗體(參見例如 Hawkins 等人, J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992)及 Lowman 等人, Biochemistry 30, 10832-10837 (1991))及具有改變之效應功能的抗體突變體(參見例如美國專利5,648,260；Kontermann及Dübel (2010), 上述引文及Little (2009), 上述引文)。

在免疫學中，親和力成熟為可在免疫反應過程期間使B細胞產生對抗原具有增加之親和力的抗體的方法。在重複暴露於相同抗原下，宿主將產生具有相繼增大之親和力的抗體。與天然原型類似，活體外親和力成熟係基於突變及選擇之原理。活體外親和力成熟成功地用於最佳化抗體、抗體構築體及抗體片段。CDR內部之無規突變使用射線、化學誘變劑或易錯PCR引入。此外，遺傳多樣性可藉由鏈改組而增加。使用呈現方法(如噬菌體呈現)之兩或三輪突變及選擇通常產生親和力在低奈莫耳範圍內之抗體片段。

抗體構築體之胺基酸取代變異之較佳類型涉及取代親本抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，選擇用於進一步研究之所得變異體應相對於產生其之親本抗體具有經改良之生物特性。產生此類取代變異體之適宜方式涉及使用噬菌體呈現之親和力成熟。簡言之，使若干高變區位點(例如6-7個位點)突變以在各位點產生所有可能之胺基

酸取代。因此產生之抗體變異體以單價方式自絲狀噬菌體粒子以與包裝在各粒子內之M13的基因III產物的融合物形式呈現。隨後如本文所揭示將噬菌體呈現之變異體針對其生物活性(例如結合親和力)進行篩選。為鑑別用於修飾之候選高變區位點，可進行丙胺酸掃描突變誘發以鑑別顯著有助於抗原結合之高變區殘基。或者或另外，分析抗原-抗體複合物的晶體結構以鑑別在結合域與例如人類BCMA之間的接觸點可為有益的。此類接觸殘基及相鄰殘基為根據本文中詳述之技術用於取代的候選物。在產生此等變異體後，如本文所描述對變異體組進行篩選，且可在一或多個相關分析中選擇具有優良特性之抗體用於進一步研究。

本發明之單株抗體及抗體構築體尤其包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的相應序列一致或同源，而鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體中的相應序列以及此類抗體之片段(只要其展現所需生物活性即可)一致或同源(美國專利第4,816,567號；Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984))。本文中所關注之嵌合抗體包括「靈長類化」抗體，其包含來源於非人類靈長類動物(例如，舊世界猴、猿等)之可變域抗原結合序列及人類恆定區序列。已描述多種製備嵌合抗體之方法。參見例如Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985；Takeda等人, Nature 314:452, 1985；Cabilly等人, 美國專利第4,816,567號；Boss等人, 美國專利第4,816,397號；Tanaguchi等人, EP 0171496；EP 0173494；及GB 2177096。

抗體、抗體構築體、抗體片段或抗體變異體亦可藉由例如WO 98/52976或WO 00/34317中所揭示之方法，藉由人類T細胞抗原決定基之

特異性缺失(稱為「去免疫」之方法)來修飾。簡言之，可針對結合於II類MHC之肽分析抗體之重鏈及輕鏈可變域；此等肽表示潛在T細胞抗原決定基(如WO 98/52976及WO 00/34317中所定義)。為偵測潛在T細胞抗原決定基，可施用稱為「肽穿線」之電腦模型化法，且此外，可搜索人類II類MHC結合肽之資料庫中的VH及VL序列中所存在之基元，如WO 98/52976及WO 00/34317中所描述。此等基元結合於18種主要II類MHC DR同種異型抗免疫球蛋白中之任一者，且因此構成潛在T細胞抗原決定基。所偵測之潛在T細胞抗原決定基可藉由取代可變域中之少數胺基酸殘基或較佳藉由單胺基酸取代基來消除。通常，進行保守取代。通常但非排他地，可使用對人類生殖系抗體序列中之位置常見的胺基酸。人類生殖系序列揭示於例如Tomlinson等人，(1992) J. Mol. Biol. 227:776-798；Cook, G.P.等人 (1995) Immunol. Today 第16卷 (5): 237-242；及Tomlinson等人 (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638中。V BASE目錄提供人類免疫球蛋白可變區序列之綜合目錄(由Tomlinson, LA.等人, MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK彙編)。此等序列可用作人類序列之來源，例如用於構架區及CDR。亦可使用共同人類構架區，例如美國專利第6,300,064號中所描述。

「人類化」抗體、抗體構築體、其變異體或片段(諸如Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗體之其他抗原結合子序列)為大部分人類序列之抗體或免疫球蛋白，其含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列。在極大程度上，人類化抗體為人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自受體高變區(亦為CDR)之殘基經來自非人類(例如啮齒動物)物種(供體抗體)(諸如具有所需特異性、親和力及能力之小鼠、大鼠、倉鼠或兔)的高變區之殘基置

換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基經相應非人類殘基置換。此外，如本文中所用之「人類化抗體」亦可包含未在受體抗體或供體抗體中發現之殘基。進行此等修飾以進一步優化且最佳化抗體效能。人類化抗體亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分、通常人類免疫球蛋白之恆定區之至少一部分。對於進一步細節，參見Jones等人，Nature, 321: 522-525 (1986)；Reichmann等人，Nature, 332: 323-329 (1988)；及Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992)。

人類化抗體或其片段可藉由用來自人類Fv可變域之等效序列置換不直接參與抗原結合之Fv可變域之序列產生。產生人類化抗體或其片段之例示性方法由以下文獻提供：Morrison (1985) Science 229:1202-1207；Oi等人，(1986) BioTechniques 4:214；及US 5,585,089；US 5,693,761；US 5,693,762；US 5,859,205；及US 6,407,213。此等方法包括分離、操控及表現編碼來自重鏈或輕鏈中之至少一者的免疫球蛋白Fv可變域之全部或一部分的核酸序列。此類核酸可獲自產生針對如上文所描述之預定標靶之抗體的融合瘤以及來自其他來源。可接著將編碼人類化抗體分子之重組型DNA選殖至適合的表現載體中。

人類化抗體亦可使用表現人類重鏈及輕鏈基因但不能表現內源性小鼠免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因之轉殖基因動物(諸如小鼠)產生。Winter描述可用於製備本文所描述之人類化抗體的例示性CDR移植方法(美國專利第5,225,539號)。特定人類抗體之全部CDR可用非人類CDR之至少一部分置換，或僅一些CDR可用非人類CDR置換。僅需要置換人類化抗體結合於預定抗原所需數目的CDR。

人類化抗體可藉由引入保守取代、共同序列取代、生殖系取代及/或

回復突變來最佳化。此類經改變之免疫球蛋白分子可藉由此項技術中已知之若干技術中之任一者製備(例如Teng等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983 ; Kozbor等人, Immunology Today, 4: 7279, 1983 ; Olsson等人, Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982及EP 239 400)。

術語「人類抗體」、「人類抗體構築體」及「人類結合域」包括具有大體上對應於此項技術中已知之人類生殖系免疫球蛋白序列之抗體區(諸如可變及恆定區或結構域)之抗體、抗體構築體及結合域, 包括例如Kabat等人, (1991) (上述引文)所描述者。本發明之人類抗體、抗體構築體或結合域可例如在CDR及尤其在CDR3中包括並非由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入的突變)。人類抗體、抗體構築體或結合域可具有至少一個、兩個、三個、四個、五個或更多個位置經不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基置換。然而, 如本文所用之人類抗體、抗體構築體及結合域之定義亦涵蓋「全人類抗體」, 其僅包括抗體之非人工及/或遺傳改變之人類序列, 其可藉由使用諸如Xenomouse之技術或系統獲得。較佳地, 「全人類抗體」不包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基。

在一些實施例中, 本發明之抗體構築體為「經分離」或「大體上純」的抗體構築體。「經分離」或「大體上純」在用於描述本文所揭示之抗體構築體時意謂抗體構築體已自其製備環境之組分鑑別、分離及/或回收。抗體構築體較佳不或大體上不與來自其製備環境的所有其他組分締合。其製備環境之污染物組分(諸如由重組型轉染細胞產生的污染物組分)為通常干擾多肽之診斷性或治療性用途之物質, 且可包括酶、激素及其他

蛋白質或非蛋白質溶質。抗體構築體可例如占既定樣品中總蛋白質之至少約5重量%或至少約50重量%。應理解，視情況而定，經分離之蛋白質可占總蛋白質含量之5重量%至99.9重量%。多肽可經由使用誘導性啟動子或高表現啟動子以顯著較高濃度製備，以使得其以增加之濃度水準製備。定義包括在此項技術中已知之廣泛多種生物體及/或宿主細胞中製備抗體構築體。在較佳實施例中，抗體構築體(1)藉由使用轉杯式測序儀純化至一定程度以足以獲得N端或內部胺基酸序列之至少15個殘基，或(2)藉由SDS-PAGE在非還原或還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色純化至均質。通常，然而，經分離之抗體構築體藉由至少一個純化步驟製備。

根據本發明，術語「結合域」表徵(特異性)結合於靶分子(抗原)(此處：分別為BCMA及CD3)上之既定標靶原決定基或既定標靶位點/與其相互作用/識別其的結構域。第一結合域之結構及功能(識別BCMA)且較佳以及第二結合域之結構及/或功能(識別CD3)係基於抗體(例如全長或完全免疫球蛋白分子)之結構及/或功能，及/或自抗體或其片段之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)域牽出。較佳地，第一結合域之特徵為存在三個輕鏈CDR (亦即VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即VH區之CDR1、CDR2及CDR3)。第二結合域較佳亦包含抗體之允許標靶結合之最小結構需要。更佳地，第二結合域包含至少三個輕鏈CDR (亦即VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即VH區之CDR1、CDR2及CDR3)。據設想，第一及/或第二結合域藉由噬菌體呈現或文庫篩選方法產生或獲得而非藉由將來自預先存在之(單株)抗體之CDR序列移植於骨架中產生或獲得。

根據本發明，結合域呈一或多種多肽形式。此類多肽可包括蛋白質部分及非蛋白質部分(例如化學連接子或化學交聯劑，諸如戊二醛)。蛋白質(包括其片段，較佳生物活性片段及肽，通常具有少於30個胺基酸)包含兩個或多於兩個經由共價肽鍵彼此偶合之胺基酸(產生胺基酸之鏈)。

如本文所用之術語「多肽」描述分子之群，其通常由超過30個胺基酸組成。多肽可進一步形成多聚體，諸如二聚體、三聚體以及更高級寡聚物，亦即由超過一個多肽分子組成。形成此類二聚體、三聚體等之多肽分子可相同或不相同。此類多聚體之相應較高級結構因此稱為均二聚體或雜二聚體、均三聚體或雜三聚體等。雜多聚體之實例為抗體分子，其在其天然存在之形式下由兩個相同多肽輕鏈及兩個相同多肽重鏈組成。術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」亦指經天然修飾之肽/多肽/蛋白質，其中修飾例如藉由轉譯後修飾(如糖基化、乙醯化、磷酸化及其類似修飾)進行。「肽」、「多肽」或「蛋白質」在本文提及時亦可經化學修飾，諸如聚乙二醇化。此類修飾在此項技術中為吾人所熟知且描述於下文中。

結合於BCMA之結合域及/或結合於CD3 ϵ 之結合域較佳為人類結合域。包含至少一個人類結合域之抗體及抗體構築體避免一些與具有非人類(諸如嚙齒動物，例如鼠類、大鼠、倉鼠或兔)可變及/或恆定區之抗體或抗體構築體有關的問題。此類嚙齒動物衍生之蛋白質的存在可引起抗體或抗體構築體之快速清除或可引起患者針對抗體或抗體構築體產生免疫反應。為避免使用源自嚙齒動物之抗體或抗體構築體，人類或全人類抗體/抗體構築體可經由向嚙齒動物中引入人類抗體功能以使得嚙齒動物產生全人類抗體來產生。

在YAC中選殖及重建構兆鹼基大小之人類基因座且將其引入小鼠生

殖系中的能力提供一種闡明極大或粗略定位之基因座之功能組分以及產生人類疾病之適用模型的有力方法。此外，使用此類技術用人類等效物取代小鼠基因座可提供對發育期間人類基因產物之表現及調節，其與其他系統之聯繫及其參與疾病誘發及進展的獨到見解。

此類策略之一個重要實際應用為「人類化」小鼠體液免疫系統。於內源Ig基因已不活化之小鼠中引入人類免疫球蛋白(Ig)基因座提供研究漸進式表現及組裝抗體之潛在機制以及其在B細胞開發中之作用的機會。此外，此類策略可提供產生全人類單株抗體(mAb)的理想來源，其為朝向實現人類疾病之抗體療法之前景的重要里程碑。全人類抗體或抗體構築體預期使小鼠mAb或小鼠衍生之mAb固有的免疫原性及過敏反應達最小，因此提高所投與抗體/抗體構築體之功效及安全性。使用全人類抗體或抗體構築體可預期在治療需要重複化合物投藥之慢性及復發性人類疾病(諸如發炎、自體免疫及癌症)中提供實質性優勢。

朝向此目標之一種方法為用人類Ig基因座之大片段工程改造小鼠抗體產生缺陷型小鼠菌株以預測此類小鼠將在小鼠抗體不存在下產生大譜系之人類抗體。大人類Ig片段將保持大可變基因多樣性以及適當調節抗體產生及表現。藉由使用小鼠機構進行抗體多樣化及選擇及對人類蛋白之缺乏免疫耐受性，此等小鼠品系中再產生之人類抗體譜將針對任何相關抗原(包括人類抗原)產生高親和力抗體。使用融合瘤技術，可容易地產生及選擇具有所需特異性之抗原特異性人類mAb。此通用策略結合第一XenoMouse小鼠菌株的產生加以展現(參見Green等人, Nature Genetics 7:13-21 (1994))。用分別含有人類重鏈基因座及κ輕鏈基因座之245 kb及190 kb大小之生殖系構型片段的酵母人造染色體(YAC)工程改造

XenoMouse菌株，該等染色體含有核心可變及恆定區序列。證明含人類Ig之YAC與小鼠系統相容以用於抗體重排與表現且能夠取代不活化之小鼠Ig基因。此藉由其誘導B細胞發育、產生全人類抗體之成人樣人類譜系及產生抗原特異性人類mAb之能力展現。此等結果亦表明引入含有較大量V基因之人類Ig基因座之較大部分、其他調節元件及人類Ig恆定區可大體上再現特徵為對感染及免疫之人類體液反應的完整譜系。Green等人之研究近年來延伸至經由分別引入人類重鏈基因座及κ輕鏈基因座之兆鹼基大小之生殖系構型YAC片段來引入大於約80%人類抗體譜系。參見Mendez等人, Nature Genetics 15:146-156 (1997)及美國專利申請案第08/759,620號。

XenoMouse小鼠之製備進一步論述且描繪於美國專利申請案第07/466,008號、第07/610,515號、第07/919,297號、第07/922,649號、第08/031,801號、第08/112,848號、第08/234,145號、第08/376,279號、第08/430,938號、第08/464,584號、第08/464,582號、第08/463,191號、第08/462,837號、第08/486,853號、第08/486,857號、第08/486,859號、第08/462,513號、第08/724,752號及第08/759,620號；及美國專利第6,162,963號；第6,150,584號；第6,114,598號；第6,075,181號及第5,939,598號及日本專利第3 068 180 B2號、第3 068 506 B2號及第3 068 507 B2號中。亦參見Mendez等人, Nature Genetics 15:146-156 (1997)以及Green及Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)、EP 0 463 151 B1、WO 94/02602、WO 96/34096、WO 98/24893、WO 00/76310及WO 03/47336。

在替代方法中，包括GenPharm International, Inc.之其他人已使用「微型基因座」方法。在微型基因座方法中，經由包括來自Ig基因座之碎

片(個別基因)來模擬外源Ig基因座。因此，一或多個VH基因、一或多個DH基因、一或多個JH基因、 μ 恆定區及第二恆定區(較佳為 γ 恆定區)形成用於插入動物中之構築體。此方法描述於頒予Surani等人之美國專利第5,545,807號及各自頒予Lonberg及Kay之美國專利第5,545,806號、第5,625,825號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,661,016號、第5,770,429號、第5,789,650號、第5,814,318號、第5,877,397號、第5,874,299號及第6,255,458號；頒予Krimpenfort及Berns之美國專利第5,591,669號及第6,023,010號；頒予Berns等人之美國專利第5,612,205號、第5,721,367號及第5,789,215號；及頒予Choi及Dunn之美國專利第5,643,763號；及GenPharm國際美國專利申請案第07/574,748號、第07/575,962號、第07/810,279號、第07/853,408號、第07/904,068號、第07/990,860號、第08/053,131號、第08/096,762號、第08/155,301號、第08/161,739號、第08/165,699號、第08/209,741號中。亦參見EP 0 546 073 B1、WO 92/03918、WO 92/22645、WO 92/22647、WO 92/22670、WO 93/12227、WO 94/00569、WO 94/25585、WO 96/14436、WO 97/13852及WO 98/24884及美國專利第5,981,175號。亦參見Taylor等人(1992)，Chen等人(1993)，Tuailon等人(1993)，Choi等人(1993)，Lonberg等人(1994)，Taylor等人(1994)及Tuailon等人(1995)，Fishwild等人(1996)。

Kirin亦已證明由小鼠產生人類抗體，在該小鼠中已經由微細胞融合引入染色體之大碎片或完整染色體。參見歐洲專利申請案第773 288號及第843 961號。Xenerex Biosciences正在開發可能產生人類抗體的技術。在此技術中，SCID小鼠用人類淋巴細胞(例如B細胞及/或T細胞)重建。隨

後用抗原使小鼠免疫且該等小鼠可產生針對該抗原之免疫反應。參見美國專利第5,476,996號；第5,698,767號及第5,958,765號。

人類抗小鼠抗體(HAMA)反應引導工業上製備嵌合或其他人類化抗體。然而，預期將觀測到某些人類抗嵌合抗體(HACA)反應，尤其在抗體之長期或多劑量利用中。因此，需要提供包含針對BCMA之人類結合域及針對CD3 ϵ 之人類結合域的抗體構築體，以消除HAMA或HACA反應的問題及/或效應。

根據本發明，術語「(特異性)結合於」、「(特異性)識別」、「(特異性)針對」及「(特異性)反應」意謂結合域與靶分子(抗原)(此處：分別為BCMA及CD3 ϵ)上之既定抗原決定基或既定標靶位點相互作用或特異性相互作用。

術語「抗原決定基」係指與結合域，諸如抗體或免疫球蛋白、或抗體或免疫球蛋白之衍生物、片段或變異體特異性結合的抗原上之位點。

「抗原決定基」為抗原，且因此術語抗原決定基有時在本文中亦稱為「抗原結構」或「抗原決定子」。因此，結合域為「抗原相互作用位點」。該結合/相互作用亦理解為定義「特異性識別」。

「抗原決定基」可由藉由蛋白質之三級摺疊並列之鄰接胺基酸或非鄰接胺基酸形成。「線性抗原決定基」為胺基酸一級序列包含所識別之抗原決定基的抗原決定基。線性抗原決定基在獨特序列中通常包括至少3個或至少4個，且更通常至少5個或至少6個或至少7個，例如約8至約10個胺基酸。

與線性抗原決定基相比，「構形抗原決定基」為如下抗原決定基，其中構成抗原決定基之胺基酸的一級序列並非所識別抗原決定基之唯一指定

組分(例如如下抗原決定基，其中胺基酸之一級序列並非必須由結合域識別)。通常，構形抗原決定基相對於線性抗原決定基包含增加數目之胺基酸。關於識別構形抗原決定基，結合域識別抗原、較佳地肽或蛋白質或其片段之三維結構(在本發明之上下文中，針對結合域中之一者之抗原結構包含在標靶細胞表面抗原蛋白質內)。舉例而言，當蛋白質分子摺疊以形成三維結構時，形成構形抗原決定基之某些胺基酸及/或多肽主鏈變得毗鄰，使抗體能夠識別抗原決定基。確定抗原決定基之構形的方法包括(但不限於) x射線結晶學、二維核磁共振(2D-NMR)光譜法及定點旋轉標記及電子順磁共振(EPR)光譜法。

下文描述一種抗原決定基定位方法：當人類BCMA蛋白質中之區域(相鄰胺基酸延伸子)與非人類及非靈長類動物BCMA (例如小鼠BCMA，但亦可設想其他物種，諸如雞、大鼠、倉鼠、兔等)之其對應區域互換/置換時，預期發生結合域之結合降低，除非結合域對所使用之非人類、非靈長類動物BCMA具有交叉反應性。與結合於人類BCMA蛋白質中之相應區相比，該減少較佳為至少10%、20%、30%、40%或50%；更佳為至少60%、70%或80%，且最佳90%、95%或甚至100%，其中與人類BCMA蛋白質中相應區之結合設定為100%。據設想，前述人類BCMA/非人類BCMA嵌合體表現於CHO細胞中。亦設想，人類BCMA/非人類BCMA嵌合體與不同膜結合蛋白質(諸如EpCAM)之跨膜域及/或細胞質域融合。

在抗原決定基定位之替代性或其他方法中，可產生若干截短形式之人類BCMA細胞外域以確定藉由結合域識別之特異性區域。在此等截短型式中，以N端起始，逐步刪除不同細胞外BCMA域/子域或區。據設想，截短BCMA形式可在CHO細胞中表現。亦設想，截短BCMA形式可與不同

膜結合蛋白質(諸如EpCAM)之跨膜域及/或細胞質域融合。亦設想，截短BCMA形式可涵蓋其N端之信號肽域，例如來源於小鼠IgG重鏈信號肽之信號肽。更設想，截短BCMA形式可涵蓋其N端之v5域(在信號肽之後)，其使得檢驗細胞表面上之其恰當表現。預期在彼等截短BCMA形式下會出現結合之降低或缺失，該等形式不再涵蓋藉由結合域識別之BCMA區。結合之降低較佳為至少10%、20%、30%、40%、50%；更佳為至少60%、70%、80%，且最佳為90%、95%或甚至100%，藉此與全部人類BCMA蛋白質(或其胞外區或胞外域)之結合設定為100%。

另一種測定BCMA之特異性殘基對抗體構築體或結合域之識別的方法為丙胺酸掃描(參見例如Morrison KL及Weiss GA. *Cur Opin Chem Biol.* 2001年6月;5(3):302-7)，其中待分析的各殘基由丙胺酸例如經由定點突變誘發置換。丙胺酸由於其非龐大的化學上惰性甲基官能基而使用，然而，仍模擬許多其他胺基酸具有的二級結構參考物。有時，諸如纈胺酸或白胺酸之龐大胺基酸可用於需要保留突變殘基大小的情況。丙胺酸掃描為已使用一段較長時間的成熟技術。

結合域與抗原決定基或包含抗原決定基之區之間的相互作用暗示結合域對特定蛋白或抗原(此處：分別為BCMA及CD3)上之抗原決定基/包含抗原決定基之區展現可觀親和力，且通常不與除BCMA或CD3外之蛋白或抗原展現顯著反應性。「可觀親和力」包括以約 10^{-6} M (KD)或更強之親和力結合。較佳地，當結合親和力為約 10^{-12} M至 10^{-8} M、 10^{-12} M至 10^{-9} M、 10^{-12} M至 10^{-10} M、 10^{-11} M至 10^{-8} M、較佳約 10^{-11} M至 10^{-9} M時，結合視為特異性的。結合域是否與標靶特異性反應或特異性結合於標靶可尤其易於藉由比較該結合域與靶蛋白或抗原的反應與該結合域與除BCMA或

CD3以外之蛋白質或抗原的反應來測試。較佳地，本發明之結合域基本上或大體上不結合於除BCMA或CD3外之蛋白或抗原(亦即第一結合域不能夠結合於除BCMA以外之蛋白質且第二結合域不能夠結合於除CD3外之蛋白質)。其為相較於其他HLE型式具有優良親和力特徵的根據本發明之抗體構築體之設想特徵。因此，此類優良親和力表明活體內半衰期延長。根據本發明之抗體構築體之更長半衰期可減少通常有助於改良患者順應性之投藥之持續時間及頻率。此特別重要，因為本發明之抗體構築體特別對高度虛弱或甚至多病態之癌症患者有益。

術語「基本上/大體上不結合」或「不能夠結合」意謂本發明之結合域不結合除BCMA或CD3外之蛋白質或抗原，亦即展示與除BCMA或CD3外之蛋白質或抗原不超過30%、較佳不超過20%、更佳不超過10%、尤其較佳不超過9%、8%、7%、6%或5%的反應性，藉此與BCMA或CD3之結合分別設定為100%。

威信特異性結合由結合域之胺基酸序列中的特異性基元及抗原實現。因此，結合藉由其一級、二級及/或三級結構以及該等結構之二級修飾的結果達成。抗原相互作用位點與其特異性抗原之特異性相互作用可使該位點與抗原簡單結合。此外，抗原-相互作用-位點與其特異性抗原之特異性相互作用可替代地或另外地使信號開始，例如由於誘導抗原之構形變化、抗原之寡聚等。

術語「可變」係指抗體或免疫球蛋白域之部分在其序列中展現可變性且參與決定特定抗體之特異性及結合親和力(亦即為「可變域」)。可變重鏈(VH)與可變輕鏈(VL)一起配對形成單一抗原結合位點。

可變性並不均勻地分佈於抗體之整個可變域中；其集中於重鏈及輕

鏈可變區中之每一者之子域中。此等子域稱為「高變區」或「互補決定區」(CDR)。可變域之更保守性(亦即非高變)部分稱為「構架」區(FRM或FR)，且在三維空間中為六個CDR提供骨架以形成抗原結合表面。天然存在之重鏈及輕鏈的可變域各自包含四個FRM區(FR1、FR2、FR3及FR4)，其主要採用 β 片構型，藉由形成環連接之三個高變區連接，從而形成連接 β 片結構且在一些情形下形成 β 片結構之一部分的環。各鏈中之高變區藉由FRM與另一鏈之高變區緊密結合在一起，促成抗原結合位點之形成(參見Kabat等人, 上述引文)。

術語「CDR」及其複數「CDRs」係指互補決定區，其中三者組成輕鏈可變區之結合特徵(CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)，且三者組成重鏈可變區之結合特徵(CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。CDR含有負責抗體與抗原之特異性相互作用之殘基中的大多數，因此促成抗體分子之功能活性：其為抗原特異性之主要決定因素。

使精確界定的CDR界限及長度經歷不同分類及編號系統。因此CDR可藉由Kabat、Chothia、觸點或任何其他界限定義(包括本文所描述之編號系統)提及。儘管界限不同，但此等系統中之每一者在構成可變序列內所謂「高變區」之要素方面具有一些程度之重疊。因此，根據此等系統之CDR定義的長度及相對於相鄰構架區之界限區域可不同。參見例如Kabat (基於跨物種序列可變性之方法)、Chothia (基於抗原-抗體複合物之結晶學研究的方法)及/或MacCallum (Kabat等人, 上述引文；Chothia等人, J. Mol. Biol, 1987, 196: 901-917；及MacCallum等人, J. Mol. Biol, 1996, 262: 732)。另一用於表徵抗原結合位點之標準為由Oxford Molecular's AbM抗體模型化軟體使用之AbM定義。參見例如Protein Sequence and

Structure Analysis of Antibody Variable Domains. 在 Antibody Engineering Lab Manual (編: Duebel, S.及 Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)中。在兩種殘基鑑別技術定義重疊區域但非相同區域之程度上，其可組合以定義混合CDR。然而，根據所謂Kabat系統編號為較佳。

通常，CDR形成可分類為標準結構的環結構。術語「標準結構」係指由抗原結合(CDR)環採用之主鏈構形。由比較結構研究發現六個抗原結合環中有五個僅具有有限譜系之可用構形。各標準結構之特徵可為多肽主鏈之扭轉角。因此，抗體之間的對應環可具有極類似三維結構，儘管在環之大部分中具有高胺基酸序列可變性(Chothia及Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901；Chothia等人, Nature, 1989, 342: 877；Martin及Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800)。此外，在所採用之環形結構與其周圍之胺基酸序列之間存在關係。特定標準類別之構形由環之長度及位於環內以及保守構架內(亦即環外)關鍵位置處之胺基酸殘基決定。可因此基於此等關鍵胺基酸殘基之存在進行分配至特定標準類別。

術語「標準結構」亦可包括關於例如Kabat (Kabat等人, 上述引文)所編錄之抗體之線性序列的考慮因素。Kabat編號方案(系統)為廣泛採用之以一致方式對抗體可變域之胺基酸殘基編號的標準，且亦如本文他處所提及為本發明中所用之較佳方案。其他結構考慮因素亦可用於確定抗體之標準結構。舉例而言，Kabat編號不能完全反映之差異可由Chothia等人之編號系統描述及/或由其他技術(例如結晶學及二維或三維電腦模型化)揭示。因此，既定抗體序列可歸於標準類別，其尤其允許鑑別適當框架序列(例如基於在文庫中包括多種標準結構的需要)。如由Chothia等人, 上述引文

所描述的抗體胺基酸序列之Kabat編號及結構考慮因素及其對於構築抗體結構之標準態樣的推論描述於該文獻中。不同類別之免疫球蛋白的次單元結構及三維構型為此項技術中所熟知的。抗體結構之綜述參見Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow等人編, 1988。

輕鏈之CDR3及尤其重鏈之CDR3可構成輕鏈及重鏈可變區內抗原結合的最重要決定子。在一些抗體構築體中，重鏈CDR3似乎構成抗原與抗體之間的主要接觸區域。可使用僅CDR3變化之活體外選擇流程來改變抗體之結合特性或確定促成抗原結合之殘基。因此，CDR3通常為抗體結合位點內分子多樣性之最大來源。舉例而言，H3可短至兩個胺基酸殘基或大於26個胺基酸。

在經典全長抗體或免疫球蛋白中，各輕(L)鏈藉由一個共價二硫鍵連接至重(H)鏈，而兩個H鏈視H鏈同型而定藉由一或多個二硫鍵彼此連接。最接近於VH之CH域通常稱為CH1。恆定域(「C」)不直接參與抗原結合，但展現各種效應功能，諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性及補體活化。抗體之Fc區包含在重鏈恆定域內且例如能夠與細胞表面位Fc受體相互作用。

組裝及體細胞突變後之抗體基因之序列高度變化，且此等變化之基因估計編碼 10^{10} 個不同抗體分子(Immunoglobulin Genes, 第2版, Jonio等人編, Academic Press, San Diego, CA, 1995)。因此，免疫系統提供免疫球蛋白之譜系。術語「譜系」係指至少一個完全或部分來源於至少一個編碼至少一種免疫球蛋白之序列的核苷酸序列。該(該等)序列可藉由重鏈之V、D及J區段及輕鏈之V及J區段之活體內重排產生。或者，該(該等)序列

可回應於重排發生之因素(例如活體外刺激)自細胞產生。或者，部分或所有序列可藉由DNA拼接、核苷酸合成、突變誘發及其他方法獲得，參見例如美國專利5,565,332。譜系可僅包括一個序列或可包括複數個序列，包括遺傳性多樣之集合中的序列。

根據本發明，術語「Fc部分」或「Fc單體」意謂包含至少一個具有CH2域之功能之域及至少一個具有免疫球蛋白分子CH3域之功能之域的多肽。如自術語「Fc單體」顯而易見，包含彼等CH域之多肽為「多肽單體」。Fc單體可為如下多肽：排除重鏈之第一恆定區免疫球蛋白域(CH1)，包含免疫球蛋白之恆定區之至少一個片段，但保持一個CH2域之至少一功能部分及一個CH3域之一功能部分，其中CH2域在CH3域之胺基端。在此定義之一較佳態樣中，Fc單體可為包含Ig-Fc鉸鏈區的一部分、CH2區及CH3區之多肽恆定區，其中鉸鏈區在CH2域之胺基端。據設想，本發明之鉸鏈區促進二聚化。舉例而言但不受限制，此類Fc多肽分子可藉由免疫球蛋白區之木瓜蛋白酶消化(當然產生兩種Fc多肽之二聚體)來獲得。在此定義之另一態樣中，Fc單體可為包含CH2區及CH3區的一部分之多肽區。舉例而言但不受限制，此類Fc多肽分子可藉由免疫球蛋白分子之胃蛋白酶消化來獲得。在一個實施例中，Fc單體之多肽序列大體上類似於以下各者之Fc多肽序列：IgG₁ Fc區、IgG₂ Fc區、IgG₃ Fc區、IgG₄ Fc區、IgM Fc區、IgA Fc區、IgD Fc區及IgE Fc區(參見例如 Padlan, *Molecular Immunology*, 31(3), 169-217 (1993))。由於在免疫球蛋白之間存在一定變化，且僅出於明晰之目的，因此Fc單體係指IgA、IgD及IgG之最後兩個重鏈恆定區免疫球蛋白域，及IgE及IgM之最後三個重鏈恆定區免疫球蛋白域。如所提及，Fc單體亦可包括在此等域N端之可撓性鉸鏈。

對於IgA及IgM，Fc單體可包括J鏈。對於IgG，Fc部分包含免疫球蛋白域CH2及CH3及前兩個域與CH2之間的鉸鏈。儘管Fc部分之界限可改變包含功能鉸鏈之人類IgG重鏈Fc部分之一實例，但CH2及CH3域可定義成例如包含殘基D231（鉸鏈域之D231，對應於下表1中之D234）至CH3域之羧基端之P476，對應地L476（對IgG₄而言），其中編號係根據Kabat。經由肽連接子彼此融合之兩個Fc部分或兩種Fc單體定義本發明之抗體構築體之第三域，其亦可定義為scFc域。

在本發明之一個實施例中，據設想，如本文所揭示之scFc域，對應地，彼此融合之Fc單體，僅包含於抗體構築體之第三域中。

根據本發明，IgG鉸鏈區可使用如表1中所列之Kabat編號藉由類比來鑑別。根據上文，據設想，本發明之鉸鏈域/區包含對應於根據Kabat編號之D234至P243之IgG₁序列片段的胺基酸殘基。同樣設想，本發明之鉸鏈域/區包含IgG₁鉸鏈序列DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 99)（對應於如下表1中所示之片段D234至P243，亦設想該序列之變異體，其限制條件為鉸鏈區仍促進二聚化），或其組成。在本發明之一較佳實施例中，抗體構築體之第三域中，CH2域之Kabat位置314處之糖基化位點藉由N314X取代移除，其中X為排除Q之任何胺基酸。該取代較佳為N314G取代。在一更佳實施例中，該CH2域另外包含以下取代（位置根據Kabat）：V321C及R309C（此等取代在Kabat位置309及321處引入域內半胱胺酸二硫橋鍵）。

亦設想，本發明之抗體構築體之第三域按胺基至羧基順序包含：DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 99)（亦即鉸鏈）-CH2-CH3-連接子-DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 99)（亦即鉸鏈）-CH2-CH3，或由其組成。前述抗體構築體之肽連接子在一較佳實施例中由胺基酸序列Gly-Gly-Gly-

Gly-Ser、亦即Gly₄Ser (SEQ ID NO: 1)或其聚合物、亦即(Gly₄Ser)_x表徵，其中x為5或更大之整數(例如5、6、7、8等或更大)，6為較佳的((Gly₄Ser)₆)。該構築體可進一步包含前述取代N314X，較佳N314G，及/或其他取代V321C及R309C。在如前文所定義之本發明之抗體構築體的一較佳實施例中，據設想，第二域結合於人類及/或獼猴屬CD3ε鏈之胞外抗原決定基。

表1：鉸鏈區之胺基酸殘基之Kabat編號

鉸鏈之IMGT編號	IgG ₁ 胺基酸轉譯	Kabat編號
1	(E)	226
2	P	227
3	K	228
4	S	232
5	C	233
6	D	234
7	K	235
8	T	236
9	H	237
10	T	238
11	C	239
12	P	240
13	P	241
14	C	242
15	P	243

在本發明之其他實施例中，鉸鏈域/區包含IgG₂亞型鉸鏈序列ERKCCVECPCP (SEQ ID NO: 100)、IgG₃亞型鉸鏈序列ELKTPLDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 101)或ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 103)及/或IgG₄亞型鉸鏈序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 102)，或其組成。IgG₁亞型鉸鏈序列可為以下一者：

EPKSCDKTHTCPPCP (如表1及SEQ ID NO: 104中所示)。因此，亦在本發明的情形下設想此等核心鉸鏈區。

IgG CH2及IgG CD3域之位置及序列可使用如表2中所列之Kabat編號藉由類比來鑑別：

表2：IgG CH2及CH3區之胺基酸殘基之Kabat編號

IgG亞型	CH2 aa轉譯	CH2 Kabat編號	CH3 aa轉譯	CH3 Kabat編號
IgG₁	APE...KAK	244...360	GQP...PGK	361...478
IgG₂	APP...KTK	244...360	GQP...PGK	361...478
IgG₃	APE...KTK	244...360	GQP...PGK	361...478
IgG₄	APE...KAK	244...360	GQP...LGK	361...478

在本發明之一個實施例中，第一Fc單體或兩種Fc單體之CH3域中的強調為粗體之胺基酸殘基係缺失的。

第三域之多肽單體(「Fc部分」或「Fc單體」)藉此彼此融合之肽連接子較佳包含至少25個胺基酸殘基(25、26、27、28、29、30等)。更佳地，此肽連接子包含至少30個胺基酸殘基(30、31、32、33、34、35等)。亦較佳地，連接子包含多達40個胺基酸殘基，更佳多達35個胺基酸殘基，最佳恰好30個胺基酸殘基。此類肽連接子之較佳實施例藉由胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser、亦即Gly₄Ser (SEQ ID NO: 1)或其聚合物、亦即(Gly₄Ser)_x表徵，其中x為5或更大之整數(例如6、7或8)。較佳地，整數為6或7，更佳地，整數為6。

在連接子用以將第一域與第二域融合或將第一或第二域與第三域融合之情況下，此連接子較佳具有一定長度及序列以足以確保第一域及第二域中之每一者可彼此獨立地保留其不同結合特異性。對於連接本發明之抗體構築體中至少兩個結合域(或兩個可變域)之肽連接子，較佳為僅包含少數胺基酸殘基(例如12個胺基酸殘基或更少)之肽連接子。因此，12、11、

10、9、8、7、6或5個胺基酸殘基之肽連接子為較佳的。設想之具有少於5個胺基酸之肽連接子包含4、3、2或一個胺基酸，其中富含Gly之連接子為較佳的。用於融合第一域及第二域之肽連接子之一較佳實施例描繪於SEQ ID NO: 1中。用於融合第二及第三域之肽連接子之一較佳連接子實施例為(Gly)₄-連接子，亦稱作G₄-連接子。

在上文所描述「肽連接子」中之一者的情形下，尤其較佳之「單一」胺基酸為Gly。因此，該肽連接子可由單一胺基酸Gly組成。在本發明之一較佳實施例中，肽連接子由胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser、亦即Gly₄Ser (SEQ ID NO:1)或其聚合物、亦即(Gly₄Ser)_x表徵，其中x為1或更大的整數(例如2或3)。較佳連接子描繪於SEQ ID NO:1-12中。該肽連接子之特徵(其包含不存在對二級結構之促進)為此項技術中已知的，且例如描述於Dall'Acqua等人 (Biochem. (1998) 37, 9266-9273)；Cheadle等人 (Mol Immunol (1992) 29, 21-30)及Raag及Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80)中。此外不促進任何二級結構之肽連接子為較佳的。該等域彼此之連接可由例如遺傳工程改造提供，如實例中所描述。用於製備融合及可操作地連接雙特異性單鏈構築體及在哺乳動物細胞或細菌中表現其之方法為此項技術中熟知的(例如WO 99/54440或Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001)。

在本發明之抗體構築體之一較佳實施例中，第一域及第二域以選自由以下各者組成之群之型式形成抗體構築體：(scFv)₂、scFv-單域mAb、雙功能抗體及彼等型式中之任一者之寡聚體。

根據一尤其較佳實施例且如隨附實例中所記錄，本發明之抗體構築

體之第一域及第二域為「雙特異性單鏈抗體構築體」，更佳雙特異性「單鏈Fv」(scFv)。儘管Fv片段之兩個域(VL及VH)由單獨的基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，如上文所描述，該等合成連接子使其能夠製成單一蛋白質鏈，其中VL及VH區配對以形成單價分子；參見例如Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 85:5879-5883。此等抗體片段使用熟習此項技術者已知的習知技術獲得，且以與整個或全長抗體相同之方式評估片段之功能。單鏈可變片段(scFv)因此為通常用約十至約25個胺基酸、較佳約15至20個胺基酸之短連接子肽連接的免疫球蛋白之重鏈(VH)及輕鏈(VL)可變區的融合蛋白。連接子通常富含甘胺酸以具有可撓性，以及絲胺酸或蘇胺酸以具有可溶性，且可連接VH之N端與VL之C端，或反之亦然。此蛋白保留原始免疫球蛋白之特異性，但去除恆定區且引入連接子。

雙特異性單鏈抗體構築體為此項技術中已知且描述於WO 99/54440, Mack, *J. Immunol.* (1997), 158, 3965-3970, Mack, *PNAS*, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, *Cancer Immunol. Immunother.*, (1997), 45, 193-197, Löffler, *Blood*, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, *Immunol.*, (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, *J. Mol. Biol.*, (1999), 293, 41-56中。關於單鏈抗體產生所描述之技術(尤其參見美國專利4,946,778；Kontermann及Dübel (2010), 上述引文及Little (2009), 上述引文)可適合於產生特異性識別所選標靶之單鏈抗體構築體。

具有型式(scFv)₂之二價(亦稱為二價(divalent))或雙特異性單鏈可變片段(bi-scFvs或di-scFvs)可藉由連接兩個scFv分子(例如由如上文所描之連接子)工程改造。若此兩個scFv分子具有相同結合特異性，則所得

(scFv)₂分子較佳稱為二價(亦即對於相同標靶抗原決定基其具有兩個價數)。若兩個scFv分子具有不同結合特異性，則所得(scFv)₂分子較佳稱為雙特異性的。連接可藉由產生具有兩個VH區及兩個VL區之單一肽鏈進行，得到串聯scFv(參見例如 Kufer P. 等人，(2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244)。另一可能性為產生具有連接肽之scFv分子，該等連接肽對於兩個可變區摺疊在一起過短(例如約五個胺基酸)，從而迫使scFv二聚化。此類型稱為雙功能抗體(參見例如 Hollinger, Philipp 等人，(1993年7月) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (14): 6444-8)。

根據本發明，第一域、第二域或第一域及第二域可包含單域抗體，對應地可變域或至少單域抗體之CDR。單域抗體僅包含一個(單體)抗體可變域，其能夠獨立於其他V區或V域選擇性結合於特異性抗原。第一單域抗體自駱駝中發現之重鏈抗體工程改造，且其稱為V_HH片段。軟骨魚亦具有重鏈抗體(IgNAR)，可自該等重鏈抗體獲得稱為V_{NAR}片段之單域抗體。替代性方法為將來自常見免疫球蛋白(例如來自人類或嚙齒動物)之二聚可變域分裂為單體，從而獲得單域Ab形式之VH或VL。儘管目前對獲得單域抗體之大多數研究基於重鏈可變域，但來源於輕鏈之奈米抗體亦展示特異性結合於標靶抗原決定基。單域抗體之實例稱為sdAb、奈米抗體或單一可變域抗體。

因此，(單域mAb)₂為由(至少)兩個單域單株抗體構成之單株抗體構築體，該等單域單株抗體個別地選自包含V_H、V_L、V_HH及V_{NAR}之群。連接子較佳為肽連接子形式。類似地，「scFv單域mAb」為由至少一個如上文所描述單域抗體及一個如上文所描述scFv分子組成之單株抗體構築體。

又，連接子較佳呈肽連接子形式。

抗體構築體是否與另一種既定抗體構築體競爭結合可在競爭分析，諸如競爭性ELISA或基於細胞之競爭分析中量測。亦可使用抗生素蛋白偶合微米粒子(珠粒)。與塗覆抗生素蛋白之ELISA盤類似，當與經生物素標記之蛋白反應時，各此等珠粒可用作可進行分析之受質。抗原塗覆於珠粒上且接著用第一抗體預塗。添加第二抗體且確定任何額外結合。用於讀出之可能方式包括流式細胞測量術。

T細胞或T淋巴細胞為一種淋巴細胞(本身為一種白血球)，其在細胞介導之免疫性中起主要作用。存在數種T細胞亞群，各具有不同功能。T細胞可藉由細胞表面上T細胞受體(TCR)之存在而區別於其他淋巴細胞，諸如B細胞及NK細胞。TCR負責識別結合於主要組織相容複合體(MHC)分子之抗原且由兩個不同蛋白鏈組成。在95%之T細胞中，TCR由 α 及 β 鏈組成。在TCR與抗原肽及MHC(肽/MHC複合物)嚙合時，T淋巴細胞經由相關酶、共受體、特定接附分子及活化或釋放之轉錄因子介導之一系列生物化學事件活化。

CD3受體複合物為一種蛋白複合物且由四個鏈構成。在哺乳動物中，複合物含有CD3 γ 鏈、CD3 δ 鏈及兩個CD3 ϵ 鏈。此等鏈與T細胞受體(TCR)及所謂 ζ 鏈締合以形成T細胞受體CD3複合物且在T淋巴細胞中產生活化信號。CD3 γ 、CD3 δ 及CD3 ϵ 鏈為含有單一胞外免疫球蛋白域之免疫球蛋白超家族之高度相關細胞表面蛋白。CD3分子之胞內尾部含有稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或簡稱為ITAM的單一保守基元，其對TCR之信號傳導能力為至關重要的。CD3 ϵ 分子為如下多肽，其在人類中由位於染色體11上之CD3E基因編碼。CD3 ϵ 之最佳抗原決定基包含在人類

CD3 ϵ 細胞外域之胺基酸殘基1-27內。據設想，根據本發明之抗體構築體通常且有利地展示較少之非特異性T細胞活化，該活化在特異性免疫療法中不為所期望的。此轉化為降低副作用之風險。

經由多特異性、至少雙特異性之抗體構築體募集T細胞再引導靶細胞之溶解參與細胞溶解突觸形成及傳遞穿孔素及顆粒酶。嚙合之T細胞能夠進行連續靶向細胞溶解，且不受干擾肽抗原加工及呈現或選殖之T細胞分化的免疫逃逸機制影響；參見例如WO 2007/042261。

本發明之抗體構築體介導之細胞毒性可以各種方式量測。效應細胞可為例如經刺激增濃之(人類)CD8陽性T細胞或未刺激(人類)外周血液單核細胞(PBMC)。若靶細胞為獼猴來源或表現獼猴BCMA (其與第一域結合)或經獼猴BCMA轉染，則效應細胞亦應具有獼猴來源，諸如獼猴T細胞株，例如4119LnPx。靶細胞應表現BCMA (至少其細胞外域)，例如人類或獼猴BCMA。靶細胞可為用BCMA (例如人類或獼猴BCMA)穩定或暫時轉染之細胞株(諸如CHO)。或者，靶細胞可為BCMA陽性天然表現細胞株，諸如人類多發性骨髓瘤細胞株L363或NCI-H929。通常，預期細胞表面上表現較高水準之BCMA的靶細胞株的EC₅₀值較低。效應子:靶細胞(E:T)比率通常為約10:1，但亦可變化。BCMA $\times$ CD3雙特異性抗體構築體之細胞毒活性可在⁵¹Cr釋放分析(培育時間約18小時)或基於FACS之細胞毒性分析(培育時間約48小時)中量測。修改分析培育時間(細胞毒性反應)亦為可能的。量測細胞毒性之其他方法為熟習此項技術者熟知且包含MTT或MTS分析、基於ATP之分析，包括生物發光分析、磺醯若丹明B (SRB)分析、WST分析、細胞群落分析及ECIS技術。

本發明之BCMA $\times$ CD3雙特異性抗體構築體介導之細胞毒活性較佳在

基於細胞之細胞毒性分析中量測。其亦可在 ^{51}Cr 釋放分析中進行量測。其由 EC_{50} 值表示，該值對應於一半最大有效濃度(誘導為基線與最大值之間的一半的細胞毒性反應的抗體構築體之濃度)。較佳地， $\text{BCMA} \times \text{CD3}$ 雙特異性抗體構築體之 EC_{50} 值為 $\leq 5000 \text{ pM}$ 或 $\leq 4000 \text{ pM}$ ，更佳為 $\leq 3000 \text{ pM}$ 或 $\leq 2000 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 1000 \text{ pM}$ 或 $\leq 500 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 400 \text{ pM}$ 或 $\leq 300 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 200 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 100 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 50 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 20 \text{ pM}$ 或 $\leq 10 \text{ pM}$ ，且最佳 $\leq 5 \text{ pM}$ 。

上文所給出之 EC_{50} 值可在不同分析中加以量測。熟習此項技術者察覺到預期與非刺激性PBMC相比在刺激性/增濃 CD8^+ T細胞用作效應細胞時 EC_{50} 值可較低。此外，可預期與低標靶表現大鼠相比，當靶細胞表現大量BCMA時 EC_{50} 值較低。舉例而言，當刺激性/富集人類 CD8^+ T細胞用作效應細胞(且經BCMA轉染之細胞(諸如CHO細胞)或BCMA陽性人類細胞株用作靶細胞)時， $\text{BCMA} \times \text{CD3}$ 雙特異性抗體構築體之 EC_{50} 值較佳為 $\leq 1000 \text{ pM}$ ，更佳為 $\leq 500 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 250 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 100 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 50 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 10 \text{ pM}$ ，且最佳 $\leq 5 \text{ pM}$ 。當人類PBMC用作效應細胞時， $\text{BCMA} \times \text{CD3}$ 雙特異性抗體構築體之 EC_{50} 值較佳為 $\leq 5000 \text{ pM}$ 或 $\leq 4000 \text{ pM}$ (詳言之當靶細胞為BCMA陽性人類細胞株時)，更佳為 $\leq 2000 \text{ pM}$ (詳言之當靶細胞為經BCMA轉染之細胞，諸如CHO細胞時)，更佳為 $\leq 1000 \text{ pM}$ 或 $\leq 500 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 200 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 150 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 100 \text{ pM}$ ，且最佳 $\leq 50 \text{ pM}$ 或更低。當諸如LnPx4119之獼猴T細胞株用作效應細胞且諸如CHO細胞之獼猴經BCMA轉染之細胞株用作靶細胞株時， $\text{BCMA} \times \text{CD3}$ 雙特異性抗體構築體之 EC_{50} 值較佳為 $\leq 2000 \text{ pM}$ 或 $\leq 1500 \text{ pM}$ ，更佳為 $\leq 1000 \text{ pM}$ 或 $\leq 500 \text{ pM}$ ，甚至更佳 $\leq 300 \text{ pM}$ 或 $\leq$

250 pM，甚至更佳 ≤ 100 pM，且最佳 ≤ 50 pM。

較佳地，本發明之BCMAxCD3雙特異性抗體構築體不誘導/介導BCMA陰性細胞(諸如CHO細胞)或HL60、MES-SA或SNU-16細胞之溶解或不本質上誘導/介導其之溶解。術語「不誘導溶解」、「不本質上誘導溶解」、「不介導溶解」或「不本質上介導溶解」意謂本發明之抗體構築體不誘導或介導超過30%，較佳不超過20%，更佳不超過10%，尤其較佳不超過9%、8%、7%、6%或5% BCMA陰性細胞之溶解，藉此BCMA陽性人類細胞株之溶解設定為100%。此通常適用於高達500 nM之抗體構築體濃度。熟習此項技術者知曉如何在無需再費周折的情況下量測細胞溶解。此外，本發明教示如何量測細胞溶解之特別說明。

個別BCMAxCD3雙特異性抗體構築體之單體與二聚同功異型物之間的細胞毒活性差異稱為「效能差」。此效能差可例如計算為分子之單體與二聚形式之 EC_{50} 值之間的比率。本發明之BCMAxCD3雙特異性抗體構築體之效能差較佳為 ≤ 5 ，更佳 ≤ 4 ，甚至更佳 ≤ 3 ，甚至更佳 ≤ 2 ，且最佳 ≤ 1 。

本發明之抗體構築體之第一及/或第二(或任何其他)結合域較佳為靈長類動物之哺乳動物綱之成員的跨物種特異性結合域。跨物種特異性CD3結合域例如描述於WO 2008/119567中。根據一個實施例，第一及/或第二結合域除分別結合於人類BCMA及人類CD3之外，應亦結合於靈長類動物之BCMA/CD3，靈長類動物包括(但不限於)新世界靈長類動物(諸如白鬚獼(*Callithrix jacchus*)、棉冠獼(*Saguinus Oedipus*)或松鼠猴(*Saimiri sciureus*))、舊世界靈長類動物(諸如狒狒及獼猴)、長臂猿及非人類人亞科(*homininae*)。

在本發明之抗體構築體之一個實施例中，第一域結合於人類BCMA且進一步結合於獼猴BCMA，諸如食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)之BCMA，且更佳結合於在獼猴細胞表面上表現之獼猴BCMA。BCMA、較佳人類BCMA之第一域之親和力較佳 ≤ 100 nM或 ≤ 50 nM，更佳 ≤ 25 nM或 ≤ 20 nM，更佳 ≤ 15 nM或 ≤ 10 nM，甚至更佳 ≤ 5 nM，甚至更佳 ≤ 2.5 nM或 ≤ 2 nM，甚至更佳 ≤ 1 nM，甚至更佳 ≤ 0.6 nM，甚至更佳 ≤ 0.5 nM，且最佳 ≤ 0.4 nM。可例如在BIAcore分析中或在Scatchard分析中量測親和力。確定親和力之其他方法亦為熟習此項技術者所熟知的。獼猴BCMA之第一域的親和力較佳 ≤ 15 nM，更佳 ≤ 10 nM，甚至更佳 ≤ 5 nM，甚至更佳 ≤ 1 nM，甚至更佳 ≤ 0.5 nM，甚至更佳 ≤ 0.1 nM，且最佳 ≤ 0.05 nM或甚至 ≤ 0.01 nM。

根據本發明之抗體構築體關於結合獼猴BCMA與人類BCMA [ma BCMA : hu BCMA]之親和力差(如例如藉由BiaCore或藉由Scatchard分析所確定)較佳 < 100 ，較佳 < 20 ，更佳 < 15 ，更佳 < 10 ，甚至更佳 < 8 ，更佳 < 6 且最佳 < 2 。根據本發明之抗體構築體關於結合於獼猴BCMA與人類BCMA之親和力差較佳的範圍在0.1與20之間，更佳0.2與10之間，甚至更佳0.3與6之間，甚至更佳0.5與3之間或0.5與2.5之間，且最佳0.5與2之間或0.6與2之間。

本發明之抗體構築體之第二域結合於人類CD3 ϵ 及/或獼猴屬CD3 ϵ 。在一較佳實施例中，第二域進一步結合於白鬚猯、棉頂猯或松鼠猴CD3 ϵ 。白鬚猯及棉冠猯均為屬於猯猴科的新世界靈長類動物，而松鼠猴為屬於卷尾猴科的新世界靈長類動物。

對於本發明之抗體構築體，結合於人類及/或獼猴屬CD3 ϵ 鏈之胞外抗

原決定基之第二域較佳包含包括選自以下各者之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的VL區：

(a) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 27中所描繪之CDR-L1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 28中所描繪之CDR-L2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 29中所描繪之CDR-L3；

(b) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 117中所描繪之CDR-L1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 118中所描繪之CDR-L2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 119中所描繪之CDR-L3；及

(c) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 153中所描繪之CDR-L1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 154中所描繪之CDR-L2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 155中所描繪之CDR-L3。

在本發明之抗體構築體之此外較佳的實施例中，結合於人類及/或獼猴屬CD3 ϵ 鏈之胞外抗原決定基之第二域包含包括選自以下各者之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的VH區：

(a) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 12中所描繪之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 13中所描繪之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 14中所描繪之CDR-H3；

(b) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 30中所描繪之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 31中所描繪之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 32中所描繪之CDR-H3；

(c) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 48中所描繪之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 49中所描繪之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 50中所描繪之CDR-H3；

(d) 如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 66 中所描繪之 CDR-H1、如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 67 中所描繪之 CDR-H2 及如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 68 中所描繪之 CDR-H3；

(e) 如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 84 中所描繪之 CDR-H1、如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 85 中所描繪之 CDR-H2 及如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 86 中所描繪之 CDR-H3；

(f) 如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 102 中所描繪之 CDR-H1、如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 103 中所描繪之 CDR-H2 及如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 104 中所描繪之 CDR-H3；

(g) 如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 120 中所描繪之 CDR-H1、WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 121 中所描繪之 CDR-H2 及 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 122 中所描繪之 CDR-H3；

(h) 如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 138 中所描繪之 CDR-H1、WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 139 中所描繪之 CDR-H2 及 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 140 中所描繪之 CDR-H3；

(i) 如 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 156 中所描繪之 CDR-H1、WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 157 中所描繪之 CDR-H2 及 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 158 中所描繪之 CDR-H3；及

(j) WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 174 中所描繪之 CDR-H1、WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 175 中所描繪之 CDR-H2 及 WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 176 中所描繪之 CDR-H3。

在本發明之抗體構築體之一較佳實施例中，上文所描述之三組 VL CDR 之與上文所描述之十組 VH CDR 在第二結合域內組合以形成(30)組，

其各自包含CDR-L 1-3及CDR-H 1-3。

對於本發明之抗體構築體，結合於CD3之第二域較佳包含選自由以下各者中所描繪之彼等者組成之群或如SEQ ID NO: 13中所描繪之VL區：WO 2008/119567之SEQ ID NO: 17、21、35、39、53、57、71、75、89、93、107、111、125、129、143、147、161、165、179或183。

亦較佳地，結合於CD3之第二域包含選自由以下各者中所描繪之彼等者組成之群或如SEQ ID NO: 14中所描繪之VH區：WO 2008/119567之SEQ ID NO: 15、19、33、37、51、55、69、73、87、91、105、109、123、127、141、145、159、163、177或181。

更佳地，本發明之抗體構築體之特徵為結合於CD3之第二域包含選自由以下各者組成之群的VL區及VH區：

(a) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 17或21中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 15或19中所描繪之VH區；

(b) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 35或39中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 33或37中所描繪之VH區；

(c) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 53或57中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 51或55中所描繪之VH區；

(d) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 71或75中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 69或73中所描繪之VH區；

(e) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 89或93中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 87或91中所描繪之VH區；

(f) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 107或111中所描繪之VL區及

如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 105或109中所描繪之VH區；

(g) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 125或129中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 123或127中所描繪之VH區；

(h) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 143或147中所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 141或145中所描繪之VH區；

(i) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 161或165中所描繪之VL區及WO 2008/119567之SEQ ID NO: 159或163中所描繪之VH區；及

(j) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 179或183所描繪之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 177或181所描繪之VH區。

與本發明之抗體構築體結合的亦較佳為結合於CD3的第二域，其包含如SEQ ID NO: 13中所描繪之VL區及如SEQ ID NO: 14中所描繪之VH區。

根據本發明之抗體構築體之一較佳實施例，第一及/或第二域具有以下型式：VH區及VL區對呈單鏈抗體(scFv)之型式。VH及VL區以VH-VL或VL-VH的順序排列。較佳地，VH區以N端定位於連接子序列且VL區以C端定位於連接子序列。

本發明之上文所描述抗體構築體之一較佳實施例的特徵為結合於CD3之第二域包含選自由以下各者組成之群或如SEQ ID NO: 15中所描繪的胺基酸序列：WO 2008/119567之SEQ ID NO: 23、25、41、43、59、61、77、79、95、97、113、115、131、133、149、151、167、169、185或187。

亦設想，本發明之抗體構築體之第一結合域包含包括CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之VL區，及包括選自由以下各者組成之群的CDR-

H1、CDR-H2及CDR-3之VH區：

(a) 如SEQ ID NO: 48中所描繪之CDR-L1、如SEQ ID NO: 49中所描繪之CDR-L2、如SEQ ID NO: 50中所描繪之CDR-L3、如SEQ ID NO: 45中所描繪之CDR-H1、如SEQ ID NO: 46中所描繪之CDR-H2及如SEQ ID NO: 47中所描繪之CDR-H3；

(b) 如SEQ ID NO: 66中所描繪之CDR-L1、如SEQ ID NO: 67中所描繪之CDR-L2、如SEQ ID NO: 68中所描繪之CDR-L3、如SEQ ID NO: 63中所描繪之CDR-H1、如SEQ ID NO: 64中所描繪之CDR-H2及如SEQ ID NO: 65中所描繪之CDR-H3；及

(c) 如SEQ ID NO: 84中所描繪之CDR-L1、如SEQ ID NO: 85中所描繪之CDR-L2、如SEQ ID NO: 86中所描繪之CDR-L3、如SEQ ID NO: 81中所描繪之CDR-H1、如SEQ ID NO: 82中所描繪之CDR-H2及如SEQ ID NO: 83中所描繪之CDR-H3。

更設想，本發明之抗體構築體之第一結合域包含選自由以下各者組成之群的VH區及VL區：

(a) 如SEQ ID NO: 51中所描繪之VH區及如SEQ ID NO: 52中所描繪之VL區；

(b) 如SEQ ID NO: 57中所描繪之VH區及如SEQ ID NO: 58中所描繪之VL區；

(c) 如SEQ ID NO: 69中所描繪之VH區及如SEQ ID NO: 70中所描繪之VL區；

(d) 如SEQ ID NO: 75中所描繪之VH區及如SEQ ID NO: 76中所描繪之VL區；

(e) 如SEQ ID NO: 87中所描繪之VH區及如SEQ ID NO: 88中所描繪之VL區；及

(f) 如SEQ ID NO: 93中所描繪之VH區及如SEQ ID NO: 94中所描繪之VL區。

更設想，本發明之抗體構築體之第一結合域包含選自由以下各者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 53、59、71、77、89或95中所描繪之彼等者。

抗體構築體之共價修飾亦包括在本發明之範疇內，且通常但未必總在轉譯後進行。舉例而言，藉由使抗體構築體之特定胺基酸殘基與能夠與所選側鏈或N端或C端殘基反應的有機衍生劑反應而將抗體構築體之數種類型之共價修飾引入分子中。

半胱胺醯基殘基最常與 α -鹵代乙酸酯(及相對應的胺)(諸如氯乙酸或氯乙醯胺)反應以產生羧甲基或羧醯胺基甲基衍生物。半胱胺醯基殘基亦藉由與溴三氟丙酮、 α -溴- β -(5-咪唑基)丙酸、磷酸氯乙醯酯、N-烷基順丁烯二醯亞胺、3-硝基-2-吡啶基二硫化物、甲基2-吡啶基二硫化物、對氯汞基苯甲酸鹽、2-氯汞基-4-硝基苯酚或氯-7-硝基苯并-2-氧雜-1,3-二唑反應而衍生。

組胺醯基殘基藉由在pH 5.5-7.0下與焦碳酸二乙酯反應而衍生，此係因為此試劑對組胺醯基側鏈具有相對特異性。對溴苯甲醯甲基溴化物亦有用；反應物較佳在pH 6.0下用0.1 M二甲胂酸鈉進行。離胺醯基及胺基末端殘基與丁二酸或其他羧酸酐反應。用此等試劑進行衍生作用具有逆轉離胺醯基殘基之電荷的作用。其他適用於衍生含有 α -胺基之殘基的試劑包括醯亞胺酯，諸如吡啶甲醯亞胺酸甲酯；磷酸吡哆醛；吡哆醛；氯硼氫化

物；三硝基苯磺酸；O-甲基異脲；2,4-戊二酮及轉胺酶催化之與乙醛酸酯之反應。

精胺醯基殘基藉由與一種或數種習知試劑(其中有苯基乙二醛、2,3-丁二酮、1,2-環己二酮及茚滿三酮)反應而進行修飾。由於胍官能基具有高pKa，因此精胺酸殘基之衍生化需要反應在鹼性條件下進行。此外，此等試劑可與離胺酸之基團以及精胺酸 ϵ -胺基反應。

可對酪胺醯基殘基進行特定修飾，其中尤其關注藉由與芳族重氮化合物或四硝基甲烷反應而將光譜標記引入酪胺醯基殘基中。最通常分別使用N-乙醯基咪唑及四硝基甲烷來形成O-乙醯基酪胺醯基物種及3-硝基衍生物。酪胺醯基殘基使用 ^{125}I 或 ^{131}I 碘化以製備用於放射免疫分析之經標記蛋白質，上文所描述之氯胺T方法為適合的。

羧基側基(天冬胺醯基或麩胺醯基)藉由與碳化二亞胺($\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N--R}'$)反應而選擇性地修飾，其中R及R'為視情況選用之不同烷基，諸如1-環己基-3-(2-嗎啉基-4-乙基)碳化二亞胺或1-乙基-3-(4-氮鎘-4,4-二甲基戊基)碳化二亞胺。此外，天冬胺醯基及麩胺醯基殘基藉由與銨離子反應而轉化成天冬醯胺醯基及麩醯胺醯基殘基。

用雙功能試劑衍生化適用於使本發明之抗體構築體交聯成多種方法中所用的不溶於水之支撐基質或表面。常用交聯劑包括例如1,1-雙(重氮乙醯基)-2-苯乙烷、戊二醛、N-羥基丁二醯亞胺酯(例如與4-疊氮水楊酸之酯)、同雙官能醯亞胺酯(包括二丁二醯亞胺基酯，諸如3,3'-二硫代雙(丁二醯亞胺基丙酸酯)及雙功能順丁烯二醯亞胺(諸如雙-N-順丁烯二醯亞胺-1,8-辛烷)。諸如3-[(對疊氮苯基)二硫基]丙醯亞胺甲酯之衍生劑產生能夠在光存在下形成交聯之可光活化中間物。或者，如美國專利第3,969,287

號、第3,691,016號、第4,195,128號、第4,247,642號、第4,229,537號及第4,330,440號中所描述之反應性水不溶性基質(諸如溴化氰活化之碳水化合物)及反應性基板用於蛋白固定。

常使麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基脫醯胺以分別形成對應的麩胺醯基及天冬胺醯基殘基。或者，此等殘基在適度酸性條件下脫去醯胺基。此等殘基之任一形式皆屬於本發明範疇內。

其他修飾包括脯胺酸及離胺酸之羥基化；絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基之磷酸化；離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基之甲基化(T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, 第79-86頁)；N端胺之乙醯化；及任何C端羧基之醯胺化。

本發明範疇內包括的抗體構築體之另一類共價修飾包含改變蛋白質之糖基化模式。如此項技術中已知，糖基化模式可取決於蛋白質之序列(例如存在或不存在特定糖基化胺基酸殘基，下文論述)，或產生蛋白質之宿主細胞或生物體。下文論述特定表現系統。

多肽之糖基化通常為N-連接或O-連接的。N-連接係指碳水化合物部分附接至天冬醯胺殘基之側鏈。三肽序列天冬醯胺酸-X-絲胺酸及天冬醯胺酸-X-蘇胺酸(其中X為除脯胺酸外之任何胺基酸)為碳水化合物部分酶促結合於天冬醯胺酸側鏈之識別序列。因此，在多肽中存在任一此等三肽序列皆可產生潛在糖基化位點。O連接之糖基化係指糖N-乙醯基半乳胺糖、半乳糖或木糖中之一者與羥胺基酸(雖然亦可使用5-羥基脯胺酸或5-羥基離胺酸但最常使用絲胺酸或蘇胺酸)連接。

很容易藉由改變胺基酸序列以使得其含有上述一或多種三肽序列(針

對N連接之糖基化位點)，而在抗體構築體上添加糖基化位點。亦可藉由向起始序列中添加一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基或由其取代來進行改變(針對O連接之糖基化位點)。出於簡易性，抗體構築體之胺基酸序列較佳經由DNA層級之變化來改變，尤其藉由使編碼多肽之DNA在預先選擇之鹼基處突變，以產生將轉譯為所需胺基酸之密碼子。

增加抗體構築體上碳水化合物部分之數目的另一種手段為藉由醣苷與蛋白質之化學或酶促偶合。此等程序為有利的，因為其不需要在具有糖基化能力之宿主細胞中產生蛋白質來進行N連接及O連接之糖基化。視所用偶聯模式而定，糖可連接至(a)精胺酸及組胺酸，(b)游離羧基，(c)游離硫氫基，諸如半胱胺酸之硫氫基，(d)游離羥基，諸如絲胺酸、蘇胺酸或羥基脯胺酸之羥基，(e)芳族殘基，諸如苯丙胺酸、酪胺酸或色胺酸之芳族殘基，或(f)麩醯胺酸之醯胺基。此等方法描述於WO 87/05330及Aplin及Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 第259-306頁中。

存在於起始抗體構築體上之碳水化合物部分可以採用化學或酶促方式移除。化學脫糖基化作用需要將蛋白質暴露於化合物三氟甲磺酸或等效化合物中。此處理使得除連接糖(N-乙醯葡萄糖胺糖或N-乙醯基半乳胺糖)外之大多數或所有糖裂解，而留下完整的多肽。化學脫糖基化說明於Hakimuddin等人, 1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52及Edge等人, 1981, *Anal. Biochem.* 118:131。多肽上碳水化合物部分之酶促裂解可藉由使用如由Thotakura等人, 1987, *Meth. Enzymol.* 138:350所描述之各種內醣苷酶及外醣苷酶來達成。在潛在糖基化位點處之糖基化可藉由使用如由Duskin等人, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:3105所描述之化合物衣黴素(tunicamycin)來阻止。衣黴素阻斷蛋白質-N-醣苷鍵形成。

抗體構築體之其他修飾亦涵蓋於本文中。舉例而言，抗體構築體之另一類共價修飾包含將抗體構築體依美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192號或第4,179,337號中所闡述之方式，連接於各種非蛋白質聚合物，包括(但不限於)各種多元醇，諸如聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇與聚丙二醇之共聚物。此外，如此項技術中已知，可在抗體構築體內各個位置進行胺基酸取代，例如以促進聚合物(諸如PEG)之加成。

在一些實施例中，本發明之抗體構築體之共價修飾包含添加一或多個標記。標記基團可經由各種長度之間隔臂與抗體構築體偶合以降低潛在位阻。標記蛋白質之各種方法為此項技術中已知且可用於執行本發明。術語「標記」或「標記基團」係指任何可偵測標記。一般而言，標記屬於多種類別，視偵測標記之分析而定，以下實例包括(但不限於)：

a) 同位素標記，其可為放射性或重同位素，諸如放射性同位素或放射性核種(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)

b) 磁性標記(例如磁性粒子)

c) 氧化還原活性部分

d) 光學染料(包括(但不限於)發色團、磷光體及螢光團)，諸如螢光基團(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鐳系磷光體)、化學發光基團及可為「小分子」螢光或蛋白螢光之螢光團

e) 酶類基團(例如辣根過氧化酶、 β -半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼磷酸酶)

f) 經生物素標記之基團

g) 由二級報導子識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈配對

序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤等)

「螢光標記」意謂可經由固有螢光特性偵測之任何分子。適合螢光標籤包含但不限於螢光素、若丹明、四甲基若丹明、伊紅、赤藻紅、香豆素、甲基香豆素、芘、Malacite綠、芪、螢光黃(Lucifer Yellow)、Cascade Blue J、德克薩斯紅(Texas Red)、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LC Red 640、Cy 5、Cy 5.5、LC Red 705、Oregon綠、Alexa-Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、Cascade Blue、Cascade Yellow及R-藻紅素(PE) (Molecular Probes, Eugene, OR)、FITC、若丹明及德克薩斯紅(Pierce, Rockford, IL)、Cy5、Cy5.5、Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA)。適合光學染料(包括螢光團)描述於Richard P. Haugland之Molecular Probes Handbook中。

適合蛋白螢光標記亦包括(但不限於)綠色螢光蛋白，包括GFP之海腎(Renilla)、海筆(Ptilosarcus)或多管水母(Aequorea)物種(Chalfie等人, 1994, *Science* 263:802-805)、EGFP (Clontech Laboratories, Inc., Genbank Accession Number U55762)、藍色螢光蛋白(BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3H 1J9 ; Stauber, 1998, *Biotechniques* 24:462-471 ; Heim等人, 1996, *Curr. Biol.* 6:178-182)、增強之黃色螢光蛋白(EYFP, Clontech Laboratories, Inc.)、螢光素酶(Ichiki等人, 1993, *J. Immunol.* 150:5408-5417)、 β 半乳糖(Nolan等人, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2603-2607)及海腎(WO92/15673、WO95/07463、

WO98/14605、WO98/26277、WO99/49019、美國專利第5,292,658號；第5,418,155號；第5,683,888號；第5,741,668號；第5,777,079號；第5,804,387號；第5,874,304號；第5,876,995號；第5,925,558號)。

本發明之抗體構築體亦可包含其他域，其例如有助於分離分子或與分子之經調適藥物動力學概況有關。有助於分離抗體構築體之域可選自肽基元或二次引入之部分，其可在分離方法(例如分離管柱)中捕捉。此類其他域之非限制性實施例包含肽動機，稱為Myc標籤、HAT標籤、HA標籤、TAP標籤、GST標籤、幾丁質結合域(CBD標籤)、麥芽糖結合蛋白質(MBP標籤)、Flag標籤、Strep標籤及其變異體(例如StrepII標籤)及His標籤。所有本文所揭示之抗體構築體可包含His標籤域，其一般稱為分子之胺基酸序列中連續His殘基之重複序列，較佳五個，且更佳六個His殘基(六組胺酸)。His標籤可位於例如抗體構築體之N端或C端，其較佳位於C端。最佳地，六組胺酸標籤(HHHHHH) (SEQ ID NO:16)經由肽鍵連接至根據本發明之抗體構築體之C端。另外，PLGA-PEG-PLGA之結合物系統可與聚組胺酸標籤組合以用於持續釋放施用及改良藥物動力學概況。

亦涵蓋本文所描述之抗體構築體的胺基酸序列修飾。舉例而言，可能需要改良抗體構築體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體構築體之胺基酸序列變異體藉由向抗體構築體核酸中引入適當核苷酸變化或藉由肽合成來製備。所有下述胺基酸序列修飾應產生仍保留未經修飾親本分子之所需生物活性(結合於BCMA及結合於CD3)的抗體構築體。

術語「胺基酸」或「胺基酸殘基」通常係指具有技術公認定義之胺基酸，諸如選自由以下各者組成之群的胺基酸：丙胺酸(Ala或A)；精胺酸(Arg或R)；天冬醯胺(Asn或N)；天冬胺酸(Asp或D)；半胱胺酸(Cys或

C)；麩醯胺(Gln或Q)；麩胺酸(Glu或E)；甘胺酸(Gly或G)；組胺酸(His或H)；異白胺酸(He或I)；白胺酸(Leu或L)；離胺酸(Lys或K)；甲硫胺酸(Met或M)；苯丙胺酸(Phe或F)；脯胺酸(Pro或P)；絲胺酸(Ser或S)；蘇胺酸(Thr或T)；色胺酸(Trp或W)；酪胺酸(Tyr或Y)；及纈胺酸(Val或V)，但可視需要使用經修飾、合成或罕見的胺基酸。一般而言，胺基酸可分組為具有非極性側鏈(例如Ala、Cys、He、Leu、Met、Phe、Pro、Val)；帶負電側鏈(例如Asp、Glu)；帶正電側鏈(例如Arg、His、Lys)；或不帶電極性側鏈(例如Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、Trp及Tyr)。

胺基酸修飾包括例如抗體構築體之胺基酸序列內的殘基缺失及/或插入及/或取代。進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為該最終構築體具有所需特徵。胺基酸變化亦可改變抗體構築體之轉譯後過程，諸如改變糖基化位點之數目或位置。

舉例而言，CDR中之每一者中可插入、取代或缺失1、2、3、4、5或6個胺基酸(當然，視其長度而定)，而FR中之每一者中可插入、取代或缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸。較佳地，胺基酸序列於抗體構築體中之插入物包括向含有一百或更多個殘基之多肽插入的長度為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個殘基之胺基及/或羧基端融合物，以及具有單個或多個胺基酸殘基之內部序列插入物。亦可在本發明之抗體構築體之第三域內進行相對應修飾。本發明之抗體構築體之插入變異體包括與針對酶之抗體構築體之N端或C端的融合物或與多肽的融合物。

取代型突變誘發之最受關注位點包括(但不限於)重鏈及/或輕鏈之

CDR，尤其高變區，但亦涵蓋重鏈及/或輕鏈中之FR變化。取代較佳為如本文所描述之保守取代。較佳地，視CDR或FR之長度而定，可取代CDR中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸，而可取代構架區(FR)中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸。舉例而言，若CDR序列涵蓋6個胺基酸，則可設想取代此等胺基酸中之一者、兩者或三者。類似地，若CDR序列涵蓋15個胺基酸，則可設想取代此等胺基酸中之一者、兩者、三者、四者、五者或六者。

鑑別抗體構築體中作為突變誘發之較佳位置的特定殘基或區域之適用方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，其如Cunningham及Wells, *Science*, 244: 1081-1085 (1989)所描述。在本文中，鑑別抗體構築體內之標靶殘基之殘基或基團(例如帶電殘基，諸如arg、asp、his、lys及glu)且經中性或帶負電胺基酸(最佳丙胺酸或聚丙胺酸)置換以影響胺基酸與抗原決定基之相互作用。

隨後，藉由在取代位點處或為取代位點引入其他變異體以優化對取代展現功能敏感性之彼等胺基酸位置。因此，在預先確定引入胺基酸序列變化之位點或區域時，突變本身之性質無需預先確定。舉例而言，為分析或最佳化既定位點之突變的效能，可在標靶密碼子或區進行丙胺酸掃描或隨機突變誘發，且針對所需活性之最佳組合篩選所表現之抗體構築體變異體。在具有已知序列之DNA的預定位點處進行取代突變之技術為所熟知的，例如M13引子突變誘發及PCR突變誘發。使用抗原結合活性之分析(諸如BCMA或CD3結合)進行突變體之篩選。

一般而言，若取代重鏈及/或輕鏈之一或多個或全部CDR中之胺基

酸，則較佳隨後獲得之「經取代」序列與「原始」CDR序列至少60%或65%、更佳70%或75%、甚至更佳80%或85%且尤其較佳90%或95%一致。此意謂與「經取代」序列一致的程度取決於CDR的長度。舉例而言，具有5個胺基酸之CDR與其經取代之序列較佳80%一致以有至少一個胺基酸經取代。因此，抗體構築體之CDR可與其經取代之序列具有不同程度之一致性，例如CDRL1可具有80%，而CDRL3可具有90%。

較佳取代(或置換)為保守取代。然而，可設想任何取代(包括非保守取代或下表3中所列之「例示性取代」中之一或多者)，只要抗體構築體保留其經由第一域結合於BCMA且經由第二域結合於CD3ε之能力及/或其CDR與隨後經取代序列具有一致性(與「原始」CDR序列至少60%或65%、更佳70%或75%、甚至更佳80%或85%、且尤其較佳90%或95%一致)即可。

保守取代以標題「較佳取代」展示於表3中。若此類取代引起生物活性變化，則可引入表3中稱為「例示性取代」或如下文提及胺基酸類別時之進一步描述的更實質變化且針對所要特徵篩選產物。

表3：胺基酸取代

原始	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	val、leu、ile	val
Arg (R)	lys、gln、asn	lys
Asn (N)	gln、his、asp、lys、arg	gln
Asp (D)	glu、asn	glu
Cys (C)	ser、ala	ser
Gln (Q)	asn、glu	asn
Glu (E)	asp、gln	asp
Gly (G)	Ala	ala
His (H)	asn、gln、lys、arg	arg
Ile (I)	leu、val、met、ala、phe	leu

Leu (L)	正白胺酸、ile、val、met、ala	ile
Lys (K)	arg、gln、asn	arg
Met (M)	leu、phe、ile	leu
Phe (F)	leu、val、ile、ala、tyr	tyr
Pro (P)	Ala	ala
Ser (S)	Thr	thr
Thr (T)	Ser	ser
Trp (W)	tyr、phe	tyr
Tyr (Y)	trp、phe、thr、ser	phe
Val (V)	ile、leu、met、phe、ala	leu

本發明之抗體構築體之生物特性的實質改變藉由選擇取代實現，該等取代在其對維持(a)取代區域中多肽主鏈之結構，例如片或螺旋構形，(b)靶位點處分子之電荷或疏水性或(c)側鏈之體積的作用上顯著不同。天然存在之殘基基於常見側鏈特性分組：(1)疏水性：正白胺酸、met、ala、val、leu、ile；(2)中性親水性：cys、ser、thr、asn、gln；(3)酸性：asp、glu；(4)鹼性：his、lys、arg；(5)影響鏈取向之殘基：gly、pro；及(6)芳族：trp、tyr、phe。

非保守取代將需要將此等類別中之一者之成員換成另一類別。不參與維持抗體構築體之恰當構形之任何半胱胺酸殘基一般可經絲胺酸取代，以提高分子之氧化穩定性及防止異常交聯。反之，可在抗體中添加半胱胺酸鍵以改良其穩定性(尤其在抗體為諸如Fv片段之抗體片段的情況下)。

對於胺基酸序列，序列一致性及/或相似性藉由使用此項技術中已知的標準技術測定，包括(但不限於) Smith及Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482之局部序列一致性演算法；Needleman及Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443之序列一致性比對演算法；Pearson及Lipman, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444之相似性探索方法；此等演算法之電腦化實施(Wisconsin Genetics軟體套件, Genetics Computer Group, 第 58 頁(發明說明書))

575 Science Drive, Madison, Wis. 中之 GAP、BESTFIT、FASTA 及 TFASTA)；由Devereux等人, 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387-395所描述之最佳擬合序列程序，較佳使用預設或藉由檢查。較佳地，一致性百分比藉由FastDB基於以下參數計算：錯配罰分1；空隙罰分1；空隙尺寸罰分0.33；及接合罰分30，「Current Methods in Sequence Comparison and Analysis」, *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, 第127-149頁 (1988), Alan R. Liss, Inc。

適用演算法之一個實例為PILEUP。PILEUP使用漸進式成對比對來產生一組相關序列之多序列比對。其亦可繪製展示用於產生比對之叢集關係的樹形圖。PILEUP使用Feng及Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360之漸進比對方法之簡化方法；該方法類似於Higgins and Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153所描述。適用PILEUP參數包括預設空隙權重3.00、預設空隙長度權重0.10及加權末端空隙。

適用演算法之另一個實例為BLAST演算法，描述於：Altschul等人, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410；Altschul等人, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402；及Karin等人, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5787中。特別適用之BLAST程序為WU-BLAST-2程序，其自Altschul等人, 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480獲得。WU-BLAST-2使用數個檢索參數，其中之大多數設定成預設值。使用以下值設定可調節的參數：重疊間隔= 1、重疊分率= 0.125、詞臨限值(T) = II。HSP S及HSP S2參數為動態值且藉由程式本身視特定序列之組成及相關序列檢索之特定資料庫之組成而確立；然而可調節該等值以提高敏感性。

另一種適用演算法為由Altschul等人, 1993, *Nucl. Acids Res.*

25:3389-3402報導之空隙BLAST。空隙BLAST使用BLOSUM-62取代計分；臨限值T參數設定為9；兩命中點法用於觸發無空隙延伸部分，電荷空隙長度k，代價為10+k；Xu設定為16，且Xg對於資料庫檢索階段設定為40，且對於演算法之輸出階段設定為67。空隙比對藉由對應於約22比特之分值觸發。

一般而言，個別變異體CDR或VH/VL序列之間的胺基酸同源性、類似性或一致性為本文所描繪之序列的至少60%，且更通常具有至少65%或70%之較佳增加之同源性或一致性，更佳至少75%或80%，甚至更佳至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%，且幾乎100%。以類似方式，相對於本文所鑑別之結合蛋白的核酸序列的「核酸序列一致性百分比(%)」定義為候選序列中與抗體構築體之編碼序列中之核苷酸殘基一致的核苷酸殘基之百分比。特定方法使用設定為預設參數之WU-BLAST-2的BLASTN模組，其中重疊間隔及重疊分率分別設定為1及0.125。

一般而言，編碼個別變異體CDR或VH/VL序列之核苷酸序列與本文所描繪之核苷酸序列之間的核酸序列同源性、類似性或一致性為至少60%，且更通常具有至少65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的較佳增加之同源性或一致性，且幾乎100%。因此，「變異型CDR」或「變異型VH/VL區」為相對於本發明之親本CDR/VH/VL具有特定同源性、相似性或一致性的一者，且享有親本CDR或VH/VL之生物功能，包括(但不限於)至少60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之特異性及/或活性。

在一個實施例中，與根據本發明之抗體構築體之人類生殖系之一致性百分比為 $\geq 70\%$ 或 $\geq 75\%$ ，更佳 $\geq 80\%$ 或 $\geq 85\%$ ，甚至更佳 $\geq 90\%$ ，且最佳 $\geq 91\%$ 、 $\geq 92\%$ 、 $\geq 93\%$ 、 $\geq 94\%$ 、 $\geq 95\%$ 或甚至 $\geq 96\%$ 。與人類抗體生殖系基因產物之一致性認為係在治療期間降低治療蛋白引起患者針對藥物之免疫反應之風險的重要特徵。Hwang及Foote (「Immunogenicity of engineered antibodies」; Methods 36 (2005) 3-10)證明藥物抗體構築體之非人類部分減少在治療期間導致誘導患者之抗藥物抗體的風險降低。藉由比較大量臨床上評估之抗體藥物及各別免疫原性資料，展示人類化抗體之V區使蛋白質之免疫原性(平均5.1%患者)低於帶有未改變之非人類V區之抗體(平均23.59%患者)的趨勢。因此，對於抗體構築體形式的基於V區之蛋白質療法，需要與人類序列具有較高程度的一致性。出於確定生殖系一致性之此目的，可使用Vector NTI軟體將VL之V區與人類生殖系V區段及J區段之胺基酸序列比對(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)，且胺基酸序列藉由將一致胺基酸殘基除以VL之胺基酸殘基之總數計算(%)。同樣可用於VH區段(<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)，除了可能由於VH CDR3之高多樣性及缺乏現有人類生殖系VH CDR3比對搭配物而排除。可隨後使用重組技術提高與人類抗體生殖系基因之序列一致性。

更設想，本發明之BCMAxCD3雙特異性抗體構築體不(本質上)結合於人類BAFF-R及/或人類TACI或不與其交叉反應。此外，據設想，本發明之BCMAxCD3雙特異性抗體構築體不(本質上)結合於獼猴(macaque)/cyno BAFF-R及/或獼猴/cyno TACI或不與其交叉反應。

在另一實施例中，本發明之雙特異性抗體構築體在標準研究規模條件下(例如在標準兩步純化方法中)展現高單體產量。較佳地，根據本發明之抗體構築體之單體產量 ≥ 0.25 mg/L上清液，更佳 ≥ 0.5 mg/L，甚至更佳 ≥ 1 mg/L，且最佳 ≥ 3 mg/L上清液。

同樣，可測定二聚抗體構築體同功異型物之產量及因此抗體構築體之單體百分比(亦即單體:(單體+二聚體))。單體及二聚抗體構築體之生產率及所計算之單體百分比可例如在來自滾瓶中之標準化研究規模製備之培養物上清液的SEC純化步驟中獲得。在一個實施例中，抗體構築體之單體百分比為 $\geq 80\%$ ，更佳 $\geq 85\%$ ，甚至更佳 $\geq 90\%$ ，且最佳 $\geq 95\%$ 。

在一個實施例中，抗體構築體之較佳血漿穩定性(有血漿下之EC50與無血漿下之EC50的比率) ≤ 5 或 ≤ 4 ，更佳 ≤ 3.5 或 ≤ 3 ，甚至更佳 ≤ 2.5 或 ≤ 2 ，且最佳 ≤ 1.5 或 ≤ 1 。抗體構築體之血漿穩定性可藉由將構築體在37°C下在人類血漿中培育24小時，繼而在⁵¹鉻釋放細胞毒性分析中測定EC50來測試。細胞毒性分析中之效應細胞可為經刺激增濃之人類CD8陽性T細胞。靶細胞可為例如經人類BCMA轉染之CHO細胞。效應子:靶細胞(E:T)比率可選擇為10:1。用於此目的之人類血漿庫獲自藉由塗佈EDTA之注射器收集的健康供體之血液。藉由離心移除細胞組分，收集上部血漿相且隨後彙集。作為對照，稀釋抗體構築體，隨後立即在RPMI-1640培養基中進行細胞毒性分析。血漿穩定性以EC50 (血漿培育後)與EC50 (對照)之比率的形式計算。

此外較佳地，本發明之抗體構築體的單體向二聚體之轉化率較低。轉化率可在不同條件下量測且藉由高效尺寸排外層析法分析。舉例而言，培育抗體構築體之單體同功異型物可在37°C下執行7天且在培育箱中達到

例如100 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 或250 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 之濃度。在此等條件下，本發明之抗體構築體展示二聚體百分比比較佳 $\leq 5\%$ ，更佳 $\leq 4\%$ ，甚至更佳 $\leq 3\%$ ，甚至更佳 $\leq 2.5\%$ ，甚至更佳 $\leq 2\%$ ，甚至更佳 $\leq 1.5\%$ ，且最佳 $\leq 1\%$ 或 $\leq 0.5\%$ ，或甚至0%。

本發明之雙特異性抗體構築體亦較佳在多個凍/融循環後呈現極低二聚體轉化率。舉例而言，將抗體構築體單體例如在通用調配緩衝液中調節至250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之濃度且進行三個凍/融循環(在 -80°C 下冷凍30分鐘，繼而在室溫下融化30分鐘)，繼而進行高效SEC以測定已轉化成二聚抗體構築體之最初單體抗體構築體的百分比。雙特異性抗體構築體例如在三個凍/融循環後之二聚體百分比為較佳 $\leq 5\%$ ，更佳 $\leq 4\%$ ，甚至更佳 $\leq 3\%$ ，甚至更佳 $\leq 2.5\%$ ，甚至更佳 $\leq 2\%$ ，甚至更佳 $\leq 1.5\%$ ，且最佳 $\leq 1\%$ 或 $\leq 0.5\%$ 。

本發明之雙特異性抗體構築體較佳展示有利的熱穩定性，其中聚集溫度 $\geq 45^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 50^{\circ}\text{C}$ ，更佳 $\geq 52^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 54^{\circ}\text{C}$ ，甚至更佳 $\geq 56^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 57^{\circ}\text{C}$ ，且最佳 $\geq 58^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 59^{\circ}\text{C}$ 。熱穩定性參數可如下依據抗體聚集溫度來確定：將濃度為250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之抗體溶液轉移至單次使用光析槽中且置放於動態光散射(DLS)裝置中。樣品以 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之加熱速率自 40°C 加熱至 70°C ，其中持續獲取量測半徑。使用指示蛋白熔融及聚集之半徑增加計算抗體之聚集溫度。

或者，溫度熔融曲線可藉由差示掃描熱量測定(DSC)確定，確定抗體構築體之固有生物物理學蛋白穩定性。此等實驗使用MicroCal LLC (Northampton, MA, U.S.A) VP-DSC器件執行。與僅含有調配緩衝液之樣品相比，自 20°C 至 90°C 記錄含有抗體構築體之樣品的能量吸收。將抗體構築體例如在SEC操作緩衝液中調節至250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之最終濃度。為記錄各

別熔融曲線，逐步提高整個樣品溫度。在各溫度T下，記錄樣品及調配緩衝液參考物之能量吸收。相對於各別溫度繪製樣品減去參考物之能量吸收Cp (kcal/mole/°C)之差值的圖。熔融溫度定義為能量吸收之第一最大值之溫度。

亦設想，本發明之BCMAxCD3雙特異性抗體構築體之濁度(如在純化單體抗體構築體濃縮至2.5 mg/ml且隔夜培育之後藉由OD340所量測) ≤ 0.2 ，較佳 ≤ 0.15 ，更佳 ≤ 0.12 ，甚至更佳 ≤ 0.1 ，且最佳 ≤ 0.08 。

在另一實施例中，根據本發明之抗體構築體在生理pH或略微較低之pH (亦即約pH 7.4至6.0)下穩定。抗體構築體在諸如約pH 6.0之非生理pH下表現得愈具有耐受性，相對於經加載蛋白質之總量自離子交換管柱溶離之抗體構築體之回收率愈高。在約pH 6.0下自離子(例如陽離子)交換管柱之抗體構築體回收率為較佳 $\geq 30\%$ ，更佳 $\geq 40\%$ ，更佳 $\geq 50\%$ ，甚至更佳 $\geq 60\%$ ，甚至更佳 $\geq 70\%$ ，甚至更佳 $\geq 80\%$ ，甚至更佳 $\geq 90\%$ ，甚至更佳 $\geq 95\%$ 且最佳 $\geq 99\%$ 。

更設想，本發明之雙特異性抗體構築體展現治療功效或抗腫瘤活性。此可例如在以下晚期人類腫瘤異種移植模型之實例中所揭示的研究中評定：

在研究之第1天，將 5×10^6 個人類標靶細胞抗原(此處：BCMA)陽性癌細胞株細胞皮下注射於雌性NOD/SCID小鼠之右背側中。當平均腫瘤體積達到約 100 mm^3 時，將活體外擴增之人類CD3陽性T細胞移植於小鼠中，其藉由將約 2×10^7 個細胞注射於動物之腹膜腔中達成。媒劑對照組1之小鼠不接受效應細胞且用作未移植對照來與媒劑對照組2 (接受效應細胞)比較以監測單獨的T細胞對腫瘤生長之影響。抗體處理在平均腫瘤體積

達到約200 mm³時開始。處理開始之日各處理組之平均腫瘤尺寸不應在統計學上不同於任何其他組(變異數分析)。藉由靜脈內快速注射約15至20天用0.5毫克/公斤/天BCMAxCD3雙特異性抗體構築體處理小鼠。在研究期間藉由測徑規量測腫瘤且藉由組間比較腫瘤體積(TV)評估進展。藉由以 $T/C\% = 100 \times (\text{分析組之中值TV})/(\text{對照組2之中值TV})$ 形式計算TV確定腫瘤生長抑制T/C [%]。

熟習此項技術者知曉如何修改或調整此研究之特定參數，諸如所注射腫瘤細胞之數目、注射位點、所移植人類T細胞之數目、欲投與之雙特異性抗體構築體之量及時刻表，而仍達成有意義且可複製之結果。較佳地，腫瘤生長抑制T/C[%]為 ≤ 70 或 ≤ 60 ，更佳 ≤ 50 或 ≤ 40 ，甚至更佳 ≤ 30 或 ≤ 20 且最佳 ≤ 10 或 ≤ 5 或甚至 ≤ 2.5 。

在本發明之抗體構築體之一較佳實施例中，抗體構築體為單鏈抗體構築體。

亦在本發明之抗體構築體之一較佳實施例中，該第三域按胺基至羧基順序包含：

鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

在本發明之一個實施例中，第三域之該等多肽單體中之每一者具有與選自由SEQ ID NO: 17-24組成之群的序列具有至少90%一致性之胺基酸序列。在本發明之一較佳實施例中，該等多肽單體中之每一者具有選自SEQ ID NO: 17-24之胺基酸序列。

亦在本發明之一個實施例中，第三域之一種或較佳各(兩種)多肽單體之CH2域包含域內半胱胺酸二硫橋鍵。如此項技術中已知，術語「半胱胺酸二硫橋鍵」係指具有通式結構R-S-S-R之官能基。連接亦稱作SS鍵或二

硫橋鍵且藉由半胱胺酸殘基之兩個硫醇基偶合而導出。對於本發明之抗體構築體，尤其較佳地，將形成成熟抗體構築體中之半胱胺酸二硫橋鍵之半胱胺酸引入對應於309及321 (Kabat編號) CH2域之胺基酸序列中。

在本發明之一個實施例中，CH2域之Kabat位置314中之糖基化位點經移除。較佳地，糖基化位點之此移除藉由N314X取代實現，其中X為排除Q之任何胺基酸。該取代較佳為N314G取代。在一更佳實施例中，該CH2域另外包含以下取代(位置根據Kabat)：V321C及R309C (此等取代在Kabat位置309及321處引入域內半胱胺酸二硫橋鍵)。

假定與例如此項技術中已知之雙特異性雜Fc抗體構築體進行比較的本發明之抗體構築體之較佳特徵(圖1b)可尤其與CH2域中之上文所描述修飾之引入相關。因此，對於本發明構築體，本發明之抗體構築體之第三域中的CH2域較佳在Kabat位置309及321處包含域內半胱胺酸二硫橋鍵，及/或在Kabat位置314處之糖基化位點藉由如上文所描述之N314X取代、較佳藉由N314G取代移除。

在本發明之另一較佳實施例中，本發明之抗體構築體之第三域中的CH2域在Kabat位置309及321處包含域內半胱胺酸二硫橋鍵，且Kabat位置314處之糖基化位點藉由N314G取代移除。最佳地，本發明之抗體構築體之第三域的多肽單體具有選自由SEQ ID NO: 17及18組成之群的胺基酸序列。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體構築體，其中：

- (i) 第一域包含兩個抗體可變域且第二域包含兩個抗體可變域；
- (ii) 第一域包含一個抗體可變域且第二域包含兩個抗體可變域；
- (iii) 第一域包含兩個抗體可變域且第二域包含一個抗體可變域；或

(iv) 第一域包含一個抗體可變域且第二域包含一個抗體可變域。

因此，第一域及第二域可為各自包含兩個抗體可變域(諸如VH及VL域)之結合域。包含兩個抗體可變域之此類結合域之實例在上文所描述且包含例如上文所描述之Fv片段、scFv片段或Fab片段。或者，彼等結合域中之一或兩者可僅包含單一可變域。此類單域結合域之實例在上文所描述之情況下且包含例如獨立於其他V區或V域而特異性結合抗原或抗原決定基之僅包含一個可變域(其可為VHH、VH或VL)之奈米抗體或單一可變域抗體。

在本發明之抗體構築體之一較佳實施例中，第一域及第二域經由肽連接子與第三域融合。較佳之肽連接子已在上文描述且由胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser、亦即Gly₄Ser (SEQ ID NO: 1)或其聚合物、亦即(Gly₄Ser)_x表徵，其中x為1或更大之整數(例如2或3)。用於將第一域及第二域與第三域融合之尤其較佳的連接子描繪在SEQ ID NO: 1中。

在一較佳實施例中，本發明之抗體構築體經表徵按胺基至羧基順序包含：

- (a) 第一域；
- (b) 具有選自由SEQ ID NO: 1-3組成之群的胺基酸序列之肽連接子；
- (c) 第二域；
- (d) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之肽連接子：SEQ ID NO: 1、2、3、9、10、11及12；
- (e) 第三域之第一多肽單體；
- (f) 具有選自由SEQ ID NO: 5、6、7及8組成之群的胺基酸序列之

肽連接子；及

(g) 第三域之第二多肽單體。

本發明之抗體構築體包含結合於BCMA、較佳結合於BCMA之細胞外域(ECD)之第一域。應理解，在本發明的情形下，術語「結合於BCMA之細胞外域」暗示結合域結合於在靶細胞之表面上表現之BCMA。因此，當根據本發明之第一域由天然表現細胞或細胞株及/或用BCMA轉型或(穩定/暫時)轉染之細胞或細胞株表現時，其較佳結合於BCMA。在一較佳實施例中，當BCMA用作諸如BIAcore或Scatchard之活體外結合分析中的「標靶」或「配位體」分子時，第一結合域亦結合於BCMA。「靶細胞」可為在其表面上表現BCMA之任何原核或真核細胞；較佳靶細胞為作為人類或動物體之一部分的細胞，諸如特異性BCMA表現癌或腫瘤細胞。

較佳地，第一域結合於人類BCMA/BCMA ECD。較佳之人類BCMA序列描繪在SEQ ID NO: 41中，且較佳之人類BCMA ECD序列描繪在SEQ ID NO: 42中。在一另外較佳實施例中，其結合於獼猴BCMA/BCMA ECD。較佳之獼猴BCMA序列描繪在SEQ ID NO: 43中，且較佳之獼猴BCMA ECD序列描繪在SEQ ID NO: 44中。根據最佳實施例，第一域均結合於人類及獼猴BCMA/BCMA ECD。「BCMA細胞外域」或「BCMA ECD」係指基本上不含BCMA之跨膜域及細胞質域之BCMA區或序列。熟習此項技術者應理解，針對本發明之BCMA多肽所鑑別之跨膜域依照此項技術中常規用於鑑別疏水性域類型之準則來鑑別。跨膜域之精確界限可變化，但最可能在本文中特定提及之域的任一端處變化不超過約5個胺基酸。較佳之全長BCMA胺基酸序列描繪在SEQ ID NO: 41中。較佳之BCMA ECD展示於SEQ ID NO: 42中。

結合於 BCMA 之較佳結合域揭示於 WO 2013/072406、WO 2013/072415 及 WO 2014/140248 中。可在本發明之情形下使用針對此等應用中所描述之 BCMA 之任何結合域。

在本發明之一個態樣中，抗體構築體按胺基至羧基順序包含：

(a) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之第一域：SEQ ID NO: 53、59、71、77、89 或 95；

(b) 具有選自由 SEQ ID NO: 1-3 組成之群的胺基酸序列之肽連接子；

(c) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之第二域：WO 2008/119567 之 SEQ ID NO: 23、25、41、43、59、61、77、79、95、97、113、115、131、133、149、151、167、169、185 或 187 或 SEQ ID NO: 15；

(d) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之肽連接子：SEQ ID NO: 1、2、3、9、10、11 及 12；

(e) 具有選自由 SEQ ID NO: 17-24 組成之群的多肽序列之第三域之第一多肽單體；

(f) 具有選自由 SEQ ID NO: 5、6、7 及 8 組成之群的胺基酸序列之肽連接子；及

(g) 具有選自由 SEQ ID NO: 17-24 組成之群的多肽序列之第三域之第二多肽單體。

根據此較佳之實施例，經由肽連接子與第三域融合之第一域及第二域包含選自由以下各者組成之群的序列：SEQ ID NO: 53、59、71、77、89 或 95。在一個態樣中，本發明之抗體構築體之特徵為具有選自由以下

各者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 55、56、61、62、73、74、79、80、91、92、97及98。

本發明另外提供一種編碼本發明之抗體構築體的聚核苷酸/核酸分子。聚核苷酸為由13個或更多個共價鍵結於鏈中之核苷酸單體構成的生物聚合物。DNA (諸如cDNA)及RNA (諸如mRNA)為具有不同生物功能之聚核苷酸的實例。核苷酸為充當核酸分子(如DNA或RNA)之單體或子單元的有機分子。核酸分子或聚核苷酸可為雙股及單股、線性及環形的。其較佳包含於載體中，該載體較佳包含於宿主細胞中。該宿主細胞例如在用本發明之載體或聚核苷酸轉型或轉染後能夠表現抗體構築體。出於該目的，聚核苷酸或核酸分子與控制序列可操作地連接。

遺傳密碼為遺傳物質(核酸)內編碼之資訊轉譯成蛋白質所用之規則之組。活細胞中之生物學解碼藉由核糖體實現，核糖體使用tRNA分子運載胺基酸且同時讀取mRNA之三個核苷酸而以由mRNA規定之次序連接胺基酸。該代碼定義此等核苷酸三聯體(稱為密碼子)之序列如何規定在蛋白質合成期間隨後添加哪個胺基酸。核酸序列中三個核苷酸之密碼子規定單一胺基酸，但有一些例外情形。因為絕大部分基因用完全相同之代碼編碼，故此特定代碼通常稱為標準遺傳密碼。遺傳密碼決定既定編碼區之蛋白質序列，而其他基因組區可影響此等蛋白質產生之時間及位置。

此外，本發明提供一種載體，其包含本發明之聚核苷酸/核酸分子。載體為用作將(外來)遺傳物質轉移至細胞中之運載工具的核酸分子。術語「載體」涵蓋(但不限於)質體、病毒、黏質體及人造染色體。一般而言，工程改造載體包含複製起點、多選殖位點及可選標記。載體本身通常為核苷酸序列，通常DNA序列，其包含插入序列(轉殖基因)及充當載體之「主

鏈」的較大序列。現今載體可包涵除轉殖基因插入序列及主鏈以外之其他特徵：啟動子、遺傳標記、抗生素抗性序列、報導基因、靶向序列、蛋白質純化標籤。稱為表現載體(表現構築體)之載體特異於在靶細胞中表現轉殖基因，且通常具有控制序列。

術語「控制序列」係指在特定宿主生物體中表現可操作地連接之編碼序列所需之DNA序列。適用於原核生物之控制序列例如包括啟動子、視情況選用之操縱序列及核糖體結合位點。已知真核細胞利用啟動子、聚腺苷酸化信號及增強子。

核酸在其置放為與另一個核酸序列具有功能關係時「可操作地連接」。舉例而言，若前序列或分泌性前導序列之DNA表現為參與多肽分泌之前蛋白，則其與該多肽之DNA可操作地連接；若啟動子或增強子影響編碼序列之轉錄，則其與該序列可操作地連接；或若核糖體結合位點經定位以便有助於轉譯，則其與編碼序列可操作地連接。一般而言，「可操作地連接」意謂所連接之DNA序列相鄰且在分泌性前導序列之情況下，相鄰且在閱讀相(reading phase)中。然而，增強子不必為相鄰的。連接係藉由在適宜限制性位點處接合來實現。若此類位點不存在，則根據習知實踐使用合成寡核苷酸接附子或連接子。

「轉染」為向靶細胞中故意引入核酸分子或聚核苷酸(包括載體)的過程。該術語主要用於真核細胞中之非病毒方法。轉導通常用於描述病毒介導之核酸分子或聚核苷酸之轉移。動物細胞之轉染通常包括在細胞膜中打開短暫的孔或「洞」以使得可吸收物質。轉染可使用磷酸鈣、藉由電致孔、藉由細胞擠壓或藉由混合陽離子脂質與產生脂質體(其與細胞膜融合且使其負載沈積於內部)之物質來執行。

術語「轉型」用於描述核酸分子或聚核苷酸(包括載體)向細菌以及非動物真核細胞(包括植物細胞)中之非病毒轉移。因此，轉型為細菌或非動物真核細胞之基因改變，其由經由細胞膜自其環境直接吸收且隨後併入外源遺傳物質(核酸分子)引起。轉型可由人工方式實現。為使轉型發生，細胞或細菌必須處於感受態，其可隨著對環境條件(諸如饑餓及細胞密度)之時間限制性反應而發生。

此外，本發明提供一種用聚核苷酸/核酸分子或用本發明之載體轉型或轉染之宿主細胞。如本文所用，術語「宿主細胞」或「受體細胞」意欲包括可為載體、外源核酸分子及編碼本發明之抗體構築體之聚核苷酸之受體；及/或抗體構築體本身之受體的任何個別細胞或細胞培養物。將各別物質引入細胞中借助於轉型、轉染及其類似方法執行。術語「宿主細胞」亦意欲包括單個細胞之後代或可能後代。因為後續代中由於天然、偶然或故意突變或由於環境影響可能發生某些修飾，故實際上此類後代可能不與親本細胞完全相同(形態或基因組或總DNA互補序列)，但仍包括在如本文所用之術語之範疇內。適合宿主細胞包括原核或真核細胞，且亦包括(但不限於)細菌、酵母細胞、真菌細胞、植物細胞及動物細胞，諸如昆蟲細胞及哺乳動物細胞，例如鼠類、大鼠、獼猴或人類。

本發明之抗體構築體可在細菌中產生。在表現之後，本發明之抗體構築體以可溶性部分自大腸桿菌細胞漿料分離且可經由例如親和層析及/或尺寸排阻純化。可類似於純化例如CHO細胞中表現之抗體的方法來進行最終純化。

除原核生物以外，真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母)為本發明之抗體構築體的適合選殖或表現宿主。在低級真核宿主微生物中最常使用釀酒酵

母(*Saccharomyces cerevisiae*)或普通麵包酵母。然而，多種其他屬、種及菌株通常可用且適用於本文，諸如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；克魯維酵母屬(*Kluyveromyces*)宿主，諸如乳酸克魯維酵母(*K. lactis*)、脆壁克魯維酵母(*K. fragilis*) (ATCC 12424)、保加利亞克魯維酵母(*K. bulgaricus*) (ATCC 16045)、威克克魯維酵母(*K. wickerhamii*) (ATCC 24178)、克魯維雄酵母(*K. waltii*) (ATCC 56500)、果妮克魯維酵母(*K. drosophilarum*) (ATCC 36906)、耐熱克魯維酵母(*K. thermotolerans*)及馬克斯克魯維酵母(*K. marxianus*)；耶氏酵母屬(*Yarrowia*) (EP 402 226)；甲醇酵母(*Pichia pastoris*) (EP 183 070)；假絲酵母屬(*Candida*)；里氏木黴(*Trichoderma reesia*) (EP 244 234)；粗厚神經孢子菌(*Neurospora crassa*)；施氏酵母屬(*Schwanniomyces*)，諸如西方施氏酵母(*Schwanniomyces occidentalis*)；及絲狀真菌，諸如紅黴菌屬(*Neurospora*)、青黴菌屬(*Penicillium*)、彎頸黴屬(*Tolypocladium*)及麴菌屬(*Aspergillus*)宿主，諸如構巢麴菌(*A. nidulans*)及黑麴菌(*A. niger*)。

用於表現本發明之糖基化抗體構築體之適合宿主細胞來源於多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別多種桿狀病毒株及變異體以及來自諸如草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*) (毛蟲)、埃及伊蚊(*Aedes aegypti*) (蚊子)、白紋伊蚊(*Aedes albopictus*) (蚊子)、黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*) (果蠅)及家蠶(*Bombyx mori*)之宿主的對應之容許性昆蟲宿主細胞。用於轉染之多種病毒株公開可得，例如苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*) NPV之L-1變異體及家蠶NPV之Bm-5病毒株，且根據本發明此類病毒可用作本文中之病毒，尤其用於轉染草地黏蟲細胞。

棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛、番茄、芥菜及菸草之植物細胞培養物亦可用作宿主。適用於在植物細胞培養物中產生蛋白質之選殖及表現載體為熟習此項技術者已知。參見(例如) Hiatt等人, Nature (1989) 342: 76-78, Owen等人 (1992) Bio/Technology 10: 790-794, Artsaenko等人 (1995) The Plant J 8: 745-750, 及Fecker等人 (1996) Plant Mol Biol 32: 979-986。

然而, 脊椎動物細胞最受關注, 且脊椎動物細胞於培養物(組織培養物)中之繁殖已成為常規程序。適用哺乳動物宿主細胞株之實例為由SV40轉型之猴腎CV1株(COS-7, ATCC CRL 1651); 人胚腎株(次選殖以用於在懸浮培養物中生長之293或293細胞, Graham等人, J. Gen Virol. 36 : 59 (1977)); 幼倉鼠腎細胞(BHK, ATCC CCL 10); 中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR (CHO, Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980)); 小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli cell, TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)); 猴腎細胞(CVI ATCC CCL 70); 非洲綠猴腎細胞(VERO-76, ATCC CRL1587); 人類子宮頸癌細胞(HELA, ATCC CCL 2); 犬腎細胞(MDCK, ATCC CCL 34); 布法羅大鼠肝細胞(buffalo rat liver cell, BRL 3A, ATCC CRL 1442); 人類肺細胞(W138, ATCC CCL 75); 人類肝細胞(Hep G2, 1413 8065); 小鼠乳房腫瘤(MMT 060562, ATCC CCL5 1); TRI細胞(Mather等人, Annals N. Y Acad. Sci. (1982) 383: 44-68); MRC 5細胞; FS4細胞; 及人類肝癌株(Hep G2)。

在另一個實施例中, 本發明提供一種產生本發明之抗體構築體之方法, 該方法包含在使得本發明之抗體構築體表現之條件下培養本發明之宿主細胞, 及自培養物回收產生之抗體構築體。

如本文所用，術語「培養」係指在適合條件下在培養基中活體外維持細胞、使其分化、生長、增殖及/或繁殖。術語「表現」包括參與產生本發明之抗體構築體之任何步驟，包括(但不限於)轉錄、轉錄後修飾、轉譯、轉譯後修飾及分泌。

當使用重組技術時，抗體構築體可於細胞內、周質間隙中產生或直接分泌於培養基中。若抗體構築體於細胞內產生，則作為第一步驟，例如藉由離心或超濾移除宿主細胞或已溶解片段之顆粒碎片。**Carter**等人，**Bio/Technology** 10: 163-167 (1992)描述分離分泌至大腸桿菌之周質間隙的抗體的程序。簡言之，在乙酸鈉(pH 3.5)、EDTA及苯基甲基磺醯基氟(PMSF)存在下經約30分鐘融化細胞漿料。可藉由離心移除細胞碎片。在抗體分泌至培養基中之情況下，通常首先使用市售蛋白質濃縮過濾器(例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元)濃縮此類表現系統之上清液。任一個前述步驟中可包括諸如PMSF之蛋白酶抑制劑以抑制蛋白分解，且可包括抗生素以防止外來污染物生長。

自宿主細胞製備之本發明之抗體構築體可使用例如羧磷灰石層析、凝膠電泳、透析及親和層析回收或純化。亦可視欲回收抗體而利用其他用於蛋白質純化之技術，諸如離子交換管柱分級分離、乙醇沈澱、逆相HPLC、二氧化矽層析、肝素SEPHAROSE™層析、陰離子或陽離子交換樹脂(諸如聚天冬胺酸管柱)層析、層析聚焦、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱。若本發明之抗體構築體包含CH3域，則Bakerbond ABX樹脂(J.T. Baker, Phillipsburg, NJ)適用於純化。

親和層析為較佳純化技術。親和配位體所附接之基質最常為瓊脂糖，但其他基質為可用的。與用瓊脂糖可達成之流動速率及處理時間相

比，機械穩定性基質(諸如受控微孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯)流動速率較快且處理時間較短。

此外，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體。對於本發明之醫藥組合物，抗體構築體之均質性較佳為 $\geq 80\%$ ，更佳 $\geq 81\%$ 、 $\geq 82\%$ 、 $\geq 83\%$ 、 $\geq 84\%$ 或 $\geq 85\%$ ，更佳 $\geq 86\%$ 、 $\geq 87\%$ 、 $\geq 88\%$ 、 $\geq 89\%$ 或 $\geq 90\%$ ，又更佳 $\geq 91\%$ 、 $\geq 92\%$ 、 $\geq 93\%$ 、 $\geq 94\%$ 或 $\geq 95\%$ ，且最佳 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 。

如本文所用，術語「醫藥組合物」係關於適用於向患者(較佳人類患者)投與之組合物。本發明之尤其較佳的醫藥組合物包含較佳治療有效量之一種或複數種本發明之抗體構築體。較佳地，醫藥組合物進一步包含一或多種(醫藥學上有效之)載劑、安定劑、賦形劑、稀釋劑、增溶劑、界面活性劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑的適合調配物。組合物可接受之組分較佳在所採用之劑量及濃度下對受體無毒性。本發明之醫藥組合物包括(但不限於)液體、冷凍及凍乾組合物。

本發明組合物可包含醫藥學上可接受之載劑。一般而言，如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」意謂與醫藥投與(詳言之非經腸投與)相容之任何及全部水性及非水性溶液、無菌溶液、溶劑、緩衝液(例如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液)、水、懸浮液、乳液(諸如油/水乳液)、各種類型之濕潤劑、脂質體、分散培養基及包衣。此類介質及試劑在醫藥組合物中之用途為此項技術中所熟知的，且包含此類載劑之組合物可藉由熟知之習知方法調配。

某些實施例提供包含本發明之抗體構築體及另外一或多種賦形劑(諸

如此部分及本文別處中所說明性描述之賦形劑)的醫藥組合物。在此方面，賦形劑在本發明中可用於廣泛多種目的，諸如調節調配物之物理、化學或生物特性，諸如調節黏度及或本發明之方法以改良有效性及或穩定此類調配物及針對由於例如在製造、運送、儲存、使用前製備、投與及此後期間出現的應力而降解及腐敗的方法。

在某些實施例中，醫藥組合物可含有調配物材料以用於調節、維持或保持例如組合物的pH值、容積滲透濃度、黏度、澄清度、顏色、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸收或滲透的目的(參見 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第 18 版, (A.R. Genrmo編), 1990, Mack Publishing Company)。在此類實施例中，適合的調配物材料可包括(但不限於)：

- 胺基酸，諸如甘胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、蘇胺酸、脯胺酸、2-苯丙胺酸，包括帶電胺基酸，較佳離胺酸、乙酸離胺酸、精胺酸、麩胺酸酯及/或組胺酸；
- 抗菌劑，諸如抗細菌劑及抗真菌劑；
- 抗氧化劑，諸如抗壞血酸、甲硫胺酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉；
- 緩衝液、緩衝系統及緩衝劑，其用於使組合物維持在生理pH值或略微較低的pH值下；緩衝劑之實例為硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸、丁二酸鹽、磷酸鹽及組胺酸；例如約pH 7.0-8.5之Tris緩衝液；
- 非水性溶劑，諸如丙二醇、聚乙二醇、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)；
- 水性載劑，包括水、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包括鹽水及緩衝

介質；

- 可生物降解聚合物，諸如聚酯；
- 增積劑，諸如甘露醇或甘胺酸；
- 螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；
- 等滲及吸收延遲劑；
- 複合劑，諸如咖啡鹼、聚乙烯吡咯啶酮、 β -環糊精或羥丙基- β -環

糊精)；

- 填充劑；
- 單醣；雙醣；及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖或糊精)；碳水化合物可為非還原糖，較佳海藻糖、蔗糖、八硫酸鹽、山梨醇或木糖醇；

• (低分子量)蛋白質、多肽或蛋白質載劑，諸如人類或牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白，較佳來源於人類；

- 著色劑及調味劑；
- 含硫還原劑，諸如麩胱甘肽、硫辛酸、硫乙醇酸鈉、硫代甘油、

[α]-單硫代甘油及硫代硫酸鈉；

- 稀釋劑；
- 乳化劑；
- 親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；
- 成鹽相對離子，諸如鈉；
- 防腐劑，諸如抗菌劑、抗氧化劑、螯合劑、惰性氣體及其類似物；實例為：氯化苯甲脛銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙基醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或過氧化氫；

- 金屬錯合物，諸如Zn-蛋白質錯合物；
- 溶劑及共溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；
- 糖及糖醇，諸如海藻糖、蔗糖、八硫酸鹽、甘露醇、山梨醇或木糖醇水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、肌糖、半乳糖、乳糖醇、核糖醇、肌醇(myoinisitol)、半乳糖醇、丙三醇、環醇(例如肌醇(inositol))、聚乙二醇；及多羥基糖醇；
- 懸浮劑；
- 界面活性劑或濕潤劑，諸如普朗尼克(pluronic)、PEG、脫水山梨醇酯、聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯)、曲拉通(triton)、緩血酸胺、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙泊(tyloxapal)；界面活性劑可為分子量較佳> 1.2 KD之清潔劑及/或分子量較佳> 3 KD之聚醚；較佳清潔劑之非限制性實例為Tween 20、Tween 40、Tween 60、Tween 80及Tween 85；較佳聚醚之非限制性實例為PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000及PEG 5000；
- 穩定性增強劑，諸如蔗糖或山梨醇；
- 滲性增強劑，諸如鹼金屬鹵化物(較佳氯化鈉或氯化鉀)、甘露醇山梨醇；
- 非經腸遞送媒劑，包括氯化鈉溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖及氯化鈉、乳酸林格氏溶液或不揮發性油；
- 靜脈內傳遞媒劑，包括流體及營養補充劑、電解質補充劑(諸如基於林格氏右旋糖之補充劑)。

對於熟習此項技術者顯而易見的為醫藥組合物之不同組分(例如以上列出之組分)可具有不同效應，例如胺基酸可充當緩衝劑、穩定劑及/或抗

氧化劑；甘露醇可充當增積劑及/或張力增強劑；氯化鈉可充當遞送媒介及/或張力增強劑；等。

據設想，除本文所定義之本發明多肽之外，本發明之組合物可包含其他生物學活性劑，此視組合物之預期用途而定。此類藥劑可為作用於胃腸系統之藥物、充當細胞生長抑制劑之藥物、預防高尿酸血之藥物、抑制免疫反應之藥物(例如皮質類固醇)、調節發炎性反應之藥物、作用於循環系統之藥物及/或諸如此項技術中已知的細胞激素之藥劑。亦設想，本發明之抗體構築體應用於共同療法，亦即與另一抗癌藥劑組合。

最佳的醫藥組合物將由熟習此項技術者視例如預期投藥途徑、傳遞型式及所需劑量確定。參見例如**REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES**，見上文。在某些實施例中，此類組合物可影響本發明之抗體構築體的物理狀態、穩定性、活體內釋放率及活體內清除率。在某些實施例中，醫藥組合物中之主要媒劑或載劑本質上可為水性或非水性的。舉例而言，適合的媒劑或載劑可為注射用水、生理鹽水溶液或人工腦脊髓液，其中可能補充有供非經腸投與之組合物中所常見之其他物質。中性緩衝鹽水或與血清白蛋白混合之鹽水為另外的例示性媒劑。在某些實施例中，本發明之抗體構築體組合物可藉由以凍乾濾餅或水性溶液形式混合具有所需純度之所選擇的組合物與視情況選用之調配劑(**REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES**，見上文)來準備用於儲存。另外，在某些實施例中，本發明之抗體構築體可使用適當賦形劑(諸如蔗糖)調配為凍乾物。

當涵蓋非經腸投與時，本發明所用的治療性組合物可以在醫藥學上可接受之媒劑中包含所需本發明之抗體構築體的無熱原質、非經腸可接受

之水溶液形式提供。特別適用於非經腸注射之媒劑為無菌蒸餾水，本發明之抗體構築體在其中調配為恰當保存之無菌、等滲溶液。在某些實施例中，製備可涉及所需分子與諸如可注射微球、生物易侵蝕粒子、聚合化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體之試劑一起調配，該試劑可提供可經由積存注射傳遞之產品的控制或持續釋放。在某些實施例中，亦可使用玻尿酸，其具有促進循環之持久性持續的作用。在某些實施例中，可使用可植入藥物遞送裝置以引入所需抗體構築體。

額外醫藥組合物應對熟習此項技術者顯而易見，包括在持續或受控遞送/釋放調配物中包括本發明之抗體構築體的調配物。用於調配多種其他持續或控制遞送方式(諸如脂質體載劑、生物可侵蝕微粒或多孔珠粒及儲槽式注射劑)的技術亦為熟習此項技術者所知。參見例如國際專利申請案第PCT/US93/00829號，其描述用於遞送醫藥組合物之多孔聚合物微粒的控制釋放。持續釋放製劑可包括呈成形物品(例如膜或微膠囊)形式之半滲透性聚合物基質。持續釋放基質可包括聚酯、水凝膠、聚乳酸交酯(如美國專利第3,773,919號及歐洲專利申請公開案第EP 058481號中所揭示)、L- 麩胺酸及L- 麩胺酸 γ - 乙酯之共聚物(Sidman 等人, 1983, Biopolymers 2:547-556)、聚(2- 羥乙基- 甲基丙烯酸酯) (Langer 等人, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277及Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人, 1981, 同前文獻)或聚-D(-)-3- 羥基丁酸(歐洲專利申請公開案第EP 133,988號)。持續釋放組合物亦可包括可藉由此項技術中已知之若干方法中之任一者製備之脂質體。參見例如Eppstein等人, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692；歐洲專利申請公開案第EP 036,676號；第EP 088,046號及第EP 143,949號。

抗體構築體亦可包覆於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(分別例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或巨乳液中。此類技術揭示於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Oslo, A.編, (1980)中。

用於活體內投藥之醫藥組合物通常以無菌製劑形式提供。可藉由經無菌過濾膜過濾來實現滅菌。當組合物經凍乾時，使用此方法之滅菌可在凍乾及復原之前或之後進行。用於非經腸投藥之組合物可以凍乾形式或溶液形式儲存。非經腸組合物一般置放於具有無菌存取孔口之容器中，例如具有可用皮下注射針頭刺穿之塞子(stopper)的靜脈內溶液袋或瓶。

本發明之另一個態樣包括本發明之抗體構築體之自緩衝調配物，其可用作醫藥組合物，如國際專利申請案 WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599)中所描述。可獲得關於蛋白質穩定及調配物材料及適用於此方面之方法的多種闡述，諸如 Arakawa 等人，「Solvent interactions in pharmaceutical formulations」, Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991)；Kendrick 等人，「Physical stabilization of proteins in aqueous solution」, RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE, Carpenter 及 Manning 編, Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002) 及 Randolph 等人，「Surfactant-protein interactions」, Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002)，特別參見與賦形劑及其用於根據本發明之自動緩衝蛋白質調配物之方法切合的部分，尤其關於蛋白質醫藥產品及用於獸醫學及/或人類醫學用途之方法。

鹽可根據本發明之某些實施例用於例如調節調配物之離子強度及/或等滲性及/或改良根據本發明的組合物之蛋白質或其他成分的溶解性及/或物理穩定性。如所熟知，離子可藉由結合於蛋白質表面上之帶電殘基及藉由遮蔽蛋白質中之帶電基團及極性基團且減小其靜電相互作用、吸引及排斥相互作用的強度而使天然狀態之蛋白質穩定。離子亦可藉由結合於詳言之蛋白質之變性肽鍵(--CONH)而使變性狀態之蛋白質穩定。此外，離子與蛋白質中之帶電基團及極性基團的相互作用亦可減小分子間靜電相互作用，由此預防或減少蛋白質凝聚及不可溶性。

離子種類在其對蛋白質之效應方面有顯著差異。已完善可用於調配根據本發明之醫藥組合物的許多類別等級的離子及其對蛋白質之效應。一個實例為霍夫梅斯特序列(Hofmeister series)，其藉由對蛋白質在溶液中之構形穩定性的效應排列離子及極性非離子溶質。使溶質穩定稱為「親液的」。使溶質去穩定化稱為「離液的(chaotropic)」。親液劑通常在高濃度(例如> 1莫耳濃度硫酸銨)下使用以使蛋白自溶液沈澱(「鹽析」)。離液劑通常用於使蛋白變性及/或溶解(「鹽溶」)。離子對「鹽溶」及「鹽析」之相對有效性定義其在霍夫梅斯特序列中之位置。

游離胺基酸可在根據本發明之各種實施例之本發明之抗體構築體調配物中用作增積劑、穩定劑及抗氧化劑以及其他標準用途。離胺酸、脯胺酸、絲胺酸及丙胺酸可用於使調配物中之蛋白質穩定。甘胺酸適用於凍乾以確保正確凍乾塊結構及特性。精胺酸可適用於在液體及凍乾調配物中抑制蛋白質凝聚。甲硫胺酸適用作抗氧化劑。

多元醇包括糖，例如甘露醇、蔗糖及山梨糖醇及諸如丙三醇及丙二醇之多元醇及(出於本文論述之目的)聚乙二醇(PEG)及相關之物質。多元

醇為親液的。其為在液體及凍乾調配物中適用的穩定劑，保護蛋白質免受物理及化學降解過程影響。多元醇亦適用於調節調配物之滲性。適用於本發明之所選實施例的多元醇為甘露醇，常用於確保凍乾調配物中凍乾塊之結構穩定性。其確保凍乾塊之結構穩定性。其一般與凍乾保護劑(例如蔗糖)一起使用。山梨醇及蔗糖為當中用於調節滲性之較佳藥劑且充當在運輸期間避免凍融應力或在製造過程期間避免製備塊體的穩定劑。還原糖(其含有自由醛基或酮基)，諸如葡萄糖及乳糖，可使表面離胺酸及精胺酸殘基糖化。因此，其一般不在根據本發明使用之較佳多元醇當中。另外，形成此類反應物質之糖，諸如在酸性條件下水解成果糖及葡萄糖且因此引起糖基化之蔗糖，在此方面亦不在本發明之較佳多元醇當中。**PEG**適用於使蛋白質穩定及充當低溫保護劑且在此方面可用於本發明。

本發明之抗體構築體調配物的實施例進一步包含界面活性劑。蛋白質分子可易於吸附於表面上及變性且隨後在氣-液、固-液及液-液界面凝聚。此等作用一般與蛋白質濃度成反比。此等有害相互作用一般與蛋白質濃度成反比且通常藉由諸如在產品運送及操作期間產生的物理攪動而加劇。界面活性劑常規用於預防、最小化或減少表面吸附。在此方面，本發明中適用之界面活性劑包括聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、脫水山梨醇聚乙氧基化物之其他脂肪酸酯及泊洛沙姆188 (poloxamer 188)。界面活性劑亦常用於控制蛋白質構形穩定性。在此方面，界面活性劑之用途具有蛋白質特異性，因為任何既定界面活性劑通常將使一些蛋白質穩定且使其他蛋白質不穩定。

聚山梨醇酯易於氧化降解且常常在供應時含有足夠數量的過氧化物以引起蛋白質殘基側鏈(尤其甲硫胺酸)氧化。因此，聚山梨醇酯應謹慎使

用且當使用時，應在其最低有效濃度下使用。在此方面，聚山梨醇酯例示賦形劑應以其最低有效濃度使用的通用規則。

本發明之抗體構築體調配物的實施例進一步包含一或多種抗氧化劑。在一定程度上，可藉由維持適當水準之環境氧氣及溫度及藉由避免曝光而在醫藥調配物中預防蛋白質的有害氧化。亦可使用抗氧化劑賦形劑來預防蛋白質之氧化降解。在此方面，適用之抗氧化劑為還原劑、氧/自由基清除劑及螯合劑。適用於根據本發明之治療性蛋白質調配物的抗氧化劑較佳為水溶性的且在產品之整個存放期中維持其活性。在此方面，EDTA為根據本發明之較佳抗氧化劑。抗氧化劑可損害蛋白質。舉例而言，還原劑(詳言之，諸如麩胱甘肽)可破壞分子內二硫鍵。因此，選擇適用於本發明之抗氧化劑以尤其消除或充分降低其自身損傷調配物中之蛋白質的可能性。

根據本發明之調配物可包括金屬離子，其為蛋白質輔助因子且為形成蛋白質配位複合物所需，諸如形成某些胰島素懸浮液所需的鋅。金屬離子亦可抑制一些降解蛋白質之過程。然而，金屬離子亦催化降解蛋白質之物理及化學過程。鎂離子(10-120 mM)可用於抑制天冬胺酸異構化成異天冬胺酸。 Ca^{+2} 離子(至多100 mM)可增加人類去氧核糖核酸酶之穩定性。然而， Mg^{+2} 、 Mn^{+2} 及 Zn^{+2} 可使rhDNase去穩定化。類似地， Ca^{+2} 及 Sr^{+2} 可使因子VIII穩定，因子VIII可藉由 Mg^{+2} 、 Mn^{+2} 及 Zn^{+2} 、 Cu^{+2} 及 Fe^{+2} 不穩定，且其凝聚可藉由 Al^{+3} 離子增加。

本發明之抗體構築體調配物的實施例進一步包含一或多種防腐劑。當開發多劑量非經腸調配物涉及超過一次自相同容器提取時，需要防腐劑。其主要功能為抑制微生物生長且在整個存放期或藥品使用時期確保產

品無菌性。常用防腐劑包括苯甲醇、苯酚及間甲酚。雖然防腐劑具有較長的與小分子注射劑一起使用之歷史，但開發包括防腐劑之蛋白質調配物可能具有挑戰性。防腐劑幾乎始終具有對蛋白質之去穩定化效應(凝聚)且此已變成限制其在多劑量蛋白質調配物中使用的主要因素。迄今，已調配大多數蛋白質藥物僅用於單次使用。然而，當多劑量調配物為可能的時，其具有使得患者能夠方便且增加可銷售性的附加優勢。良好實例為人類生長激素(hGH)，其中防腐調配物的開發已使得更加方便的多次使用注射筆呈現商業化。目前市場上可獲得至少四種含有hGH防腐調配物的此類筆裝置。Norditropin (液體，Novo Nordisk)、Nutropin AQ (液體，Genentech)及Genotropin (凍乾--雙腔藥筒，Pharmacia & Upjohn)含有苯酚，而Somatropo (Eli Lilly)與間甲酚一起調配。在防腐劑型之調配及開發期間需要考慮若干態樣。藥品中之有效防腐劑濃度必須經最佳化。此需要測試劑型中之既定防腐劑，使得濃度範圍賦予抗微生物有效性而不損害蛋白質穩定性。

如可預期，開發含有防腐劑之液體調配物比凍乾調配物更具挑戰性。冷凍乾燥之產品可在無防腐劑的情況下凍乾且在使用時用含有防腐劑之稀釋劑復原。此縮短防腐劑與蛋白質接觸的時間，使相關穩定性風險顯著減至最小。在液體調配物之情況下，應經整個產品存放期(約18至24個月)維持防腐劑有效性及穩定性。注意的重點為防腐劑有效性應展現在含有活性藥物及全部賦形劑組分之最終調配物中。

本文所揭示之抗體構築體亦可調配為免疫脂質體。「脂質體」為由各種類型之脂質、磷脂及/或適用於向哺乳動物遞送藥物之界面活性劑構成的小微脂粒。脂質體之組分通常排列為雙層形式，類似於生物膜之脂質排

列。含有抗體構築體之脂質體藉由此項技術中已知之方法製備，諸如 Epstein 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 3688 (1985)；Hwang 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4030 (1980)；美國專利第4,485,045號及第4,544,545號；及 WO 97/38731 中所描述之方法。循環時間增加之脂質體揭示於美國專利第5,013,556號中。尤其適用之脂質體可藉由逆相蒸發法用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及 PEG 衍生化之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)的脂質組合物產生。脂質體經具有界定孔徑之過濾器擠出以產生具有所需直徑之脂質體。本發明之抗體構築體的 Fab' 片段可如 Martin 等人 *J. Biol. Chem.* 257: 286-288 (1982) 中所描述經由二硫鍵互換反應與脂質體結合。脂質體內視情況含有化學治療劑。參見 Gabizon 等人 *J. National Cancer Inst.* 81 (19) 1484 (1989)。

一旦醫藥組合物已調配，即可將其以溶液、懸浮液、凝膠、乳液、固體、晶體或脫水或凍乾散劑形式儲存於無菌小瓶中。此類調配物可以即用形式或在投與前復原之形式(例如，凍乾形式)儲存。

本文所定義之醫藥組合物的生物活性可例如藉由細胞毒性分析測定，如以下實例 WO 99/54440 或由 Schlereth 等人 (*Cancer Immunol. Immunother.* 20 (2005), 1-12) 中所描述。如本文所用之「功效」或「活體內功效」係指使用例如標準化 NCI 反應準則對藉由本發明之醫藥組合物之療法的反應。使用本發明之醫藥組合物之療法的功效或活體內功效指代用於其預期目的之組合物之有效性，亦即組合物引起其所需效應(亦即病理性細胞，例如腫瘤細胞之耗盡)的能力。活體內功效可藉由對相應疾病實體建立之標準方法來監測，包括(但不限於)白血球計數、差異、螢光活化細胞分選、骨髓抽吸。此外，可使用各種疾病特異性臨床化學參數及其他

已建立之標準方法。此外，可使用電腦輔助斷層攝影術、X射線、核磁共振斷層攝影術(例如，用於基於國家癌症學會準則之反應評定[Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999年4月；17(4):1244])、正電子發射斷層攝影掃描、白血球計數、差異、螢光活化細胞分選、骨髓抽吸、淋巴結活檢/組織學及各種淋巴瘤特異性臨床化學參數(例如，乳酸脫氫酶)及其他已建立之標準方法。

藥物(諸如本發明之醫藥組合物)之開發中的另一個主要挑戰為藥物動力學特性之可預測調節。為此目的，可形成候選藥物之藥物動力學概況，亦即影響特定藥物治療給定病狀之能力之藥代動力學參數之概況。影響藥物治療一定疾病實體之能力的藥物之藥物動力學參數包括(但不限於)：半衰期、分佈體積、肝首過代謝及血清結合程度。給定藥劑之功效可受上文所提及之參數中之每一者影響。其為具備特異性Fc模態之必然伴有例如藥物動力學行為之差異的本發明抗體構築體之設想特徵。半衰期延長之根據本發明之靶向抗體構築體相較於該抗體構築體之「標準」非HLE型式較佳在活體內展示出人意料增加的滯留時間。

「半衰期」意謂50%經投與藥物經由(例如)代謝、排泄等之生物過程消除之時間。由「肝首過代謝」意謂在首次與肝接觸之後，亦即在其首次穿過肝期間待代謝之藥物之傾向。「分佈體積」意謂遍及身體之各個隔室

(例如細胞內及細胞外空間、組織及器官等)之滯留程度，及此等隔室內藥物之分佈。「血清結合程度」意謂藥物與血清蛋白(諸如白蛋白)相互作用且結合導致藥物之生物活性降低或損失之傾向。

藥物動力學參數亦包括給定量的經投與藥物之生物可用性、滯後時間(T_{lag})、 T_{max} 、吸收速率、更加起效及/或 C_{max} 。「生物可用性」意謂藥物在血液隔室中之量。「滯後時間」意謂藥物投藥與其在血液或血漿中之偵測及可測性之間的時間延遲。「 T_{max} 」為達到藥物最大血液濃度後的時間，且「 C_{max} 」為使用既定藥物最大限度獲得的血液濃度。達到藥物生物效果所需的藥物之血液或組織濃度的時間受所有參數影響。展現跨物種特異性之雙特異性抗體構築體的藥物動力學參數(可如上文所概述在非黑猩猩靈長類動物之臨床前動物測試中測定)亦闡述於例如Schlereth等人之出版物(*Cancer Immunol. Immunother.* 20 (2005), 1-12)中。

在本發明之一較佳態樣中，醫藥組合物在約 -20°C 下穩定至少四週。如自隨附實例顯而易見，相較於相對應之現有技術水平之抗體構築體的品質，可使用不同系統測試本發明之抗體構築體之品質。彼等測試應理解為根據「ICH Harmonised Tripartite Guideline: *Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C and Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Biotech Biotechnological/Biological Products Q6B*」，且因此經選擇以提供指示穩定性之概況，該概況提供偵測到產品之一致性、純度及效能的變化之確定性。已廣泛接受的係術語純度為相對術語。因糖基化、去醯胺或其他異質性之影響所致，生物技術/生物產品之絕對純度通常應藉由超過一種方法評估且所衍生之純度值為方法依賴性的。出於穩定性測試的目的，用於

純度之測試應聚焦於用於確定降解產品之方法。

對於包含本發明之抗體構築體之醫藥組合物的品質評估，可例如藉由分析溶液中可溶性凝聚體之含量(根據尺寸排阻之HMWS)來分析。較佳地，約-20°C下至少四週之穩定性之特徵為含量小於1.5% HMWS，較佳小於1% HMWS。

呈醫藥組合物形式之抗體構築體之較佳調配物可例如包含如下文所描述之調配物組分：

- 配方A：

磷酸鉀、L-精胺酸鹽酸鹽、二水合海藻糖、聚山梨醇酯80，pH 6.0

在隨附實例4-12中提供用於評估呈醫藥組合物形式之本發明之抗體構築體的穩定性之其他實例。在彼等實例中，本發明之抗體構築體之實施例相關於如下測試：不同醫藥調配物之不同應力條件，及與自此項技術已知之雙特異性T細胞嚙合抗體構築體的其他半衰期延長(HLE)型式相比較的結果。一般而言，據設想，與具備不同HLE型式之抗體構築體及無任何HLE型式之抗體構築體(亦即「標準」抗體構築體)兩者相比，具備特異性Fc模態之根據本發明之抗體構築體通常在寬範圍應力條件(諸如溫度及光應力)下更穩定。該溫度穩定性可能均與降低(低於室溫，包括冷凍)及增加(高於室溫，包括達至或高於體溫之溫度)之溫度相關。如熟習此項技術者將認可，關於在臨床實踐中幾乎不可避免之應力，此類改良之穩定性使得抗體構築體較安全，因為降解產品在臨床實踐中將出現地較少。因此，該增加之穩定性意謂增加之安全性。

一個實施例提供本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體，其用於預防、治療或改善與BCMA表現或BCMA過度表現相關之

B細胞病症、漿細胞病症及自體免疫疾病。

本文所描述之調配物適用作治療、改善及/或預防有需要患者之如本文所描述之病理性醫學病狀的醫藥組合物。術語「治療」指代治療性治療及預防性或防治性措施兩者。治療包括以治癒、治療、減輕、降低、改變、補救、改善、改良或影響疾病、疾病症狀或疾病之傾向為目的，向來自患有疾病/病症、具有疾病/病症之症狀或易患疾病/病症之患者的身體、分離組織或細胞施用或投與調配物。

如本文所用之術語「改善」係指患有如下文所說明之疾病之患者的疾病病況之任何改良，其藉由向有需要之個體投與根據本發明之抗體構築體來進行。此類改良亦可視為患者之疾病的進程減緩或停止。如本文所用，術語「預防」意謂藉由向有需要之個體投與根據本發明之抗體構築體而避免出現或再出現患有如下文所說明之腫瘤或癌症或轉移性癌症之患者。

術語「疾病」係指受益於用本文所描述之抗體構築體或醫藥組合物治療的任何病狀。其包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患相關疾病之彼等病理病狀。

「贅瘤」為組織之異常生長，通常會但未必總會形成腫塊。當亦形成腫塊時，一般稱為「腫瘤」。贅瘤或腫瘤可為良性的、潛在惡性的(癌前)或惡性的。惡性贅瘤一般稱為癌症。其通常侵入且破壞周圍組織且可形式癌轉移，亦即其擴展至身體之其他部分、組織或器官。因此，術語「轉移性癌症」涵蓋至除原始腫瘤外之其他組織或器官之癌轉移。淋巴瘤及白血病為淋巴贅瘤。出於本發明之目的，亦藉由術語「腫瘤」或「癌症」涵蓋。

術語「病毒疾病」描述係個體之病毒感染之結果的疾病。

如本文所用，術語「免疫病症」根據此術語之常見定義描述諸如自體免疫疾病、過敏反應、免疫缺陷之免疫病症。

在一個實施例中，本發明提供一種用於治療或改善與BCMA表現或BCMA過度表現相關之B細胞病症、漿細胞病症或自體免疫疾病的方法，其包含以下步驟：向有需要之個體投與本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體。

在漿細胞病症中，漿細胞之一個純系不受控制地增殖。因此，此純系產生大量的稱為M-蛋白質之單一(單株)抗體。在一些情況下，諸如在單株球蛋白症之情況下，所產生之抗體不完整，僅由輕鏈或重鏈組成。此等異常漿細胞及其產生之抗體通常受限於一種類型。

較佳地，漿細胞病症係選自由以下各者組成之群：多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、漿細胞白血病、巨球蛋白血症、澱粉樣變性、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、骨孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤、骨硬化性骨髓瘤、重鏈疾病、意義未定之單株球蛋白症及鬱積型多發性骨髓瘤。B細胞病症亦可選自由B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、慢性淋巴細胞白血病及霍奇金氏淋巴瘤組成之群。

舉例而言，自體免疫疾病為全身性紅斑性狼瘡症(SLE)或類風濕性關節炎(RA)。

術語「有需要之個體」或「需要治療」之個體包括已患病症之個體以及預防病症之個體。有需要之個體或「患者」包括接受預防性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。

本發明之抗體構築體一般將經設計以尤其在一定生物可用性及持久性範圍下用於特定投藥途徑及方法，特定投藥劑量及頻率，特定疾病之特定治療。組合物之物質較佳以投藥位點可接受之濃度調配。

因此，可根據本發明設計調配物及組合物以藉由任何適合之投藥途徑遞送。在本發明的情形下，投藥途徑包括(但不限於)

- 局部途徑(諸如經上表皮、吸入、經鼻、經眼、經耳、經陰道、經黏膜)；
- 腸內途徑(諸如經口、經胃腸、舌下、唇下、經頰、經直腸)；及
- 非經腸途徑(諸如靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、腦內、腦室內、硬膜外、鞘內、皮下、腹膜內、羊膜外、關節內、心內、皮內、病灶內、子宮內、膀胱內、玻璃體內、經皮、鼻內、經黏膜、滑膜內、邊緣內)。

本發明之醫藥組合物及抗體構築體尤其適用於非經腸投藥，例如皮下或靜脈內傳遞，例如藉由注射(諸如快速注射)，或藉由輸注(諸如連續輸注)。醫藥組合物可使用醫療裝置投與。用於投與醫藥組合物之醫療裝置的實例描述於美國專利第4,475,196號；第4,439,196號；第4,447,224號；第4,447,233號；第4,486,194號；第4,487,603號；第4,596,556號；第4,790,824號；第4,941,880號；第5,064,413號；第5,312,335號；第5,312,335號；第5,383,851號；及第5,399,163號中。

特定言之，本發明提供適合組合物之不間斷投與。作為非限制性實例，不間斷或大體上不間斷，亦即連續投與可藉由患者帶有之小泵系統計量治療劑向患者身體中之流入來實現。包含本發明之抗體構築體之醫藥組合物可藉由使用該等泵系統投與。此類泵系統通常為此項技術中已知，且

通常依賴於定期更換容納欲輸注治療劑之濾筒。在更換此類泵系統中之濾筒時，可繼而暫時中斷治療劑向患者身體之流動，否則該流動為不間斷的。在此情況下，在本發明之醫藥手段及方法之含義內，濾筒更換前之投藥階段及濾筒更換後之投藥階段仍認為一起構成此類治療劑之一次「不間斷投與」。

連續或不間斷投與本發明之抗體構築體可為靜脈內或皮下投與，其借助於包括用於驅動流體離開儲集器之流體驅動機構及用於致動驅動機構之致動機構的流體遞送裝置或小泵系統。用於皮下投與之泵系統可包括用於穿過患者皮膚且向患者身體傳遞適合組合物之針或導管。該等泵系統可直接獨立於靜脈、動脈或血管固定或連接於患者之皮膚，從而使得泵系統與患者之皮膚之間可直接接觸。泵系統可連接於患者之皮膚24小時至數天。在小體積儲集器之情況下，泵系統可具有小尺寸。作為一個非限制性實例，用於投與適合醫藥組合物之儲集器之體積可在0.1與50 ml之間。

連續投藥亦可為借助於皮膚上穿戴之貼片經皮投與且以一定時間間隔更換。熟習此項技術者已知適用於此目的之用於藥物傳遞之貼片系統。值得注意地，經皮投藥尤其適於不間斷投藥，因為更換第一耗盡貼片可藉由例如在緊鄰第一耗盡貼片之皮膚之表面上放置新第二貼片且隨後立即移除第一耗盡貼片而同時有利地實現。不會發生流動中斷或電源電池故障之問題。

若醫藥組合物已凍乾，則經凍乾物質首先在適當液體中復原，隨後投與。經凍乾物質可在(例如)注射用抑菌水(BWFI)、生理鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或蛋白質在凍乾之前所處之相同調配物中復原。

本發明之組合物可依適合劑量投與個體，該適合劑量可例如藉由劑

量遞增研究，藉由向非黑猩猩靈長類動物(例如獼猴)投與增加劑量的展現跨物種特異性之本發明之抗體構築體來決定。如上文所闡述，展現本文所描述之跨物種特異性的本發明之抗體構築體可有利地呈相同形式，用於非黑猩猩靈長類動物之臨床前測試及人類之藥物。給藥方案將由主治醫師及臨床因素判定。如醫學技術中所熟知，對於任何一個患者，劑量視許多因素而定，包括患者之體型、體表面積、年齡、待投與之特定化合物、性別、投藥時間及途徑、一般健康狀況及同時投與之其他藥物。

術語「有效劑量(effective dose/effective dosage)」定義為足以達成或至少部分達成所需作用之量。術語「治療有效劑量」定義為足以治癒或至少部分遏止已患有疾病之患者之疾病及其併發症之量。有效用於此用途之量或劑量將視以下而定：待治療之病狀(適應症)、遞送之抗體構築體、治療情形及目標、疾病之嚴重性、先前療法、患者之臨床病史及對治療劑之反應、投藥路徑、患者之體型(體重、身體表面或器官尺寸)及/或條件(年齡及一般健康狀況)及患者自身免疫系統之一般狀態。適當劑量可根據主治醫師之判斷調整，以便向患者投與一次或連續投藥，且以便獲得最佳治療作用。

視上文所提及之因素而定，典型劑量可在約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至高達約30 mg/kg 或更高之範圍內變化。在特定實施例中，劑量可在1.0 $\mu\text{g/kg}$ 至約20 mg/kg 、視情況10 $\mu\text{g/kg}$ 至約10 mg/kg 或100 $\mu\text{g/kg}$ 至約5 mg/kg 範圍內。

治療性有效量之本發明之抗體構築體較佳係降低疾病症狀之嚴重性、提高無疾病症狀期之頻率或持續時間、或預防疾病病痛所致之損傷或失能。用於治療與如上文所描述之BCMA表現相關之疾病時，治療有效量之本發明之抗體構築體(此處指抗BCMA/抗CD3抗體構築體)相對於未經治

療之患者較佳抑制細胞生長或腫瘤生長至少約20%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%。可在預測功效之動物模型中評估化合物抑制腫瘤生長的能力。

醫藥組合物可作為唯一治療劑投與或與其他療法(諸如視需要選用之抗癌療法，例如其他蛋白質及非蛋白質藥物)組合投與。此等藥物可依指定時間間隔及劑量，與如本文所定義之包含本發明之抗體構築體之組合物同時投與，或分別在投與該抗體構築體之前或之後投與。

如本文中所用之術語「有效且無毒劑量」係指本發明抗體構築體之可耐受劑量，其足夠高以引起病理性細胞消除、腫瘤去除、腫瘤縮小或疾病穩定而無或基本上無大的毒性作用。此類有效且無毒劑量可例如藉由此項技術中描述之劑量遞增研究確定且應低於誘導嚴重不良側面事件之劑量(劑量限制性毒性(dose limiting toxicity ; DLT))。

如本文所用之術語「毒性」係指體現在不良事件或嚴重不良事件中之藥物的毒性作用。此等側面事件可指一般缺乏藥物耐受性及/或投藥之後缺乏局部耐受性。毒性亦可包括由藥物引起之致畸或致癌作用。

如本文所用之術語「安全性」、「活體內安全性」或「耐受性」定義投與藥物而不會在投與後立即誘導嚴重不良事件(局部耐受性)及不會在藥物之較長期施用期間誘導嚴重不良事件。「安全性」、「活體內安全性」或「耐受性」可在治療及追蹤階段期間(例如)以常規間隔進行評估。量測包括臨床評估，例如器官表現，及實驗室異常之篩檢。臨床評估可進行且偏向根據NCI-CTC及/或MedDRA標準所記錄/編碼之正常研究結果。器官表現可包括諸如過敏/免疫學、血液/骨髓、心律不整、凝血及其類似者之標準，如闡述於例如不良事件之通用術語標準v3.0 (Common Terminology

Criteria for adverse events v3.0 ; CTCAE)中。可測試之實驗室參數包括例如血液學、臨床化學、凝血概況及尿液分析及諸如血清、血漿、淋巴或脊髓液、液體及其類似物之其他體液的檢查。因此，安全性可(例如)藉由身體檢查、成像技術(亦即超音波、x射線、CT掃描、磁共振成像(MRI)、藉由技術器件之其他量測(亦即心電圖))、生命體征、藉由量測實驗室參數及記錄不良事件來評定。舉例而言，在根據本發明之用途及方法中，非黑猩猩靈長類動物中之不良事件可藉由組織病理學及/或組織化學方法檢查。

以上術語亦例如在Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH指導委員會會議(ICH Steering Committee meeting), 1997年7月16日中提及。

最後，本發明提供一種套組，其包含本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體、本發明之醫藥組合物、本發明之聚核苷酸、本發明之載體及/或本發明之宿主細胞。

在本發明之情形下，術語「套組」意謂一起包裝於容器、接收器或其他物件中的兩種或多於兩種組分，其中之一對應於本發明之抗體構築體、醫藥組合物、載體或宿主細胞。因此，套組可描述為足以達成某一目標之一組產品及/或用具，其可作為單個單元出售。

套組可包含一或多個任何適合形狀、尺寸及材料(較佳防水，例如塑膠或玻璃)之接收器(諸如小瓶、安瓿、容器、注射器、瓶子、袋子)，其含有適用於投藥之劑量的本發明之抗體構築體或醫藥組合物(參見上文)。套組可另外含有使用說明(例如小冊或說明手冊形式)、投與本發明之抗體

構築體的構件(諸如注射器、泵、輸注器或其類似物)、復原本發明之抗體構築體的構件及/或稀釋本發明之抗體構築體的構件。

本發明亦提供用於單次劑量投藥單位的套組。本發明之套組亦可含有包含經乾燥/凍乾之抗體構築體的第一接收器及包含水性調配物之第二接收器。在本發明之某些實施例中，提供含有單室及多室預填充注射器(例如液體注射器及冷凍乾燥物注射器)的套組。

必須注意，如本文所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個提及物。因此，例如提及「試劑」包括該等不同試劑中之一或多者，且提及「方法」包括提及一般技術者已知的可針對本文所描述之方法修改或取代之等效步驟及方法。

除非另外指示，否則在一系列要素之前的術語「至少」應理解為指系列中之每個元素。熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文中所描述之本發明之特定實施例之許多等效物。本發明意欲涵蓋此類等效物。

每當在本文中使用時，術語「及/或」包括「及」、「或」及「由該術語連接之要素的所有或任何其他組合」之含義。

如本文所用，術語「約」或「大約」意謂在給定值或範圍之20%內、較佳10%內且更佳5%內。然而，其亦包括具體數值，例如約20包括20。

術語「小於」或「大於」包括具體數值。舉例而言，小於20意謂小於或等於20。類似地，超過或大於分別意謂超過或等於，或大於或等於。

在本說明書通篇及隨後申請專利範圍中，除非上下文另外要求，否

則詞語「包含 (comprise)」及諸如「包含 (comprises)」及「包含 (comprising)」之變化形式應理解為暗示包括所陳述整數或步驟或整數或步驟之群，但不排除任何其他整數或步驟或整數或步驟之群。當在本文中使用时，術語「包含」可經術語「含有」或「包括」取代，或有時當在本文中使用时，經術語「具有」取代。

當在本文中使用时，「由……組成」排除所主張要素中未規定之任何要素、步驟或成分。當在本文中使用时，「基本上由……組成」不排除實質上不影響申請專利範圍之基本及新穎特徵之材料或步驟。

在本文中各情況下，術語「包含」、「基本上由……組成」及「由……組成」中任一者可經其他兩個術語中之任一者替換。

應理解，本發明不限於本文所描述之特定方法、方案、材料、試劑及物質等且因此可有所變化。本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的，而並不意欲限制本發明之範疇，該範疇僅由申請專利範圍界定。

本說明書之文本中所引用之所有出版物及專利(包括所有專利、專利申請案、科學出版物、製造商之說明書、說明等)，無論前述或下述，特此以全文引用之方式併入。不應將本文中之任何內容解釋為承認本發明無權先於憑藉先前發明之此類揭示內容。以引用的方式併入之材料達到與本說明書矛盾或不一致之程度時，本說明書將替代任何此類材料。

本發明及其優點之較佳理解將由以下實例獲得，所提供之實例僅為達成說明之目的。實例意欲不會以任何方式限制本發明之範疇。可類似地進行如下文所描述之實例，亦即根據與根據本發明之其他雙特異性抗體構築體相同之方案。

實例1：在不存在靶細胞之情況下，**T細胞上BiTE[®]誘導之CD69表現**

將來自健康人類供體之經分離PBMC與增加之標靶B/CD3或標靶A/CD3 HLE雙特異性抗體構築體一起培養48小時。藉由免疫染色及流式細胞測量術及抗原特異性結合物mAb測定T細胞上活化標記CD69之表現。

觀測到所有抗CDH 19構築體之在CD69上調方面的標靶不依賴型T細胞活化，但對於雜Fc及交差抗體分子最明顯。由抗標靶B-scFc引起之CD69之上調在較高濃度下發生，且振幅與其他兩種基於Fc之構築體相比部分較低。

對於抗標靶A，幾乎未觀測到含有scFc之分子之標靶不依賴型T細胞活化，而雜Fc構築體在不存在靶細胞之情況下誘導T細胞之細胞表面上CD69之強上調。

評估以下構築體之由含有單鏈Fc或C端處之雜Fc融合物的BiTE[®]構築體誘導之標靶不依賴型T細胞活化：

BiTE[®]構築體(連續稀釋物：0.1 pM - 2 μM)

a. 標靶A-I2C scFc；1.14 mg/mL；

b. 標靶A雜Fc；1.02 mg/mL

人類PBMC效應細胞(3種供體；#065、#823、#836 (scFc) #401、#415、#433 (雜Fc)；#590、#595、598、#605 (X抗體))。

48小時培育時間。

用流式細胞儀及抗原特異性結合物mAb測定CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現。結果參見圖2。

評估以下構築體之由含有單鏈Fc、C端處之雜Fc或交叉抗體融合物的BiTE[®]抗體構築體誘導之標靶不依賴型T細胞活化：

BiTE[®]構築體(連續稀釋物：0.1 pM - 2 μM)

c. 標靶B x I2C-scFc；245.3 μg/mL

d. 標靶B雜Fc；1 mg/mL

e. 標靶B交叉抗體；6.3 mg/mL

人類PBMC效應細胞(3至4種供體；#386、#392、#401 (scFc)
#282、#284、#287 (雜Fc))。

48小時培育時間。

用流式細胞儀及抗原特異性結合物mAb測定CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現。結果參見圖3。

觀測到在此等分析中所測試之數種雙特異性構築體之在CD69上調方面之標靶不依賴型T細胞活化。一般而言，當與各別scFc構築體相比時，針對標準BiTE[®]抗體構築體、雜Fc及交叉抗體分子之CD69上調更明顯。由scFc構築體引起之CD69上調通常在略微較高濃度下發生，且振幅與其他兩種基於Fc之構築體相比部分較低。

對於抗標靶B scFc構築體，未觀測到標靶不依賴型T細胞活化，而雜Fc及X抗體構築體在不存在靶細胞之情況下誘導T細胞之細胞表面上CD69之強上調。

另外，在使用抗標靶C及抗標靶G構築體之分析中，未觀測到CD69之靶細胞不依賴型上調。歸因於標靶在骨髓譜系之細胞上之表現，在分析設定之前已移除此等細胞。此等資料指示雙特異性構築體之Fc區與表現FcγR之細胞的相互作用可能負責T細胞上之CD69之標靶不依賴型誘導。

在不存在腫瘤細胞下由抗標靶H-scFc構築體引起之T細胞上CD69之強上調係由於T細胞上標靶H之表現。

材料及方法

1. 標靶I

以下構築體之由含有單鏈Fc之BiTE[®]分子誘導的標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶I-scFc

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

2. 標靶D

評估以下構築體之由含有單鏈Fc、C端處之雜Fc或交叉抗體融合物的BiTE[®]分子誘導之標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶D-hetFc (雜Fc)

2. 標靶D-scFc

3. 標靶D-X抗體(標靶D交叉抗體)

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

3. 標靶C

評估以下構築體之由含有單鏈Fc、C端處之雜Fc或交叉抗體融合物的

BiTE[®]分子誘導之標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶C-標準型式

2. 標靶C-scFc

3. 標靶C-hetFc

4. 標靶C-X抗體

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

4. 標靶B

評估以下構築體之由含有單鏈Fc、C端處之雜Fc或交叉抗體融合物的

BiTE[®]分子誘導之標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶B-scFc

2. 標靶B-hetFc

3. 標靶B-X抗體

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

5. 標靶A

評估以下構築體之由含有單鏈Fc、C端處之雜Fc或交叉抗體融合物的

BiTE[®]分子誘導之標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶A-scFc

2. 標靶A-hetFc

3. 標靶A-X抗體

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

6. 標靶F

評估以下構築體之由含有單鏈Fc或雜Fc之BiTE[®]分子誘導的標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶F-標準型式

2. 標靶F-scFc

3. 標靶F-hetFc

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4+及CD8+ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

7. 標靶E

評估以下構築體之由含有單鏈Fc或雜Fc之BiTE[®]分子誘導的標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶E-標準型式

2. 標靶E-scFc

3. 標靶E-hetFc

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4⁺及CD8⁺ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

8. 標靶H

評估以下構築體之由含有單鏈Fc之BiTE[®]分子誘導的標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶H-scFc

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4⁺及CD8⁺ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

9. 標靶G

評估以下構築體之由含有單鏈Fc之BiTE[®]分子誘導的標靶不依賴型T細胞活化：

1. BiTE[®]抗體構築體(連續稀釋物：1.3 pM - 20 nM)

1. 標靶G-scFc

2. 人類PBMC效應細胞(3種供體；耗盡了CD14⁺/CD33⁺細胞)

3. 48小時培育時間

4. 使用特異於CD69之PE-Cy7結合之mAb，對CD4⁺及CD8⁺ T細胞上之CD69表現進行流式細胞分析。

實例2：

在Maxisorb盤上以遞減濃度(100 nM，1:4稀釋物)塗佈經純化之BiTE[®]抗體構築體。在用PBS-T洗滌3次且用PBS/3% (w/v) BSA阻斷(60分鐘，37°C)之後，將彙集之人類血漿在室溫下在80 rpm下培育60分鐘。在洗滌3次之後，在室溫下在80 rpm下經60分鐘添加(Thermo MA1-83963，1:500)對人類C1q次單元A (CC1q)具有特異性之小鼠單株抗體，在所描述之洗滌步驟之後，將山羊抗小鼠Fc-POX mAb (1:5,000)在室溫下，在80 rpm下培育60分鐘。在額外洗滌之後，培育TMB受質且在色度反應之後藉由添加H₂SO₄停止。在450 nm下測定吸收。

結果：如圖4中所展示，在高濃度下，BiTE[®]雜Fc構築體(正方形)展示與BiTE[®]單鏈Fc構築體(三角形)相比較高的針對人類CC1q之結合信號。作為陰性對照，使用標準BiTE[®] (圓形)，其未展示顯著CC1q結合。

實例3：與半衰期延長模態融合之BiTE[®]抗體構築體的藥物動力學

將各種結合標靶之BiTE[®]抗體構築體與四種不同半衰期延長部分融合。在藥物動力學(PK)研究之情形下在食蟹獼猴中測試每BiTE[®]抗體可用之所有不同HLE變異體。隨後根據與標靶結合物連接之半衰期延長模態將其命名為BiTE[®]-scFc、BiTE[®]-hetFc、BiTE[®]-HALB、BiTE[®]-X抗體。將非HLE BiTE[®]分子命名為「標準」BiTE[®]。此等分子之相對應命名法簡單地概述於下表4中。

表4 單次投加之BiTE[®]分子之化合物命名法

化合物同義詞	測試化合物名稱
化合物1a	標靶C-scFc
化合物1b	標靶C-hetFc
化合物1c	標靶C-HALB
化合物2a	標靶A-scFc
化合物2b	標靶A-hetFc
化合物2c	標靶A-HALB
化合物2d	標靶A-X抗體
化合物3a	標靶B-scFc
化合物3b	標靶B-hetFc
化合物3c	標靶B-HALB
化合物3d	標靶B-H6
化合物4a	標靶D-scFc
化合物4b	標靶D-hetFc
化合物5a	標靶E-scFc
化合物5b	標靶E-hetFc
化合物5c	標靶E-HALB
化合物6a	標靶F-scFc
化合物6b	標靶F-HALB
化合物7	標靶G-scFc
化合物8	標靶H-scFc
化合物9	標靶I cc-scFc
化合物10a	BCMA (cc)-scFc
化合物10b	BCMA (標準BiTE®)

以靜脈內快速注射(化合物1b、2a-d、3a/b、4a/b、5a-5c、7-9)及靜脈內輸注(化合物1a、1c、3c/d、6a/b，各自呈30分鐘輸注形式)形式投與BiTE[®]分子。以分別3 μg/kg至6 μg/kg、12 μg/kg及15 μg/kg之劑量線

性、藥物動力學相關之範圍投與BiTE®分子。以短暫靜脈內快速注射形式投與化合物10a，以連續靜脈內輸注形式投與標準構築體(化合物10b)。為比較化合物10a及10b之藥物動力學參數，在圖5中僅展示標準BCMA-BiTE®之在輸注結束後直接開始之末期。以15 µg/kg之劑量線性、藥物動力學相關之範圍投與BCMA BiTE®分子。出於可比較之原因，圖5中展示之血清濃度為劑量正規化及分子量正規化的(以nmol為單位描述)。對於以上命名之化合物中之每一者，使用至少兩至三隻動物之群。收集血液樣品且製備血清以用於測定血清濃度。使用免疫分析量測血清BiTE®抗體水準。使用針對BiTE®分子之塗佈及偵測使用一對抗CD3個體基因型抗體的免疫分析來量測血清BCMA BiTE®水準。使用血清濃度-時間概況測定PK參數。根據BiTE®分子之特徵調整所建立之適當研究：1週或2週持續時間。可略微改變血液取樣時間點且其針對下表5中之設定而列出。

表5 在PK研究期間之血液取樣時間點。時間點可在單一研究之間變化。用星號標記之時間點對於所有研究為必選及常見的

	1週研究期間之血液取樣時間點[h]	2週研究期間之血液取樣時間點[h]	在輸注開始後的針對化合物10a之血液取樣時間點；[h]	在輸注開始後的針對化合物10b之血液取樣時間點；[h]
	0.05/0.085*	0.05/0.085*	0.085	
	0.25	0.25	0.25	
	0.5	0.5	0.5	
	1	1	1	
	2	2		
	4*	4*	4	
	8	8	8	
	24 16	16		
	24*	24*	24	
	48*	48*	48	
	72*	72*	72	

	96	96		
	120	120		
	144	144		
	168*	168*	168	168.00
		216		169.01
		240	240	172.01
		264		175.99
		336*	336	180.00

BiTE®-HLE分子之藥物動力學例示性地展示於表6中。各化合物群表示與scFc型式、hetFc型式、HSA (人類血清白蛋白，HALB)型式或交叉抗體-Fc型式融合或作為標準BiTE®分子而保留之相同BiTE®蛋白質。對於所有蛋白質，在BiTE®分子投與後，所有動物中之所有時間點的血清水準為可定量的。PK概況描述在單一測試項目投藥中之每一者之後的兩相、指數降低。

使用標準非隔室分析(NCA)方法測定藥物動力學參數。使用非隔室分析，評估以下PK參數：AUC_{inf} (血清濃度-時間曲線下之面積)、V_{ss} (穩定狀態下之分佈體積)、CL (全身清除率)及終末t_{1/2} (終末半衰期)。

各測試化合物之PK參數分別概述為下表6中n=2及n=3之平均值。

表6 食蟹獼猴中來自不同BiTE®-標靶結合物之各種HLE變異體的藥物動力學參數.

測試項目	終末t _{1/2} [h]	AUC _{inf} 針對15 µg/kg進行正 規化[h*ng/mL]	Cl [mL/h/kg]	V _{ss} [mL/kg]
化合物1a	167	9981	1.4	256
化合物1b	95	6159	2.4	235
化合物1c	47	4498	3.3	161
化合物2a	213	41173	0.4	89

測試項目	終末 $t_{1/2}$ [h]	AUC _{inf} 針對15 µg/kg進行正 規化[h*ng/mL]	Cl [mL/h/kg]	Vss [mL/kg]
化合物2b	116	18745	0.8	78
化合物2c	77	28928	1.0	65
化合物2d	77	9825	1.5	112
化合物3a	61	4109	3.7	129
化合物3b	59	4561	3.3	78
化合物3c	51	2769	6.8	299
化合物3d	3	510	30.0	653
化合物4a	97	7816	1.9	181
化合物4b	62	3606	4.2	292
化合物5a	234	30954	0.5	144
化合物5b	173	18299	0.8	166
化合物5c	142	26418	0.6	103
化合物6a	97	15854	1.0	103
化合物6b	48	77271	1.0	64
化合物7	64	1971	7.6	395
化合物8	122	17093	0.9	119
化合物9	210	6729	2.2	540
化合物10a	112	18772	0.8	110
化合物10b	3	1677	62.6	5268

通常，標準BCMA-BiTE®分子之PK概況描述與此等標準蛋白質之清除機制相關之急劇下降之血清濃度分佈。半衰期延長之靶向BCMA之BiTE®-scFc展示在食蟹獼猴中在單一測試項目投藥後的兩相、指數降低。

總體而言，與scFc HLE模態融合之BCMA-BiTE®分子(化合物10a)

展示18772 h*ng/mL之平均AUC_{inf}，0.8 mL/h/kg之全身清除率值，以及110 mL/kg之相對應分佈體積。化合物10b，標準、非半衰期延長之靶向BCMA之BiTE®，展示62.6 mL/h/kg之高清除率，產生1677 h*ng/mL之低血清暴露。

經全面測試之兩種不同BCMA BiTE®模態之藥物動力學行為的差異描述了尤其在體內物質之滯留時間方面優於相對應標準型式的半衰期延長之靶向BCMA之BiTE®-scFc的優勢。

總體而言，視BiTE®標靶情形而定，分別與-scFc模態、-hetFc模態、HAS模態或交叉抗體HLE模態融合之不同BiTE®標靶結合物的AUC_{inf}介於1971 h*ng/mL與77271 h*ng/mL之間。所有經分析HLE融合物達成0.4至7.6 mL/h/kg之全身清除率值。相對應之分佈體積介於68與540 mL/kg之間。化合物3d，標準、非半衰期延長之化合物3 BiTE®標靶結合物作為參考包括在內。非半衰期延長之BiTE®分子展示高清除率、低血清暴露及因此短終末半衰期。終末半衰期藉由模態之比較概述於表7中。

表7 食蟹獼猴中所研究之終末半衰期藉由模態之比較。

HLE模態	終末t _{1/2} [h]
標準BiTE®	3
BiTE®-scFc	61-234
BiTE®-hetFc	48-173
BiTE®-HALB	47-142
BiTE®-交叉抗體	77

調查多達四種不同半衰期延長(HLE)部分/靶向BiTE®，變得清晰的是，在6、10、12及15 µg/kg之單次低劑量投與後，與相對應其他半衰期

延長部分相比，BiTE®-scFc部分展示t_{1/2}增加(參見圖6)。

實例4：

預先調配之分別含有經純化之標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc之藥物使用具有10 kDa之截斷分子量(MWCO)之薄膜經由超濾/透濾進行緩衝液更換。藉由添加濃縮儲備溶液獲得最終調配物。各構築體之所得調配物在表8中列出。靶蛋白濃度為1.0 mg/mL。在I型玻璃瓶中將經調配之標靶A構築體填充至1 mL，該等玻璃瓶用丁基橡膠塞子塞住且用鋁密封件包裹。在-20、5、25及37℃下培育經填充之小瓶。各型式之一個小瓶經歷五個冷凍及解凍(F/T)循環。標靶冷凍溫度為-29℃。標靶解凍溫度為2℃。升溫速率為約0.3 K/min。

由經訓練的操作員根據由Ph Eur 2.9.20描述之方法評估可見粒子。每個小瓶之可見粒子計數描繪於表8中。若與標靶A-hALB及標靶A-scFc相比，標靶A-hFc之可見(大於125 μm)蛋白質粒子之數目較高。

表8：含有不同半衰期延長抗標靶A BiTE®構築體之加壓及未加壓(T0)樣品的每個小瓶之可見蛋白質粒子之數目。

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
每個小瓶之可見(> 125 μm)蛋白質粒子之數目					
T0	0	0	1	0	0
5 F/T循環	0	2	2	0	1
2w 5℃	0	2	2	0	0
2w 25℃	0	2	1	0	0
2w 37℃	0	2	2	0	0
4w -20℃	0	2	1	0	0
4w 5℃	0	1	2	0	0
4w 25℃	0	2	2	0	0
4w 37℃	0	2	2	0	0

亦藉由尺寸排阻超高效層析(SE-UPLC)分析上文所描述之樣品以定量高分子量物種(HMWS)之含量百分比。使用Acquity UPLC BEH200 SEC 150 mm管柱(Waters)在AcquityH-Class UPLC系統(Waters)上進行SE-UPLC。將管柱溫度設定成25℃。藉由在0.4 mL/min之流動速率下施用等度方法實現各尺寸變異體之分離。移動相由100 mM磷酸鈉、250 mM NaCl (pH 6.8)構成。總進行時間為6.0分鐘。樣品在自動取樣器內保持在8℃下直至分析。注射3 µg總量之蛋白質。為了避免殘留，在各樣品之後進行40%乙腈之中間注射。偵測係基於螢光發射(280 nm下激發，325 nm下發射)。使用Empower®軟體進行峰值積分。報導HMWS之相對曲線下面積(表9)。

與加壓條件下之K60RTrT不依賴型相比，基於Fc之構築體呈現調配物變異體G40MSuT中之較低HMWS含量。變得顯而易見的是，在G40MSuT以及K60RTrT製劑中，標靶A-scFc與標靶A-hFc相比含有較少HMWS。與在K60RTrT中調配之標靶A-hALB相比，呈較佳調配物(G40MSuT)形式之標靶A-scFc不太易於發生HMWS形成。在前述實驗中，此緩衝液展示改良的使基於hALB之構築體之穩定之能力。

表9：經由SE-UPLC測定之加壓及未加壓(T0)標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS					
T0	1.8	6.7	3.3	2.5	1.3
5 F/T循環	2.0	7.2	4.1	3.0	1.5
2w 5°C	n.t.	n.t.	n.t.	2.9	1.1
2w 25°C	n.t.	6.6	2.7	2.4	0.5
2w 37°C	2.6	6.3	2.1	2.7	0.3

4w -20°C	5.9	8.7	1.6	6.6	0.3
4w 5°C	2.0	8.2	2.8	3.6	0.6
4w 25°C	2.2	6.8	2.6	2.7	0.4
4w 37°C	3.5	7.6	1.9	4.3	0.3

n.t. = 未測試

藉由肽定位來監測在熱應力(在37°C 下培育)時化學修飾之豐度。以酶促方式消化蛋白質樣品且使用逆相層析分離所得肽。將管柱溶離液直接噴射至質譜儀之離子源中以用於肽之鑑別及定量。

為了實現最大覆蓋，進行兩次單獨的酶消化：一次用胰蛋白酶且一次用胰凝乳蛋白酶。在各種情況下，用氯化胍使蛋白質變性且接著用二硫蘇糖醇(DTT)還原。在DTT中培育之後，藉由添加碘乙酸使游離半胱胺酸殘基烷基化。接著將樣品緩衝液更換為50 mM Tris pH 7.8以用於消化。將胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶各以1:10 (樣品:酶)之比率添加至單獨的反應管中。在37°C 下將樣品消化30分鐘且藉由添加三氟乙酸來淬滅反應物。

將5 µg各消化物之負載分別注射至在0.1% (V/V)甲酸(FA)中平衡之Zorbax SB-C18 (Agilent #859700-902)逆相管柱上。使用含有0.1% FA之至多90% 乙腈之156分鐘梯度將肽直接溶離至Q-Exactive Plus 質譜儀(Thermo Scientific)之電噴霧離子源中。使用頂部12方法以資料依賴性模式收集資料，其中在完全掃描(解析度70000；掃描範圍200-2000 m/z)之後進行12種豐度最高離子之高能量碰撞解離(HCD) (解析度17500)。

使用內部軟體基於精確質量及串聯質譜鑑別肽。人工檢驗標識。使用Pinpoint軟體(Thermo Scientific)基於離子豐度計算經修飾及未經修飾之肽之相對量。

在標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中偵測之互補決定區(CDR)及半衰期延長部分(hALB或Fc)之化學修飾的百分比由表10提供。

當比較類似調配條件時，變得顯而易見的是，總體而言，化學修飾在scFc構築體中最少。

表10：經由肽定位測定之加壓及未加壓(T0)標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中化學修飾之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%N101去醯胺(CDR)					
T0	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
2w 37°C	0.7	0.8	3.0	0.7	3.2
4w 37°C	1.3	n.t.	8.5	n.t.	6.4
%N162去醯胺(CDR)					
T0	3.0	1.7	1.9	2.3	2.5
2w 37°C	15.9	11.6	2.7	15.0	3.3
4w 37°C	26.8	n.t.	3.7	n.t.	4.1
%M279氧化(CDR)					
T0	0.6	1.4	1.6	0.6	1.0
2w 37°C	1.2	0.8	0.8	0.6	1.0
4w 37°C	0.9	n.t.	0.8	n.t.	0.6
%N348去醯胺(CDR)					
T0	0.5	3.2	3.3	0.5	0.9
2w 37°C	20.5	21.6	1.9	9.4	1.3
4w 37°C	22.8	n.t.	2.0	n.t.	2.9
%N351去醯胺(CDR)					
T0	0.2	2.9	2.6	0.5	1.0
2w 37°C	6.6	12.7	0.9	3.8	0.4
4w 37°C	8.7	n.t.	0.8	n.t.	0.8
%M530氧化(Fc)					
T0	n.a.	3.9	4.1	2.6	3.2
2w 37°C	n.a.	9.0	3.1	4.0	4.3
4w 37°C	n.a.	n.t.	3.4	n.t.	3.5
% N603去醯胺(Fc)					
T0	n.a.	1.3	1.9	1.3	1.4
2w 37°C	n.a.	7.9	4.6	7.0	5.6

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
4w 37°C	n.a.	n.t.	6.9	n.t.	8.1
%M706氧化(Fc)					
T0	n.a.	3.2	3.6	1.5	2.1
2w 37°C	n.a.	6.0	2.8	2.1	2.5
4w 37°C	n.a.	n.t.	2.6	n.t.	2.0
%M587氧化(hALB)					
T0	1.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2w 37°C	2.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4w 37°C	2.3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M623氧化(hALB)					
T0	1.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2w 37°C	2.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4w 37°C	3.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M798氧化(hALB)					
T0	1.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2w 37°C	3.3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4w 37°C	3.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M829氧化(hALB)					
T0	8.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2w 37°C	42.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4w 37°C	44.1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. =不可用； n.t. =未測試

實例5：

如實例4中所描述調配之標靶A-hALB、標靶A-hFc、標靶A-scFc經歷pH跳躍實驗。起始物質之濃度為1.0 mg/mL。在玻璃瓶中填充0.38 mL體積之各起始物質。在37°C下預先處理之後，在溶液中注入由0.090 M磷酸鉀、0.480 M磷酸鈉(皆為二鹼性)、0.052 M氯化鉀及2.76 M NaCl構成之20倍磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。將經注入之樣品在37°C下培育兩週。在培育之後，使用實例4中所描述之方法藉由SE-UPLC進行分析且報導HMWS

之含量百分比(表11)。當比較在K60RTrT中調配之所有構築體時，HMWS含量按以下順序增加：hALB < scFc < hFc。當在G40MSuT中調配時，標靶A-scFc與標靶A-hFc相比亦展示較低HMWS含量。

表11：經由SE-UPLC測定之加壓(pH跳躍+ 2w 37°C)標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS					
2w 37°C	1.5	8.3	7.1	5.4	5.1

實例6：

如實例4中所描述調配之標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc經歷攪拌應力。起始物質之濃度為1.0 mg/mL。將0.5 mL體積之各溶液經由適合的0.22 µm過濾器過濾且填充至3cc玻璃瓶中。將小瓶置放於塑膠盒中，確保小瓶在攪拌期間在盒子內不移動。將盒子置放在定軌振盪器上。在500 rpm下攪拌樣品65小時。根據由Ph Eur 2.9.20描述之方法評估可見粒子。由經訓練的操作員進行該方法。每個小瓶之可見粒子計數描繪於表12中。僅在標靶A-hFc製劑中觀測到可見蛋白質粒子。

表12：攪拌樣品中每個小瓶之可見蛋白質粒子之數目

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
每個小瓶之可見(> 125 µm)蛋白質粒子之數目					
65h，500 rpm	0	1	1	0	0

亦藉由尺寸排阻超高效層析(SE-UPLC)分析上述樣品以定量高分子量物種(HMWS)之含量百分比。應用與如實例4中所描述相同的方法。攪拌樣品之HMWS含量由表13概述。當比較K60RTrT製劑時，HMWS之形成在標靶A-hFc中最明顯。與標靶A-scFc相比，HMWS在標靶A-hFc中更

充足。

表13：經由SE-UPLC測定之加壓(pH跳躍+ 2w 37°C)標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS					
65h，500 rpm	1.8	5.8	2.4	1.8	0.3

實例7：

將如實例4中所描述調配之標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc曝露於可見光及UVA光(光應力)。所有製劑中之總蛋白濃度為1 mg/mL。將蛋白質溶液經由具有0.22 μm孔徑之過濾器過濾且在I型玻璃瓶中填充至0.5 mL。標靶A-hALB及標靶A-scFc經歷兩種不同測試，分別包括0.2 MLux可見光/25 W*h/m² UVA光及1.2 MLux可見光/173 W*h/m²。標靶A-hFc經歷兩種不同測試，分別包括0.2 MLux可見光(無UVA光)及1.2 MLux可見光/30 W*h/m² UVA光。將腔室溫度調節至25°C。在曝光之後，藉由可見光測試(表14)、SE-UPLC (表15)及肽定位(表16)分析樣品。根據實例4中所描述之程序進行前述方法。對於兩個測試，與調配物無關，儘管標靶A-hALB及標靶A-scFc曝露於較高劑量之UVA光，但未觀測到可見蛋白質粒子，而標靶A-hFc樣品每個小瓶呈現一個可見蛋白質粒子。

表14：在曝光之後測定之標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中每個小瓶之可見蛋白質粒子數目之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
每個小瓶之可見(> 125 μm)蛋白質粒子之數目					
T0	0	0	1	0	0

測試1	0 ¹⁾	1 ²⁾	1 ²⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾
測試2	0 ³⁾	1 ⁴⁾	1 ⁴⁾	0 ³⁾	0 ³⁾

1) 0.2 MLux可見光/25 W*h/m² UVA光，2) 0.2 MLux可見光(無UVA光)，3) 1.2 MLux可見光/173 W*h/m²，4) 1.2 MLux可見光/30 W*h/m²

當在K60RTrT中調配蛋白質時，HMWS按以下順序增加：標靶A-hALB < 標靶A-scFc < 標靶A-hFc。當在G40MSuT中調配時，對於基於Fc之構築體，HMWS可降低。然而，標靶A-scFc之HMWS又不太明顯。揭示標靶A-hFc對UVA曝光尤其敏感。

表15：在曝光之後經由SE-UPLC測定之標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS					
T0	1.8	6.7	3.3	2.5	1.3
測試1	1.8 ¹⁾	6.3 ²⁾	2.5 ²⁾	2.1 ¹⁾	0.4 ¹⁾
測試2	2.0 ³⁾	11.0 ⁴⁾	2.1 ⁴⁾	2.4 ³⁾	0.3 ³⁾

1) 0.2 MLux可見光/25 W*h/m² UVA光，2) 0.2 MLux可見光(無UVA光)，3) 1.2 MLux可見光/173 W*h/m²，4) 1.2 MLux可見光/30 W*h/m²

在標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中偵測之互補決定區(CDR)及半衰期延長部分(hALB或Fc)之化學修飾的百分比由表16提供。當比較類似調配條件時，變得顯而易見的是，總體而言，化學修飾在scFc構築體中最少。

表16：在曝光之後經由肽定位測定之標靶A-hALB、標靶A-hFc及標靶A-scFc製劑中化學修飾之概述

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%N101去醯胺(CDR)					
T0	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
測試1	0.2 ¹⁾	n.t.	0.3 ²⁾	n.t.	0.5 ¹⁾
測試2	0.2 ³⁾	n.t.	0.6 ⁴⁾	n.t.	0.7 ³⁾
%N162去醯胺(CDR)					
T0	3.0	1.7	1.9	2.3	2.5
測試1	3.0 ¹⁾	n.t.	2.1 ²⁾	n.t.	2.7 ¹⁾
測試2	3.6 ³⁾	n.t.	3.1 ⁴⁾	n.t.	2.8 ³⁾
%M279氧化(CDR)					
T0	0.6	1.4	1.6	0.6	1.0
測試1	0.8 ¹⁾	n.t.	2.6 ²⁾	n.t.	0.6 ¹⁾
測試2	1.0 ³⁾	n.t.	6.3 ⁴⁾	n.t.	0.7 ³⁾
%N348去醯胺(CDR)					
T0	0.5	3.2	3.3	0.5	0.9
測試1	0.4 ¹⁾	n.t.	2.7 ²⁾	n.t.	0.2 ¹⁾
測試2	0.9 ³⁾	n.t.	3.9 ⁴⁾	n.t.	0.2 ³⁾
%N351去醯胺(CDR)					
T0	0.2	2.9	2.6	0.5	1.0
測試1	0.4 ¹⁾	n.t.	2.0 ²⁾	n.t.	0.3 ¹⁾
測試2	0.5 ³⁾	n.t.	2.6 ⁴⁾	n.t.	0.3 ³⁾
%M530氧化(Fc)					
T0	n.a.	3.9	4.1	2.6	3.2
測試1	n.a.	n.t.	7.6 ²⁾	n.t.	3.1 ¹⁾
測試2	n.a.	n.t.	21.8 ⁴⁾	n.t.	4.1 ³⁾
%M706氧化(Fc)					
T0	n.a.	3.2	3.6	1.5	2.1
測試1	n.a.	n.t.	6.5 ²⁾	n.t.	1.8 ¹⁾
測試2	n.a.	n.t.	17.8 ⁴⁾	n.t.	2.7 ³⁾
%M587氧化(hALB)					
T0	1.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	1.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	2.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M623氧化(hALB)					
T0	1.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	4.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	4.1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

構築體	hALB	hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%M798氧化(hALB)					
T0	1.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	2.1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	3.1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M829氧化(hALB)					
T0	8.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	31.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	25.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. =不可用； n.t. =未測試

實例8：

根據實例4中所描述之程序，在K60RTrT中調配標靶A-hALB且在G40MSuT中調配標靶A-scFc。總蛋白質濃度為0.05 mg/mL。用500 µL測試溶液填充玻璃(硼矽酸鹽，I型，13 mm 3cc小瓶，來自West，物品編號68000375)及聚丙烯測試容器(2 mL，具有O形環，例如來自Sarstedt，物品編號72.694.005)。將測試溶液在第一測試容器中靜置五分鐘。接著，對150 µL等分試樣取樣以用於分析。將剩餘測試溶液(350 µL)自一個測試容器依序轉移至下一個容器(總共五個容器)。在各小瓶中，將溶液靜置五分鐘，隨後進行下一次轉移。使用相同吸管端進行各轉移步驟。使用30 mL聚碳酸酯瓶(Nalgene，PCS-000295，具有密封件，PP/20-415/ZTPE)進行相同測試。對於此容器類型，用5 mL填充第一容器。在對150 µL等分試樣取樣之後，將剩餘體積自一個測試容器轉移至下一個容器(根據上文所描述之程序)。藉由SE-UPLC分析自1號及5號容器抽吸之樣品(如實例4中所描述之方法)。此外，用PDA偵測器(280 nm)進行蛋白質偵測以測定蛋白質濃度。自各測試容器回收之蛋白質百分比由表17提供。經顯示與容器類型無關，與標靶A-hALB相比，標靶A-scFc之蛋白質回收更明顯。

表17：藉由SE-UPLC測定之標靶A-hALB及標靶A-scFc之來自不同容器類型的蛋白質回收

構築體	hALB	scFc
調配物	K60RTrT	G40MSuT
蛋白質回收% (由標稱)		
I型玻璃	80.0	92.0
聚丙烯	87.0	97.3
聚碳酸酯	87.0	96.0

實例9：

根據實例4中所描述之程序，在K60RTrT中調配標靶A-hALB且在K60RTrT及G40MSuT中調配標靶A-scFc。總蛋白濃度為1.0 mg/mL。將50 µL 1000 ppm矽標準溶液(Specpure，來自AlfaAesar，物品編號38717)注入1950 µL各測試溶液中，產生25 ppm尖狀物。未經注入之測試溶液充當對照樣品。將經注入之測試溶液以及對照樣品填充至3cc I型玻璃瓶中且在37℃下培育24小時。根據實例4中所描述之方法藉由SE-UPLC分析所有樣品，以定量HMWS之量(表18)。當在K60RTrT中調配時，當注入矽時，標靶A-hALB及標靶A-scFc展示HMWS之類似增加。

表18：在注入25 ppm矽之後，經由SE-UPLC測定之標靶A-hALB及標靶A-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB	scFc	
調配物	K60RTrT	K60RTrT	G40MSuT
Δ %HMWS (與未經注入之對照相比)			
25 ppm尖狀物	1.0	1.0	0.2

實例10：

預先調配之分別含有經純化之標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc之藥物使用具有10 kDa之截斷分子量(MWCO)之薄膜經

由超濾/透濾進行緩衝液更換。藉由添加濃縮儲備溶液獲得最終調配物。各構築體之所得調配物在表19中列出。靶蛋白濃度為1.0 mg/mL。在I型玻璃瓶中將經調配之標靶C (cc)構築體填充至1 mL，該等玻璃瓶用丁基橡膠塞子塞住且用鋁密封件包裹。在-20、5、25及37℃下培育經填充之小瓶。各型式之一個小瓶經歷五個冷凍及解凍(F/T)循環。標靶冷凍溫度為-29℃。標靶解凍溫度為2℃。升溫速率為約0.3 K/min。亦藉由尺寸排阻超高效層析(SE-UPLC)分析上文所描述之樣品以定量高分子量物種(HMWS)之含量百分比。根據實例4中所描述之方法進行SE-UPLC。當在K60RTrT中調配時，在未加壓樣品中HMWS按以下順序增加：scFc < hALB < hFc。對於scFc構築體，觀測到凍融時HMWS增加得最不明顯。揭示hFc構築體在-20℃下最易於發生HMWS形成。在5℃下儲存四週後，HMWS含量增加。與基於白蛋白之構築體相比，基於Fc之構築體在此等條件下更明顯地發生HMWS形成。在K60RTrT中在升高之儲存溫度(25及37℃)下未觀測到HMWS顯著增加。當在G40MSuT中調配時，所有構築體在未加壓樣品中揭示類似之HMWS含量。若與基於白蛋白之構築體相比，則在凍融期間基於Fc之構築體之HMWS含量增加得更明顯。在G40MSuT中，hFc構築體在-20℃下在儲存期間最不穩定。在液體儲存期間僅觀測到hALB構築體之HMWS大量增加。

表19：經由SE-UPLC測定之加壓及未加壓(T0)標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體 調配物	hALB		hFc		scFc	
	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS						
T0	1.5	0.3	2.7	0.3	1.3	0.3
5 F/T循環	2.0	0.5	3.1	0.7	1.6	0.7
2w -20℃	n.t	n.t	n.t	n.t	1.5	0.5

2w 5°C	n.t	n.t	n.t	n.t	1.8	0.2
2w 25°C	1.7	0.6	2.3	0.2	1.3	0.2
2w 37°C	1.9	0.7	1.8	0.2	1.2	0.2
4w -20°C	1.6	0.4	4.2	1.5	1.7	0.9
4w 5°C	1.9	0.3	3.3	0.3	2.1	0.4
4w 25°C	1.4	0.6	2.2	0.2	1.4	0.4
4w 37°C	1.3	0.7	2.0	0.1	1.4	0.3

n.t. =未測試

根據實例4中所描述之方法藉由肽定位監測在熱應力(在37°C 下培育)時化學修飾之豐度。在標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中偵測之互補決定區(CDR)之化學修飾的百分比由表20給出。總體而言，標靶C (cc)-scFc呈現最低量之CDR中之化學修飾。變得明顯的是，對於scFc構築體，CDR之去醯胺尤其最不明顯。

表20：經由肽定位測定之加壓及未加壓(T0)標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中化學修飾之概述

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%M34氧化(CDR)						
T0	1.0	1.8	1.0	1.4	1.7	1.9
2w 37°C	0.9	1.3	0.9	1.1	1.0	1.7
4w 37°C	n.t.	n.t.	n.t.	1.6	n.t.	1.8
%D103異構化(CDR)						
T0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.6	0.6
2w 37°C	4.0	4.6	4.5	4.4	5.8	7.3
4w 37°C	n.t.	n.t.	n.t.	8.0	n.t.	12.4
%M290氧化(CDR)						
T0	0.7	1.4	0.8	1	1.3	1.4
2w 37°C	0.7	1.0	0.8	0.8	0.8	1.3
4w 37°C	n.t.	n.t.	n.t.	1.2	n.t.	1.6
%N359去醯胺(CDR)						
T0	5.8	11.4	5.3	6.3	0.4	0.5

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
2w 37°C	19.3	5.8	11.2	2.8	7.0	0.9
4w 37°C	n.t.	n.t.	n.t.	2.9	n.t.	2.2
%N362去醯胺(CDR)						
T0	5.4	8.7	3.9	4.0	0.2	0.3
2w 37°C	13.5	3.6	6.7	1.2	3.1	0.3
4w 37°C	n.t.	n.t.	n.t.	1.4	n.t.	0.7

n.a. =不可用； n.t. =未測試

實例11：

如實例4中所描述調配之標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc經歷pH跳躍實驗。起始物質之濃度為1.0 mg/mL。在玻璃瓶中填充0.38 mL體積之各起始物質。在37°C下預先處理之後，在溶液中注入由0.090 M磷酸鉀、0.480 M磷酸鈉(皆為二鹼性)、0.052 M氯化鉀及2.76 M NaCl構成之20倍磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。將經注入之樣品在37°C下培育兩週。在培育之後，使用實例4中所描述之方法藉由SE-UPLC進行分析且報導HMWS之含量百分比(表21)。與調配物無關，若與標靶C (cc)-hALB及標靶C (cc)-hFc相比，則標靶C (cc)-scFc構築體在pH跳躍後展示最低HMWS含量。

表21：經由SE-UPLC測定之加壓(pH跳躍+ 2w 37°C)標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS						
2w 37°C	1.7	4.8	1.6	1.8	1.1	1.5

實例12：

如實例4中所描述調配之標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C

(cc)-scFC經歷攪拌應力。起始物質之濃度為1.0 mg/mL。將0.5 mL體積之各溶液經由適當的0.22 μm過濾器過濾且填充至3cc I型玻璃瓶中。將小瓶置放於塑膠盒中，確保小瓶在攪拌期間在盒子內不移動。將盒子置放在定軌振盪器上。在500 rpm下攪拌樣品65小時。藉由SE-UPLC分析樣品以定量高分子量物種(HMWS)之含量百分比。應用與如實例4中所描述相同的方法。攪拌樣品之HMWS含量由表22概述。在任一調配物中，標靶C (cc)-scFc之HMWS形成最不明顯。

表22：經由SE-UPLC測定之加壓(pH跳躍+ 2w 37°C)標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS						
65h, 500 rpm	2.1	0.8	2.3	0.4	1.3	0.2

實例13：

將如實例4中所描述調配之標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc曝露於可見光及UVA光(光應力)。所有製劑中之總蛋白濃度為1 mg/mL。將蛋白質溶液經由具有0.22 μm孔徑之過濾器過濾且在I型玻璃瓶中填充至0.5 mL。標靶C (cc)-hALB及標靶C (cc)-scFc經歷兩種不同測試，分別包括0.2 MLux可見光/25 W*h/m² UVA光及1.2 MLux可見光/173 W*h/m²。標靶C (cc)-hFc經歷兩種不同測試，分別包括0.2 MLux可見光(無UVA光)及1.2 MLux可見光/30 W*h/m² UVA光。將腔室溫度調節至25°C。曝光後藉由SE-UPLC (表23)及肽定位(表24)分析樣品。根據實例4中之程序進行前述方法。儘管向標靶C (cc)-scFc施加了更高之UVA光強度，但此構築體對HMWS形成保持穩定。相反，標靶C (cc)-hFc及標靶

C (cc)-hALB在測試2條件時展示HMWS增加。

表23：在曝光後經由SE-UPLC測定之標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中HMWS含量之概述

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%HMWS						
T0	1.5	0.3	2.7	0.3	1.3	0.3
測試1	1.8 ¹⁾	0.3 ¹⁾	2.5 ²⁾	0.3 ²⁾	1.4 ¹⁾	0.3 ¹⁾
測試2	4.6 ³⁾	1.1 ³⁾	6.0 ⁴⁾	0.7 ⁴⁾	1.5 ³⁾	0.3 ³⁾

¹⁾ 0.2 MLux可見光/25 W*h/m² UVA光，²⁾ 0.2 MLux可見光(無UVA光)，³⁾ 1.2 MLux可見光/173 W*h/m²，⁴⁾ 1.2 MLux可見光/30 W*h/m²

整體上，標靶C (cc)-scFc之曝光時之化學修飾最不明顯。尤其地，在標靶C (cc)-hALB及標靶C (cc)-hFc中，CDR之去醯胺在較高程度上形成。當比較基於Fc之構築體時，經揭示標靶C (cc)-scFc不太易於發生Fc部分之化學修飾，但scFc構築體比hFc構築體曝露於更高之UVA光劑量。表24亦列出標靶C (cc)-hALB中白蛋白部分之最充足的化學修飾，證實與標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc之Fc部分相比，此構築體之半衰期延長部分化學降解得更多。

表24：在曝光後經由肽定位測定之標靶C (cc)-hALB、標靶C (cc)-hFc及標靶C (cc)-scFc製劑中化學修飾之概述

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
%M34氧化(CDR)						
T0	1.0	1.8	1.0	1.4	1.7	1.9
測試1	1.5 ¹⁾	n.t.	0.7 ²⁾	4.2 ²⁾	1.4 ¹⁾	1.2 ¹⁾
測試2	1.7 ³⁾	n.t.	1.1 ⁴⁾	4.2 ⁴⁾	1.3 ³⁾	1.7 ³⁾
%D103異構化(CDR)						

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
T0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.6	0.6
測試1	0.8 ¹⁾	n.t.	0.9 ²⁾	0.9 ²⁾	0.8 ¹⁾	1.0 ¹⁾
測試2	1.1 ³⁾	n.t.	1.2 ⁴⁾	1.4 ⁴⁾	1.0 ³⁾	1.3 ³⁾
%M290氧化(CDR)						
T0	0.7	1.4	0.8	1	1.3	1.4
測試1	1.1 ¹⁾	n.t.	0.5 ²⁾	3.3 ²⁾	1.0 ¹⁾	0.9 ¹⁾
測試2	1.4 ³⁾	n.t.	1.1 ⁴⁾	4.2 ⁴⁾	1.0 ³⁾	1.4 ³⁾
%N359去醯胺(CDR)						
T0	5.8	11.4	5.3	6.3	0.4	0.5
測試1	10.8 ¹⁾	n.t.	4.5 ²⁾	5.6 ²⁾	0.4 ¹⁾	0.2 ¹⁾
測試2	12.4 ³⁾	n.t.	10.3 ⁴⁾	3.6 ⁴⁾	0.6 ³⁾	0.2 ³⁾
%N362去醯胺(CDR)						
T0	5.4	8.7	3.9	4.0	0.2	0.3
測試1	8.8 ¹⁾	n.t.	3.4 ²⁾	3.5 ²⁾	0.3 ¹⁾	0.3 ¹⁾
測試2	9.8 ³⁾	n.t.	6.4 ⁴⁾	2.3 ⁴⁾	0.5 ³⁾	0.3 ³⁾
%D510異構化(Fc)						
T0	n.a.	n.a.	0.4	0.4	0.5	0.4
測試1	n.a.	n.a.	0.4 ²⁾	0.6 ²⁾	0.6 ¹⁾	0.5 ¹⁾
測試2	n.a.	n.a.	0.7 ⁴⁾	0.7 ⁴⁾	0.7 ³⁾	0.7 ³⁾
%M541氧化(Fc)						
T0	n.a.	n.a.	2.8	3	3.7	4.1
測試1	n.a.	n.a.	5.0 ²⁾	0.7 ²⁾	3.8 ¹⁾	3.8 ¹⁾
測試2	n.a.	n.a.	17.5 ⁴⁾	18.4 ⁴⁾	4.8 ³⁾	5.5 ³⁾
%N614去醯胺(Fc)						
T0	n.a.	n.a.	1.2	1.2	1.6	1.5
測試1	n.a.	n.a.	1.3 ²⁾	1.7 ²⁾	2.8 ¹⁾	2.2 ¹⁾
測試2	n.a.	n.a.	6.1 ⁴⁾	1.9 ⁴⁾	1.9 ³⁾	2.3 ³⁾
%N673去醯胺(Fc)						
T0	n.a.	n.a.	0.3	0.3	0.0	0.0
測試1	n.a.	n.a.	0.5 ²⁾	0.6 ²⁾	0.5 ¹⁾	0.6 ¹⁾
測試2	n.a.	n.a.	0.5 ⁴⁾	0.6 ⁴⁾	0.5 ³⁾	1.5 ³⁾
%M717氧化(Fc)						

構築體	hALB		hFc		scFc	
調配物	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT	K60RTrT	G40MSuT
T0	n.a.	n.a.	2.1	2.4	2.5	2.8
測試1	n.a.	n.a.	4.1 ²⁾	7.3 ²⁾	2.2 ¹⁾	2.3 ¹⁾
測試2	n.a.	n.a.	13.7 ⁴⁾	13.5 ⁴⁾	2.8 ³⁾	3.8 ³⁾
%M598氧化(hALB)						
T0	1.0	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	2.3 ¹⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	6.4 ³⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M809氧化(hALB)						
T0	1.8	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	3.5 ¹⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	8.3 ³⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%M840氧化(hALB)						
T0	12.8	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	32.0 ¹⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	61.7	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
%K1036糖基化(hALB)						
T0	10.1	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試1	10.2 ¹⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
測試2	9.9 ³⁾	n.t.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

1) 0.2 MLux可見光/25 W*h/m² UVA光，2) 0.2 MLux可見光(無UVA光)，3) 1.2 MLux可見光/173 W*h/m²，4) 1.2 MLux可見光/30 W*h/m²

實例14

檢測經設計用於靶向標靶F之不同BiTE®抗體構築體，包括標靶F-非半衰期延長(非HLE，標準型式)、標靶F-hALB及標靶F-scFc。對於hALB及scFc，靶蛋白濃度為1.0 mg/mL，且對於非HLE型式為0.4 mg/mL。在I型玻璃瓶中將經調配之BiTE®抗體構築體填充至1 mL，該等玻璃瓶用丁基橡膠塞子塞住且用鋁密封件包裹。在-20℃及37℃（不具有及具有25 ppm矽，其已知具有誘導蛋白質凝集之能力)下培育經填充小瓶4週。亦將

上文構築體曝露於光(1.2 MLux可見光/173 W*h/m2 UVA光)。對於光應
力，將腔室溫度設定為25℃。儲存於-70℃下之樣品充當對照(T0)。

藉由尺寸排阻超高效層析(SE-UPLC)一式兩份地分析上文所描述之
樣品，以定量高分子量物種(HMWS)之含量百分比。使用Acquity UPLC
BEH200 SEC 150 mm管柱(Waters)在Aquity H-Class UPLC系統(Waters)
上進行SE-UPLC。將管柱溫度設定成25℃。藉由在0.4 mL/min之流動速
率下施用等度方法實現各尺寸變異體之分離。移動相由100 mM磷酸鈉、
250 mM NaCl (pH 6.8)構成。總進行時間為6.0分鐘。樣品在自動取樣器
內保持在8℃下直至分析。注射3 µg總量之蛋白質。為了避免殘留，在各
樣品之後進行40% ACN之中間注射。偵測係基於螢光(280 nm下激發，
325 nm下發射)。使用Empower®軟體進行峰值積分。報導HMWS之相對
曲線下面積(表25)。

在非加壓樣品內，scFc構築體之HMWS最不明顯。在-20℃下在4週
儲存期間排他性地觀測到HMWS形成。在此等條件下之HMWS含量按以
下順序增加：scFc < hALB < 非HLE。

表25：經由SE-UPLC測定之加壓及未加壓(T0)標靶F-非HLE、標靶F-
hALB及標靶F-scFc製劑中HMWS含量之概述。

構築體	非HLE (標準型式)	hALB	scFc
T0	1.3%	1.3%	1.0%
4w -20℃	4.6%	1.8%	1.6%
4w 37℃	0.9%	0.6%	0.5%
4w 37℃ (25 ppm 矽)	1.1%	0.8%	0.8%
曝光	1.0%	0.9%	0.5%

另外，針對亞可見粒子之豐度，使用來自 Fluid Imaging

Technologies, Inc. 之 Flowcam 藉由微流體成像 (Microfluid Imaging , MFI) 評估在不存在及存在矽之情況下來源於熱應力之樣品。該儀器配備有 FC80FV 流槽。施加十倍之光學放大率。用無粒子之水檢驗系統適合性。施加 20 幀/秒之自生影像。將暗及亮臨限值分別設定為 25 及 20 像素。用於單次量測之總樣品體積為 0.25 mL。一式三份地量測樣品。在各一式三份之前，用 0.5 mL 各別樣品溶液沖洗系統。在開始及各一式三份之間時，用 1.0 mL 無粒子之水洗滌。用 Visual Spreadsheet 軟體進行資料評估。一式三份地量測樣品。結果概述於表 26 中。

在含有非 HLE 及 hALB 構築體之製劑中，熱應力引起亞可見粒子形成。相反，scFc 構築體保持穩定。不依賴於 BiTE® 抗體構築體之性質，添加矽並未促進亞可見粒子形成。

表 26：在不存在及存在矽之情況下在熱應力後在標靶 F-非 HLE(標準型式)、標靶 F-hALB 及標靶 F-scFc 製劑中藉由 MFI 評估亞可見粒子。

構築體	非HLE (標準型式)				hALB				scFc			
粒度[μm]	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25
T0	146	35	12	0	281	71	35	0	298	150	33	0
4w 37°C	410	163	23	0	742	225	11	0	110	44	0	0
4w 37°C (25 ppm矽)	69	35	11	0	272	91	34	0	146	55	11	0

亦藉由弱陽離子交換(WCX)層析分析來自熱應力之樣品，以使用來自 Waters 之 UPLC Aquity H class 定量電荷變異體之含量百分比。施用 Protein-Pak Hi Res CM 7 ì m 4.6 × 100 mm 管柱 (水，目錄號 186004929)。將管柱溫度調節至 30°C。將流動速率設定為 0.65 mL/min。如下設計所施用梯度(表 27)。將自動取樣器之溫度保持在 2°C -8°C 下。

表 27：WCX 層析所施用之梯度

時間 [min:sec]	% A 20 mM磷酸鈉，pH 6.5	% B 20 mM磷酸鈉， 250 mM氯化鈉，pH 6.5
00:00	100	0
04:00	100	0
25:00	50	50
25:01	0	100
29:00	0	100
29:01	100	0
33:00	100	0

注射3 µg總量之蛋白質。偵測係基於螢光(280 nm下激發，325 nm下發射)。使用Empower®軟體進行峰值積分。報導主峰之相對曲線下面積以及酸性及鹼性電荷變異體之相對曲線下面積(表28)。

熱應力使得主峰百分比降低，其不得不歸於酸性電荷變異體之主要形成。scFc構築體之主峰百分比之損失最不明顯(7.5%)。在曝光時鹼性電荷變異體形成於兩種具有延長半衰期之構築體中。在hALB及scFc構築體中，鹼性電荷變異體之增加介於5%與6%之間。

表28：在熱及光誘導之應力後在標靶F-非HLE(標準型式)、標靶F-hALB及標靶F-scFc製劑中藉由WCX層析評估電荷變異體。

構築體	非HLE (標準型式)			hALB			scFc		
分率	%主峰	%酸性電荷變異體	%鹼性電荷變異體	%主峰	%酸性電荷變異體	%鹼性電荷變異體	%主峰	%酸性電荷變異體	%鹼性電荷變異體
T0	89.9	3.6	6.5	83.3	0.7	16.0	74.5	3.4	22.1
4w 37 °C	79.3	11.1	9.5	75.6	9.8	14.6	67.0	11.2	21.8

另外，基於LabChip GXII系統(Perkin Elmer)使用微流體毛細管電泳十二烷基硫酸鈉(CE-SDS)分析在熱及光加壓樣品中定量樣品純度。樣品變性溶液由補充有34 mM二硫蘇糖醇之HT蛋白質表現樣品緩衝液(由Perkin Elmer提供)構成。用變性溶液以1:8稀釋各樣品且連同蛋白質表現試劑(protein express ladder)加熱至70℃，持續10分鐘。向40 µL變性樣品中添加35 µL注射用水(WFI)。向12 µL蛋白質表現試劑中添加120 µL WFI。將樣品、蛋白質表現試劑、蛋白質表現洗滌緩衝液、凝膠染料及去染溶液轉移至各別儲集器中。自微量滴定盤將樣品以電動力學方式加載於整合蛋白質及其尺寸變異體之分離、染色、去染及偵測之晶片上。評估所得電泳圖且報導純度之變化。針對應力後偵測之純度百分比之概述由表29給出且將其與未加壓樣品(T0)相比。

在所有條件下若與非HLE構築體相比，則觀測到hALB及scFc構築體具有較高純度。若與T0相比，則在加熱及光應力時偵測到hALB及scFc構築體之純度略微降低。對於hALB構築體，在37℃下儲存4週後總純度損失為8.4%，且對於scFc構築體為6.6%。曝光時之損失在hALB與scFc之間係相當的。

表29：經由LabChip GXII (Caliper)測定之加壓及未加壓(T0)標靶F-非HLE、標靶F-hALB及標靶F-scFc製劑中純度百分比之概述。

構築體	非HLE (標準型式)	hALB	scFc
T0	57.4	96.0	92.2
4w 37°C	60.6	87.6	85.6
曝光	61.5	90.1	86.4

實例15

調配經設計用於靶向標靶E之不同BiTE®抗體構築體，分別包括標靶E-hALB及標靶E-scFc。兩種構築體之靶蛋白濃度為1.0 mg/mL。在I型玻

玻璃瓶中將經調配之BiTE®抗體構築體填充至1 mL，該等玻璃瓶用丁基橡膠塞子塞住且用鋁密封件包裹。在37°C（標靶E-hALB）及40°C（標靶E-scFc）下培育經填充的小瓶4週。儲存於-70°C下之樣品充當對照(T0)。根據實例13中所描述之方法藉由SE-UPLC分析樣品。結果概述於表30中。

若與hALB構築體(4.0%)相比，則在熱應力時scFc構築體呈現降低之單體損失(2.3%)，但培育溫度略微較高。

表30：經由SE-UPLC測定之加壓及未加壓(T0)標靶E-hALB及標靶E-scFc製劑中單體峰百分比之概述。

構築體	hALB	scFc
T0	97.6%	99.8%
4w	93.6%	97.5%

實例16

檢測經設計用於靶向標靶I之不同BiTE®抗體構築體，包括標靶I-X抗體及標靶I-scFc。靶蛋白濃度為1.0 mg/mL。在I型玻璃瓶中將經調配之BiTE®抗體構築體填充至1 mL，該等玻璃瓶用丁基橡膠塞子塞住且用鋁密封件包裹。在-20°C及37°C下培育經填充小瓶4週。另外，將所有樣品曝露於1.2 MLux可見光及173 W*h/m² UVA光。將腔室溫度調節至25°C。儲存於-70°C下之樣品充當對照(T0)。根據實例13中所描述之方法藉由SE-UPLC分析儲存於-20°C及-37°C下之樣品。結果概述於表31中。

若與X抗體相比，則scFc構築體分別在-20°C及37°C下儲存四週時保留較高之單體含量。

表31：經由SE-UPLC測定之加壓及未加壓(T0)標靶I-X抗體及標靶I-scFc製劑中單體含量之概述。

構築體	X抗體	scFc
T0	100.0	98.8

4w -20°C	97.1	97.9
4w 37°C	94.5	95.7

另外，使用實例13中所描述之方法藉由微流體成像(MFI)評估未加壓樣品之亞可見粒子之豐度。結果概述於表32中。若與標靶I-X抗體製劑相比，則標靶I-scFc製劑呈現顯著較低量之亞可見粒子。此適用於所有包括之粒級。

表32：藉由MFI評估未加壓標靶I-X抗體及標靶I-scFc之亞可見粒子

構築體	X抗體				scFc			
粒度[μm]	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25	≥ 2	≥ 5	≥ 10	≥ 25
T0	2648	688	192	32	160	64	43	11

亦藉由弱陽離子交換(WCX)層析分析來自光應力之樣品，以根據實例13中所描述之方法使用來自Waters之UPLC Aquity H class定量電荷變異體之含量百分比。報導主峰之相對曲線下面積以及酸性及鹼性電荷變異體之相對曲線下面積(表33)。

若與X抗體相比，則scFc構築體展示增強之抗曝光之穩定性，其藉由主峰之不太明顯之損失指示，該損失與X抗體構築體之5.5%相比總計為1.4%。

表33：在熱及光誘導之應力後藉由WCX層析評估標靶I-X抗體及標靶I-scFc製劑中之電荷變異體。

構築體	X抗體			scFc		
分率	%主峰	%酸性電荷變異體	%鹼性電荷變異體	%主峰	%酸性電荷變異體	%鹼性電荷變異體
T0	51.4	30.3	18.3	83.5	1.3	15.2
曝光	45.9	33.2	20.9	82.1	1.2	16.7

實例17：雙特異性scFc變異體之尺寸排阻層析

根據標準程序藉由尺寸排阻層析測試構築體D9F、T2G、D3L、T7I

及K6C (參見圖7)各自之操作行為。詳言之，在室溫下在Superdex 200 increase 10/300GL管柱上在檸檬酸鹽溶素緩衝液(10 mM及75 mM，pH 7)中操作(以750 µl/min)界定量之25 µg各構築體，且記錄OD 280 nm。隨後，將構築體藉由其滯留時間進行比較。因此，相較於T2G、D3L、T7I及K6C，構築體D9F展示顯著延遲之溶離(表34)，此指示Fc域之結構/排列不同。在鉸鏈區中具有未配對半胱胺酸及CH2及CH2CH3與CH3之連接的構築體T7I下，此滯留時間差最顯著(18.98 分鐘vs. 18.62分鐘，差0.36分鐘)。然而，考慮到BSA對照之各別滯留時間，D9F與T2G之間的0.16分鐘之滯留時間差為顯著的。BSA對照展示單體之滯留時間為19.07分鐘且二聚體之滯留時間為16.82分鐘，顯示對於加倍之分子量，滯留時間差有2.25分鐘。因此，構築體僅在Fc部分中具有結構性差異時，0.16分鐘之滯留時間差為顯著的。概言之，構築體D9F展示滯留時間最長，指示結合最強。此結論使得期望D9F亦在活體內具有最長之半衰期。

表34

構築體	滯留時間，以min為單位
D9F	18.98
T2G	18.82
D3L	18.78
K6C	18.77
T7I	18.62
BSA單體	19.07
BSA二聚體	16.82

實例18：基於表面電漿子共振確定與人類FcRn之結合(FCGRT/B2M)

在SPR (Biacore) 實驗中根據標準程序測試構築體D9F、T2G、D3L、T7I及K6C各自針對人類FcRn之結合能力(圖7)。詳言之，藉由使用pH 4.5之乙酸鈉緩衝液及由200 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM

EDTA (pH 6.0) 組成之操作緩衝液，用 450-500 RU 之 FCGRT/B2M (ACRO 生物系統) 固定 CM5 感測器晶片 (GE Healthcare)。隨後在後續操作中注射用 200 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 6.0) 在 36°C 下稀釋的兩種濃度為 250 nM 及 125 nM 之構築體。在 200 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 6.0) 中在 36°C 下，在 30 μ l/min 流動速率下進行締合 90 秒，隨後在 30 μ l/min 流動速率下解離階段為 90 秒。在 10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 7.4) 下在 30 μ l/min 下進行後續再生，持續 10 秒。

將所有構築體在注射期間之最大結合量測為各別反應單位 (RU)，其等同於歸因於經結合構築體之 FcRn 塗佈之 CM5 晶片上的分子質量增加。一式兩份地量測所有構築體。雙重複測定之平均值分別描繪在圖 8A 及 8B 中。

因此，相較於 T2G、D3L、T7I 及 K6C，構築體 D9F 展示在 FcRn 塗佈之 CM5 晶片上質量增加顯著較高，其指示 D9F 與人類 FcRn 之結合親和力較強。在兩種濃度之各別構築體中觀測到此結果。

針對 FcRn 之結合經由構築體內之 Fc 部分介導。因各別蛋白質之較高的胞內搶救及因此降低之降解速率所致，如文獻中所描述，針對人類 FcRn 之較強結合為活體內較長半衰期之指標。出於此原因，相較於其他構築體，D9F 與人類 FcRn 之較強結合使得此分子顯然更優異地成為治療分子之基礎，以使得潛在藥物在患者中暴露的時間更長且藥物投與頻率更低。

實例 19：基於表面電漿子共振確定與人類 FcRn 之結合 (FCGRT/B2M)

在 SPR (Biacore) 實驗中根據標準程序測試構築體 D9F、T2G、

D3L、T7I及K6C以及人類IgG1- κ 抗體MT201各自針對人類FcRn之結合能力。詳言之，藉由使用pH 4.5之乙酸钠緩衝液及由200 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 6.0)組成之操作緩衝液，用約350 RU之FCGRT/B2M (ACRO生物系統)固定CM5感測器晶片(GE Healthcare)。隨後注射用200 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 6.0)在36°C下稀釋的濃度為125 nM之構築體及人類IgG1- κ 對照(MT201)。在200 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 6.0)中在36°C下，在30 μ l/min流動速率下進行締合90秒，隨後在30 μ l/min流動速率下解離階段為60秒。在10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA (pH 7.4)下在30 μ l/min下進行後續再生，持續10秒。

將所有構築體在注射期間之最大結合量測為各別反應單位(RU)，其等同於歸因於經結合構築體之FcRn塗佈之CM5晶片上的分子質量增加。一式兩份地量測所有構築體。雙重複測定之平均值描繪在圖9中，包括標準差誤差柱。

因此，相較於T2G、D3L、T7I及K6C，構築體D9F展示在FcRn塗佈之CM5晶片上質量增加顯著較高，其指示D9F與人類FcRn之結合親和力較強。對於D9F，FcRn塗佈之CM5晶片上之質量增加可比擬與人類IgG1- κ 對照抗體MT201之質量增加，表示其相當於構築體D9F與人類FcRn之結合性。

針對FcRn之結合經由構築體內之人類IgG1 Fc部分介導。因各別蛋白質之較高的胞內搶救及因此降低之降解速率所致，如該領域中所描述，針對人類FcRn之較強結合為活體內較長半衰期之指標。出於此原因，相較於其他構築體，在人類IgG1- κ 抗體(MT201)之範圍內，D9F與人類FcRn

之較強結合使得此分子顯然更優異地成為治療分子之基礎，以使得推測在全人類IgG1抗體範圍內，潛在藥物在患者中暴露的時間更長，且藥物投與頻率更低。

SEQ ID NO:	描述	序列
1.	G ₄ S連接子	GGGGS
2.	(G ₄ S) ₂ 連接子	GGGSGGGGS
3.	(G ₄ S) ₃ 連接子	GGGSGGGSGGGGS
4.	(G ₄ S) ₄ 連接子	GGGSGGGSGGGSGGGGS
5.	(G ₄ S) ₅ 連接子	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
6.	(G ₄ S) ₆ 連接子	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
7.	(G ₄ S) ₇ 連接子	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
8.	(G ₄ S) ₈ 連接子	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
9.	肽連接子	PGGGGS
10.	肽連接子	PGGDGS
11.	肽連接子	SGGGGS
12.	肽連接子	GGGG
13.	CD3ε結合子VL	QTVVTQEPESLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAAALTL.SGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
14.	CD3ε結合子VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFNSYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGFNSYVSWWAYWGQGTLLVTVSSGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPESLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAAALTL.SGVQPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
15.	CD3ε結合子scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFNSYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGFNSYVSWWAYWGQGTLLVTVSSGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPESLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAAALTL.SGVQPEDEAFYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
16.	六組胺酸標籤	HHHHHH
17.	Fc單體I +c/-g	DKTHTCPPCPAPELLGGPVSFLFPPKPKDITLMSRTPETVCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

		TTPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGGSGGGSGD KTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK VTLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28.	scFc-4	DKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGD HTCCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
29.	scFc-5	DKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGD KTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLT VTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30.	scFc-6	DKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGD HTCCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
31.	scFc-7	DKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGD KTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLT VTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
32.	scFc-8	DKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGD HTCCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
33.	標靶A-HLE 雜Fc鏈1	QVQLVESGSGGLVKPGGSLRLSAAASGFTTFSDYYMTWIRQAPEGKLEWLSYISSSCGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSL RAEDTAVYYCARDNRSHFDYWGGGTLVTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGINTWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTITSSLPEDFATYICQAQKSFPRFTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ

		PGGSLKLSCAAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGGTILVTSSGGGGGGGGGSGQTWVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTIPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVILKSDGSGFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
34.	標靶A-HLE 雜Fc鏈2	DKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYD TTPPVILDSGSGFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
35.	標靶A-HLE hALB融合物	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYISSSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSL RAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGGTILVTSSGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGRVITI TCRASQGINTWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAKSFPRTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGGTILVTSSGGGGGGGGGSGQTWVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTIPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLPGDGDSDAHKSEVAHRFKDLGE ENFKALVLI AFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPPERNECF LQHKDDNENLPRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLLKKLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCECCQAADKAACLLPKLDEL RDE GKASSAKQRLKASLQKFERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKY I CENQDSIS SK LKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLP SLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLR LAKTYETTTLEKC CAAADPHECYAKVFEDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKVPQVSTPTLVEVSRNLGVSKCKHPEAKRM PCAE DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGHHHHH
36.	標靶B-HLEa X抗體鏈1	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGGTILVTSSGGGGGGGGGSGYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQ RPGQSPLLVIYQDITKRPSG IPERFSGNSNGNTATLT I SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTVLASTKGPSVFP LAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHHKPSNTKVDDKKVEPKSC DKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYD TTPPVILDSGSGFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
37.	標靶B-HLEb X抗體鏈2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWEYGSNKYYAE SVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYGMVDVWGGTITVTVSSGGGGGGGGGSGQTWVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQOKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTIPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKNKYAASSYLSTLTP EQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECSDKTHCTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVILKSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
38.	標靶B-HLE	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWEYGSNKYYAE SVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYGMVDVWGGTITVTVSSGGGGGGGGGSGYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYT

	雜Fc鏈1	SWYQORPGQSPILLVITYQDKRPSGTPERFSGSNSGNTATITISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQIVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGLLGGKAALTSLGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPCPA PELLGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
39.	標靶B-HLE 雜Fc鏈2	DKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPPKPDKDTLMTSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYD TTPPVLDSDGSFFLYSDITVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40.	標靶C-HLE 雜Fc鏈1	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKASGYFTFTNYGMNWVQAAPGQCLEWMGWINTYTGEPYADKFGQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNL GGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIKSGGGGSEV KNSLAWYQQKPGQPKLILLSWASTRESGTPDRFSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGLLGGKAALTSLGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLK SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
41.	人類BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILLWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLK DEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRGTGDEILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAAL SATEIEKTSISAR
42.	人類BCMA ECD	MLQMAGQCSQNEYFDSLHLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
43.	獼猴BCMA	MLQMARQCSQNEYFDSLHLHDCKPCQLRCSSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILLWTCLGLSLIISLAVFVLTFLLRKMSSEPLKD EFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDEIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNKPKVDSDDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNLSAALS VTEIEKTSISAR
44.	獼猴BCMA ECD	MLQMARQCSQNEYFDSLHLHDCKPCQLRCSSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNA
45.	VH CDR1 BCMA-08	NHIIH
46.	VH CDR2 BCMA-08	YINPYPGYHAYNEKFQG
47.	VH CDR3 BCMA-08	DGYIRDVDLDY

48.	VL CDR1 BCMA-08	QASQDISNYLN	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPQGQLEWMGYINPYGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYYCARDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSS
49.	VL CDR2 BCMA-08	YTSRLHT	
50.	VL CDR3 BCMA-08	QQGNTLPWT	
51.	VH BCMA-08		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPQGQLEWMGYINPYGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYYCARDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSS
52.	VL BCMA-08		DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGTDFTFTISSLEPEDIATY YCCQQGNTLPWTFGGQTKLEIK
53.	scFv BCMA-08		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPQGQLEWMGYINPYGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYYCARDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQDISNYLNWY QQKPKGAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGTDFTFTISSLEPEDIATYCCQQGNTLPWTFGGQTKLEIK
54.	雙特異性分子 BCMA-08 xI2C		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPQGQLEWMGYINPYGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYYCARDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQDISNYLNWY QQKPKGAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGTDFTFTISSLEPEDIATYCCQQGNTLPWTFGGQTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSGTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLISGVQPEDEAEYYCVILWYSNRWVFGGGTKLITVL
55.	雙特異性scFc分子 BCMA-08 xI2C - scFc		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPQGQLEWMGYINPYGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYYCARDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQDISNYLNWY QQKPKGAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGTDFTFTISSLEPEDIATYCCQQGNTLPWTFGGQTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGQTIVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSGTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLISGVQPEDEAEYYCVILWYSNRWVFGGGTKLITVLGGGDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSDTKHTTCCPPCPAPEL GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
56.	雙特異性scFc分子		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIHWVRQAPQGQLEWMGYINPYGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL

	BCMA-08_xI2C - scFc_delGK	RSEDTAVYVCARDGYRDTDLVDYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGDTFTTISSELPEDIATYYCQQGNLTLPWTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGDKTHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGGSGGGSGGGGSKTHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57.	VH (CC) BCMA-08_CC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TNHIIHWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYVCARDGYRDTDLVDYWGQGLVTVS S
58.	VL (CC) BCMA-08_CC	DIQMTQSPSSLASASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGDTFTTITISSELPEDIATY YCQQGNLTLPWTFGCGTKLEIK
59.	scFv (CC) BCMA-08_CC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TNHIIHWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYVCARDGYRDTDLVDYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGDTFTTISSELPEDIATYYCQQGNLTLPWTFGCGTKLEIK
60.	雙特異性分子(CC) BCMA- 08_CCxI2C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TNHIIHWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYVCARDGYRDTDLVDYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGDTFTTISSELPEDIATYYCQQGNLTLPWTFGCGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
61.	雙特異性scFc分子 (CC) BCMA-08_CC xI2C -scFc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TNHIIHWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVYVCARDGYRDTDLVDYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGGDTFTTISSELPEDIATYYCQQGNLTLPWTFGCGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVS SGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGDKTHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGGSGGGSGGGGSKTHTCPCPAPELL GGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVS N KALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

62.	雙特異性scFc分子 (CC) BCMA-08_CC xI2C -scFc_delGK	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTNHIIHWVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMEISSL RSEDTAVVYCARDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGTDFTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGSGTAVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSGTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGAALTLGSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSGFFL YSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGGSGTHTCPCPAPELLGG PSVLEFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSGFFLYSK LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
63.	VH CDR1 BCMA-06	NFDMA
64.	VH CDR2 BCMA-06	SITTTGGGDTYYADSVKG
65.	VH CDR3 BCMA-06	HGYDGYHLFDY
66.	VL CDR1 BCMA-06	RANQGISNNLN
67.	VL CDR2 BCMA-06	YTSNLQS
68.	VL CDR3 BCMA-06	QQFTSLPYT
69.	VH BCMA-06	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVVYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
70.	VL BCMA-06	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTNSLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATY YCCQFTSLPYTFGQGTKLEIK
71.	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITTTGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVVYCVRHGYDGYHLFDYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWY

	BCMA-06	QQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIK EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSIITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGGQTLVTVSSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWY QQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGSGGGSGGQTAVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
72.	雙特異性分子 BCMA-06 xI2C	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSIITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGGQTLVTVSSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWY QQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGSGGGSGGQTAVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHQQDWLNGKEYK LGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFL GGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYK KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
73.	雙特異性scFc分子 BCMA-06 xI2C - scFc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSIITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGGQTLVTVSSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWY QQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGSGGGSGGQTAVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHQQDWLNGKEYK LGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFL GGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYK KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
74.	雙特異性scFc分子 BCMA-06 xI2C - scFc_delGK	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSIITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGGQTLVTVSSGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWY QQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTSLPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGSGGGSGGQTAVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHQQDWLNGKEYK LGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFL GGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYK KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
75.	VH (CC) BCMA-06_CC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWRQAPGKGLVWVSSIITGGGDTYYADSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSL RSEDTAVYYCVRHGYDGYHLFDYWGGQTLVTVSS
76.	VL (CC) BCMA-06_CC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATY YCQQFTSLPYTFGCGTKLEIK

		ELLGPSVFLFPKPKDITIMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAAGQPRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSPGK
92.	雙特異性scFc分子 BCMA-14 xI2C - scFc_delGK	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDDYYINWVRQAPGQCLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQTMVTYSSGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYCQSSIIYPWTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGDKTHTCPCPA PELLGGPSVFLFPKPKDITIMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAAGQPRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLS LGGPSVFLFPKPKDITIMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAAGQPRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSPGK
93.	VH (CC) BCMA-14_CC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDDYYINWVRQAPGQCLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQTMVTSS
94.	VL (CC) BCMA-14_CC	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYILHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGIIYCSQSSIIYPWTFGCGTKLEIK
95.	scFv (CC) BCMA-14_CC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDDYYINWVRQAPGQCLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQTMVTSSGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYCQSSIIYPWTFGCGTKLEIK
96.	雙特異性分子(CC) BCMA-14_CC xI2C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDDYYINWVRQAPGQCLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQTMVTYSSGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYCQSSIIYPWTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
97.	雙特異性scFc分子 (CC) BCMA-14_CC xI2C -scFc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSPDDYYINWVRQAPGQCLEWMGWIIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTTRDTSINTAYMELSSL TSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQTMVTYSSGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYCQSSIIYPWTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTVSSGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGDKTHTCPCPA PELLGGPSVFLFPKPKDITIMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAAGQPRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

106.	標靶F (cc) x I2C - 絞鏈-CH2-CH3-連 接子-CH2-CH3 雙特異性HLE分子 (T2G)	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSDDKYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVVYCAR DGYDILTG NPRDFDYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSDTVM TQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSD GNTYLSWLQQRP GQPPRLLIYRISR RFSGV PDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYCMQSTHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNN LKTEDTAVVYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFP PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV L DSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107.	標靶F (cc) x I2C - 絞鏈-CH2-連接子- 絞鏈-CH2-CH3-連 接子-CH3 雙特異性HLE分子 (D3L)	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSDDKYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVVYCAR DGYDILTG NPRDFDYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSDTVM TQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSD GNTYLSWLQQRP GQPPRLLIYRISR RFSGV PDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYCMQSTHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNN LKTEDTAVVYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFP PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV L DSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108.	標靶F (cc) x I2C - 絞鏈-CH2-連接子- CH2-CH3-連接子- CH3 雙特異性HLE分子 (T7I)	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSDDKYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVVYCAR DGYDILTG NPRDFDYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSDTVM TQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSD GNTYLSWLQQRP GQPPRLLIYRISR RFSGV PDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYCMQSTHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNN LKTEDTAVVYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFP PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV L DSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
109.	標靶F (cc) x I2C - CH2-連接子-CH2-	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKCLEWVAVIWYDGSDDKYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVVYCAR DGYDILTG NPRDFDYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGSDTVM TQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSD GNTYLSWLQQRP GQPPRLLIYRISR RFSGV PDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYCMQSTHVPRTFGCGTKVEIKSGGGGSE

	CH3-連接子-CH3 變特異性HLE分子 (K6C)	VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGI EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTILVTSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTGKLTVLGGGGGAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYITQKSLSLSPGKGGG GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYITQKSLSLSPGK

【序列表】

<110> 德商安美基研究(慕尼黑)公司(AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH)
美商安美基公司(AMGEN INC.)

<120> BCMA及CD3雙特異性T細胞嚙合抗體構築體

<130> AMG15674PCT

<140> TW 106103580

<141> 2017-02-02

<150> US 62/290,831

<151> 2016-02-03

<160> 129

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 3

<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 4
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 4

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> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 6
<211> 30

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 7
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 7

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 8
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 8

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 9

Pro Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Pro Gly Gly Asp Gly Ser
1 5

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 11

Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 12
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 12

Gly Gly Gly Gly
1

<210> 13
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 14
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val 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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 15
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val 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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

His His His His His His
1 5

<210> 17
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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 Lys
225

<210> 18
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 18

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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
225

<210> 19
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

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	Lys													
225															

<210> 20
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 20

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
225

<210> 21
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 21

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 Lys
225

<210> 22
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22

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
225

<210> 23
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 23

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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	Lys													
225															
<210>	24														
<211>	225														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成肽														
<400>	24														
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	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Cys	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															
225															

<210> 25
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 25

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 26
<211> 480
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 26

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	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Cys	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	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230					235					240
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp
				245					250					255	

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

<210> 27
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 27

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	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
225					230					235					240
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
				245					250					255	
Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
			260					265					270		
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
		275					280					285			
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
	290					295					300				
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
305					310					315					320
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
				325					330					335	

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 28
<211> 480
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<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	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
225				230				235				240			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp
				245				250				255			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
				260				265				270			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
275				280				285							
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
290				295				300							
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
305				310				315				320			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
				325				330				335			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
				340				345				350			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
355				360				365							
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
370				375				380							
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
385				390				395				400			

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

<210> 29
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 29

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

Ser Pro Gly Lys

<210> 30
<211> 480
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 30

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 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

<210> 31
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 31

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 32
<211> 480
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 32

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg	Cys	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	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
225				230				235				240			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp
245				250				255							
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
260				265				270							
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
275				280				285							

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

<210> 33
<211> 725
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 33

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
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 Asn Ser His Phe Asp Tyr 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
145 150 155 160

Ile	Asn	Thr	Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
165				170				175							
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
180				185				190							
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
195				200				205							
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Lys
210				215				220							
Ser	Phe	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser
225				230				235				240			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
245				250				255							
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
260				265				270							
Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
275				280				285							
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala
290				295				300							
Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp
305				310				315				320			
Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu
325				330				335							
Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser
340				345				350							
Tyr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
355				360				365							

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
385 390 395 400

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
405 410 415

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
420 425 430

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
435 440 445

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
450 455 460

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
465 470 475 480

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
485 490 495

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
500 505 510

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
515 520 525

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
530 535 540

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
545 550 555 560

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
565 570 575

Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
580 585 590

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
595 600 605

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
610 615 620

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln
625 630 635 640

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
645 650 655

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
660 665 670

Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
675 680 685

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
690 695 700

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
705 710 715 720

Leu Ser Pro Gly Lys
725

<210> 34
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 34

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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 Asp Thr Thr Pro Pro
165 170 175

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

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

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

Pro Gly Lys
225

<210> 35
<211> 1091
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 35

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
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 Asn Ser His Phe Asp Tyr 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
145 150 155 160

Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys
210 215 220

Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
245 250 255

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
260 265 270

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
275 280 285

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
290 295 300

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

Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala
515 520 525

Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn
530 535 540

Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu
545 550 555 560

Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr
565 570 575

Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala
580 585 590

Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp
595 600 605

Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys
610 615 620

Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr
625 630 635 640

Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe
645 650 655

Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala
660 665 670

Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu
675 680 685

Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln
690 695 700

Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser
705					710					715					720
Gln	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr
				725					730					735	
Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu
			740					745					750		
Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln
	755						760					765			
Asp	Ser	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu
770					775						780				
Glu	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala
785				790						795					800
Asp	Leu	Pro	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys
			805					810						815	
Lys	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr
		820						825					830		
Glu	Tyr	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg
	835					840						845			
Leu	Ala	Lys	Thr	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala
850					855						860				
Asp	Pro	His	Glu	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu
865				870					875						880
Val	Glu	Glu	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu
			885					890					895		
Gln	Leu	Gly	Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr
		900					905						910		

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
915 920 925

Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
930 935 940

Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
945 950 955 960

Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
965 970 975

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
980 985 990

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
995 1000 1005

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile
1010 1015 1020

Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys
1025 1030 1035

Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
1040 1045 1050

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
1055 1060 1065

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu
1070 1075 1080

Gly Leu His His His His His His
1085 1090

<210> 36
<211> 571
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 36

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp
145 150 155 160

Arg	Leu	Gly	Glu	Lys	Tyr	Thr	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	
				165					170					175		
Ser	Pro	Leu	Leu	Val	Ile	Tyr	Gln	Asp	Thr	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	
			180					185					190			
Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	
		195					200					205				
Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	
	210					215					220					
Trp	Glu	Ser	Ser	Thr	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	
225				230						235				240		
Leu	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	
			245						250					255		
Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
		260						265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
	275						280					285				
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	
	290					295					300					
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	
305				310						315				320		
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	
			325						330					335		
Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
		340						345					350			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
	355						360					365				

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys
405 410 415

Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 37
<211> 577
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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 Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp 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 Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly 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 Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
130 135 140

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
355 360 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
370 375 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385 390 395 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
405 410 415

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
420 425 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
435 440 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
450 455 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465 470 475 480

Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
485 490 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
500 505 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
515 520 525

Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570 575

Lys

<210> 38
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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 Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp 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 Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly 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	Ser	Tyr	Glu	Leu	
	130						135					140				
Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Ala	Ser	Ile	
	145				150					155					160	
Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Arg	Leu	Gly	Glu	Lys	Tyr	Thr	Ser	Trp	Tyr	Gln	
				165					170					175		
Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Leu	Leu	Val	Ile	Tyr	Gln	Asp	Thr	Lys	
		180						185					190			
Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn	
	195						200					205				
Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met	Asp	Glu	Ala	Asp	
	210					215					220					
Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Trp	Glu	Ser	Ser	Thr	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	
	225					230				235					240	
Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	
				245					250					255		
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	
			260					265					270			
Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	
		275					280					285				
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	
	290					295					300					
Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	
	305					310				315				320		

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
515				520				525							
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
530				535				540							
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
545				550				555				560			
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
565				570				575							
Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr
580				585				590							
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
595				600				605							
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
610				615				620							
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
625				630				635				640			
Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
645				650				655							
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
660				665				670							
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser
675				680				685							
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
690				695				700							
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
705				710				715				720			

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
725 730

<210> 39
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 39

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 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys 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 Asp Thr Thr Pro Pro
165 170 175

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

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

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

Pro Gly Lys
225

<210> 40
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser 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 Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

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

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr
500 505 510

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
515 520 525

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
530 535 540

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
545 550 555 560

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
565 570 575

Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val
580 585 590

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
595 600 605

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
610 615 620

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
625 630 635 640

Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
645 650 655

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
660 665 670

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys
675 680 685

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
690 695 700

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
705 710 715 720

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
725 730 735

<210> 41
<211> 184
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 41

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 42
<211> 54
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 42

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala
50

<210> 43
<211> 183
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 43

Met Leu Gln Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro
20 25 30

Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val
35 40 45

Lys Gly Met Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu Ile
50 55 60

Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Thr Phe Leu Leu Arg Lys Met Ser
65 70 75 80

Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu Leu
85 90 95

Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Gly Arg Thr Gly Asp Glu Ile
100 105 110

Val Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys Glu
115 120 125

Asp Cys Ile Lys Asn Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe Pro
130 135 140

Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys Thr
145 150 155 160

Asn Asp Tyr Cys Asn Ser Leu Ser Ala Ala Leu Ser Val Thr Glu Ile
165 170 175

Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 44
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 44

Met Leu Gln Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro
20 25 30

Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val
35 40 45

Lys Gly Met Asn Ala
50

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 45

Asn His Ile Ile His
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 46

Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 47

Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 48

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 49
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 49

Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 50

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 51
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 51

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 52

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 Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 53

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 54
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 54

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 55
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 55

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Thr	Asp	Val	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	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro		
		130					135				140						
Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln		
145					150					155					160		
Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro		
			165					170						175			
Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Thr		
		180						185						190			
Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr		
		195					200					205					
Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys		
		210				215					220						
Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu		
225					230					235					240		
Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser		
			245					250						255			
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala		
			260					265						270			
Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln		
		275					280					285					

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

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 56
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 56

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
660					665					670					
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
675					680					685					
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
690					695					700					
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
705					710					715					720
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
725					730					735					
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
740					745					750					
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
755					760					765					
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
770					775					780					
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
785					790					795					800
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
805					810					815					
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln
820					825					830					
Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
835					840					845					
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
850					855					860					

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 57
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 57

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 58

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 Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 59

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 60
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 60

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

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

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 61
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 61

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

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

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
660					665					670					
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
675					680					685					
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
690					695					700					
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
705					710					715					720
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
725					730					735					
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
740					745					750					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
755					760					765					
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
770					775					780					
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
785					790					795					800
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
805					810					815					
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu
820					825					830					
Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
835					840					845					
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
850					855					860					

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 62
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 62

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 Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser 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 Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

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

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
625					630					635					640
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
				645					650					655	
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
			660						665					670	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
		675						680					685		
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
		690					695					700			
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
705					710						715				720
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
				725						730				735	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				740						745				750	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
			755						760				765		
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
		770					775					780			
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
785						790					795				800
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
				805						810					815
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln
			820						825					830	

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 63

Asn Phe Asp Met Ala
1 5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 64

Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 65

His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 66

Arg Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 67

Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 68

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 69
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 69

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 70

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 Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 71

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 72
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

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

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 73
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 73

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

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

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 74
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 74

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

I748984

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 75
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 75

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 76

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 Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 77
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 77

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 78
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 78

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 79
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

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

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

I748984

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 80
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu 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 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
195 200 205

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

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
610						615					620				
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
625					630					635					640
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
			645						650					655	
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		660						665					670		
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
	675						680					685			
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
	690					695					700				
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
705					710					715					720
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			725						730					735	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		740						745						750	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
	755							760					765		
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
	770					775						780			
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
785					790					795					800
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
			805						810					815	

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 81

Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 82

Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 83

Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 84

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 84

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 85

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 86

Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 87

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 88

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Ile Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 89
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 89

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 90
<211> 501
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 90

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

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

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu
500

<210> 91
<211> 989
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 91

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

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

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
660				665				670							
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
675				680				685							
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
690				695				700							
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
705				710				715				720			
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
725				730				735							
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
740				745				750							
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
755				760				765							
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
770				775				780							
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
785				790				795				800			
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
805				810				815							
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
820				825				830							
Pro	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu
835				840				845							
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
850				855				860							

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
885 890 895

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
945 950 955 960

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 92
<211> 987
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 92

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220

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

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
625					630					635					640
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
				645					650					655	
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
			660						665				670		
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
	675						680					685			
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
690						695					700				
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
705					710					715				720	
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			725						730					735	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		740						745					750		
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro
	755						760					765			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
770					775						780				
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
785					790					795					800
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
			805						810					815	
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys
		820						825					830		

Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
835 840 845

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
850 855 860

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
865 870 875 880

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
885 890 895

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
900 905 910

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
915 920 925

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
930 935 940

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
945 950 955 960

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
965 970 975

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 93
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

I748984

<400> 93

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 94

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Ile Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 95
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 95

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

- <210> 96
- <211> 501
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 96

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu
500

<210> 97
<211> 989
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 97

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220

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

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
625					630					635					640
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
				645					650					655	
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
			660						665				670		
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
	675						680					685			
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
	690					695					700				
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
705					710					715					720
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
			725						730				735		
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		740					745					750			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	755						760					765			
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
	770					775					780				
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
785					790					795					800
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			805						810					815	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		820						825					830		

Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
835 840 845

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
850 855 860

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
885 890 895

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
945 950 955 960

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 98
<211> 987
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 98

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 Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190

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

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
755 760 765

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
770 775 780

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
785 790 795 800

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
805 810 815

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys
820 825 830

Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
835 840 845

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
850 855 860

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
865 870 875 880

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
885 890 895

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
900 905 910

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
915 920 925

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
930 935 940

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
945 950 955 960

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
965 970 975

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 99

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 100

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

<210> 101
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 101

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

<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 102

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 103

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

Pro

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 104

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 105

<211> 994

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr 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 Asp Thr Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

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

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605

Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
610						615						620			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
625					630					635				640	
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
				645					650					655	
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
			660					665						670	
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
		675					680					685			
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
		690				695						700			
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
705					710					715					720
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
				725					730					735	
Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			740					745						750	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp
		755					760					765			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
	770					775					780				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
785					790					795					800
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
				805					810					815	

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
980 985 990

Gly Lys

<210> 106
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 106

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr 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 Asp Thr Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
145 150 155 160

Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr	
				165				170						175		
Leu	Ser	Trp	Leu	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	
			180					185					190			
Tyr	Arg	Ile	Ser	Arg	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	
		195					200					205				
Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	
		210				215					220					
Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Arg	
225					230					235					240	
Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
			245					250					255			
Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	
		260						265					270			
Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	
		275					280					285				
Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
		290				295					300					
Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	
305					310					315					320	
Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	
			325						330					335		
Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
			340					345					350			
Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Ile	Ser	Tyr	
		355					360					365				

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 107
<211> 1004
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

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

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
740 745 750

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
755 760 765

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
770 775 780

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
785 790 795 800

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
805 810 815

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
820 825 830

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
835 840 845

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
850 855 860

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
865 870 875 880

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
885 890 895

Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
900 905 910

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
915 920 925

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
930 935 940

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
945 950 955 960

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
965 970 975

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
980 985 990

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
995 1000

<210> 108
<211> 994
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Gly	Asn	Pro	Arg	Asp	Phe	Asp
100					105					110					
Tyr	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	Asp	Thr	Val	Met	Thr
130					135					140					
Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Ser	His	Val	Thr	Leu	Gly	Gln	Pro	Ala	Ser	Ile
145					150					155					160
Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
165					170					175					
Leu	Ser	Trp	Leu	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
180					185					190					
Tyr	Arg	Ile	Ser	Arg	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
195					200					205					
Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala
210					215					220					
Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Arg
225					230					235					240
Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
245					250					255					
Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly
260					265					270					
Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys
275					280					285					

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Glu Leu Leu Gly
645 650 655

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
660 665 670

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
675 680 685

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
690 695 700

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
705 710 715 720

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
725 730 735

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
740 745 750

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
755 760 765

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
770 775 780

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
785 790 795 800

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
805 810 815

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
820 825 830

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
835 840 845

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
850 855 860

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
865 870 875 880

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
980 985 990

Gly Lys

<210> 109
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 109

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Val
35			40			45									
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50			55			60									
Arg	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	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Gly	Asn	Pro	Arg	Asp	Phe	Asp
100			105			110									
Tyr	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	Asp	Thr	Val	Met	Thr
130			135			140									
Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Ser	His	Val	Thr	Leu	Gly	Gln	Pro	Ala	Ser	Ile
145			150			155			160						
Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
165			170			175									
Leu	Ser	Trp	Leu	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
180			185			190									
Tyr	Arg	Ile	Ser	Arg	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
195			200			205									
Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala
210			215			220									
Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ser	Thr	His	Val	Pro	Arg
225			230			235			240						

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly
435					440					445					
Gly	Thr	Lys	Phe	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
450					455					460					
Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu
465					470					475					480
Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val
485					490					495					
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Pro
500					505					510					
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
515					520					525					
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
530					535					540					
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
545					550					555					560
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr
565					570					575					
Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
580					585					590					
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
595					600					605					
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
610					615					620					
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
625					630					635					640

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
645 650 655

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
660 665 670

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
675 680 685

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
690 695 700

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
705 710 715 720

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
725 730 735

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
740 745 750

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
755 760 765

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
770 775 780

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
785 790 795 800

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
805 810 815

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
820 825 830

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
835 840 845

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
850 855 860

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 110
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 110

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

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 111
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 111

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 112
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 113
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 113

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 114
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 115
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 115

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 116
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 116

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 117
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 117

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 118
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 119
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 119

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 120
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 121
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 122
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 123
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 124
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 125
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 125

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 126
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

<210> 127
<211> 249

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 127

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 128
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

- <210> 129
- <211> 249
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 129

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr 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 Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種單鏈抗體構築體，其包含：

結合於BCMA之第一域，

結合於人類及/或獼猴屬(*Macaca*) CD3 ϵ 鏈之胞外抗原決定基之第二域；及

包含兩種多肽單體之第三域，該兩種多肽單體各自包含鉸鏈、CH2域及CH3域，其中該兩種多肽單體經由肽連接子彼此融合，且其中該第三域按胺基至羧基順序包含：

鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

【第2項】

如請求項1之單鏈抗體構築體，其中該等多肽單體中之每一者具有與選自由SEQ ID NO: 17-24組成之群的序列具有至少90%一致性之胺基酸序列。

【第3項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其中該等多肽單體中之每一者具有選自由SEQ ID NO: 17-24組成之群的胺基酸序列。

【第4項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其中該CH2域包含域內半胱胺酸二硫橋鍵。

【第5項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其中

(i) 該第一域包含兩個抗體可變域，且該第二域包含兩個抗體可變

域；

(ii) 該第一域包含一個抗體可變域，且該第二域包含兩個抗體可變

域；

(iii) 該第一域包含兩個抗體可變域，且該第二域包含一個抗體可變

域；或

(iv) 該第一域包含一個抗體可變域，且該第二域包含一個抗體可變

域。

【第6項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其中該第一域及該第二域經由肽連接子與該第三域融合。

【第7項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其按胺基至羧基順序包含：

(a) 該第一域；

(b) 具有選自由SEQ ID NO: 1-3組成之群的胺基酸序列之肽連接子；

(c) 該第二域；

(d) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之肽連接子：SEQ ID NO: 1、2、3、9、10、11及12；

(e) 該第三域之該第一多肽單體；

(f) 具有選自由SEQ ID NO: 5、6、7及8組成之群的胺基酸序列之肽連接子；及

(g) 該第三域之該第二多肽單體。

【第8項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其按胺基至羧基順序包含：

(a) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之該第一域：SEQ ID NO: 53、59、71、77、89或95；

(b) 具有選自由SEQ ID NO: 1-3組成之群的胺基酸序列之肽連接子；

(c) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之該第二域：SEQ ID NO: 15及110-129；

(d) 具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列之肽連接子：SEQ ID NO: 1、2、3、9、10、11及12；

(e) 具有選自由SEQ ID NO: 17-24組成之群的胺基酸序列之該第三域之該第一多肽單體；

(f) 具有選自由SEQ ID NO: 5、6、7及8組成之群的胺基酸序列之肽連接子；及

(g) 具有選自由SEQ ID NO: 17-24組成之群的胺基酸序列之該第三域之該第二多肽單體。

【第9項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體，其具有選自由以下各者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 55、56、61、62、73、74、79、80、91、92、97及98。

【第10項】

一種聚核苷酸，其編碼如請求項1至9中任一項所定義之單鏈抗體構築體。

【第11項】

一種載體，其包含如請求項10所定義之聚核苷酸。

【第12項】

一種宿主細胞，其使用如請求項10所定義之聚核苷酸或使用如請求項11所定義之載體轉型或轉染。

【第13項】

一種製造如請求項1至9中任一項之單鏈抗體構築體的方法，該方法包含在容許如請求項1至9中任一項所定義之單鏈抗體構築體表現的條件下培養如請求項12所定義之宿主細胞，及自培養物回收所製造之單鏈抗體構築體。

【第14項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之單鏈抗體構築體或根據如請求項13之方法製造之單鏈抗體構築體。

【第15項】

如請求項14之醫藥組合物，其在約-20℃下穩定至少四週。

【第16項】

如請求項1或2之單鏈抗體構築體或根據如請求項13之方法製造之單鏈抗體構築體，其係用於預防、治療或改善選自與BCMA表現相關之B細胞病症、漿細胞病症或自體免疫疾病之疾病。

【第17項】

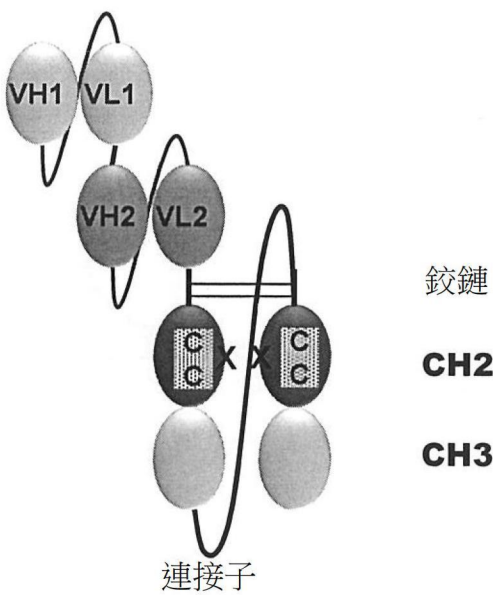
一種如請求項1至9中任一項之單鏈抗體構築體或根據如請求項13之方法製造之單鏈抗體構築體之用途，其係用於製備用於治療或改善與BCMA表現相關之B細胞病症、漿細胞病症或自體免疫疾病之藥劑。

【第18項】

一種套組，其包含如請求項1至9中任一項之單鏈抗體構築體或根據如請求項13之方法製造之單鏈抗體構築體；如請求項10所定義之聚核苷酸；如請求項11所定義之載體及/或如請求項12所定義之宿主細胞。

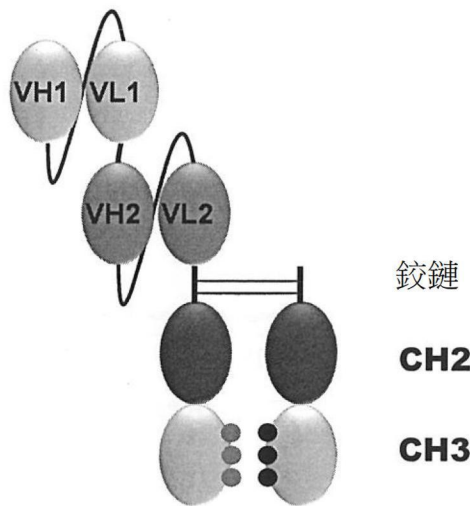
【發明圖式】

a)雙特異性單鏈Fc抗體構築體



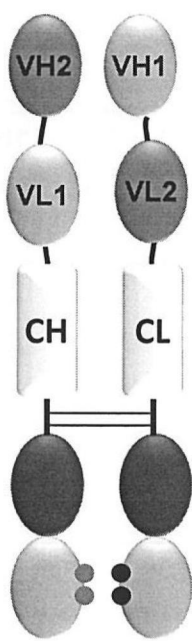
鏈內二硫鍵
X = 所移除之糖基化位點

b)雙特異性雜Fc抗體構築體



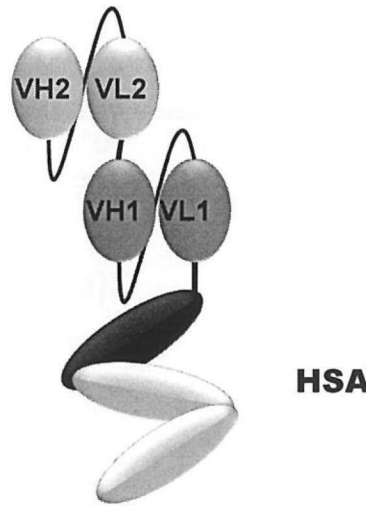
●● = 電荷配對位點

c)雙特異性X抗體構築體



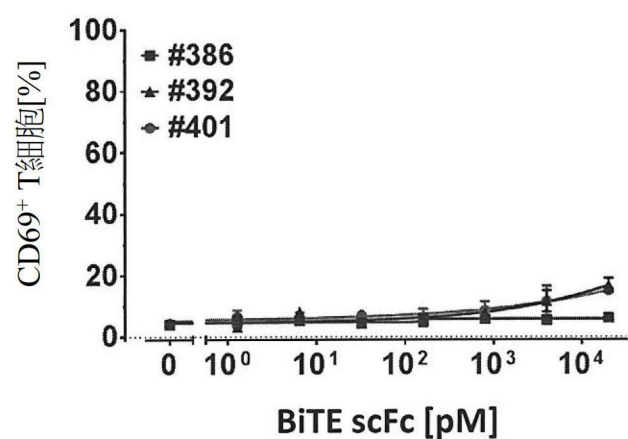
●● = 電荷配對位點

d)雙特異性人類白蛋白融合構築體

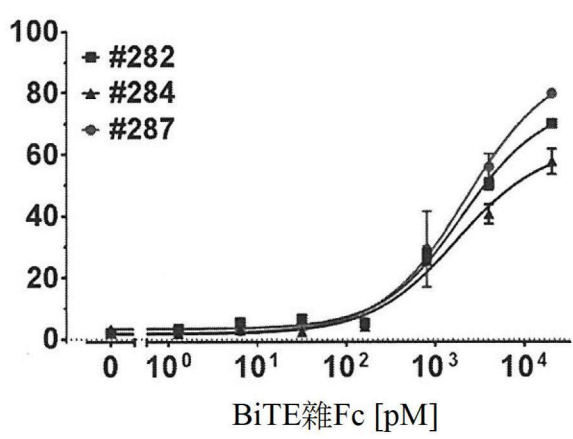


【圖1】

2(a)

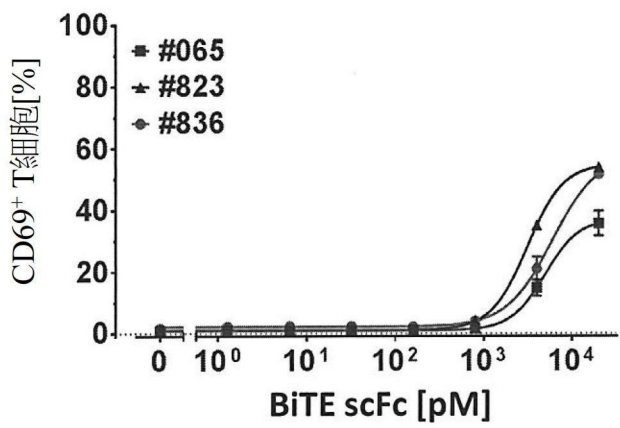


2(b)

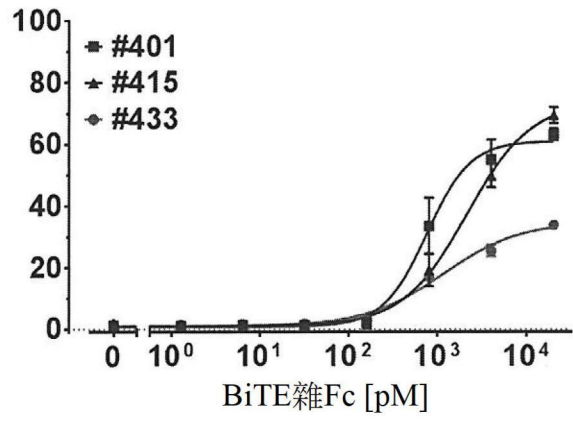


【圖2】

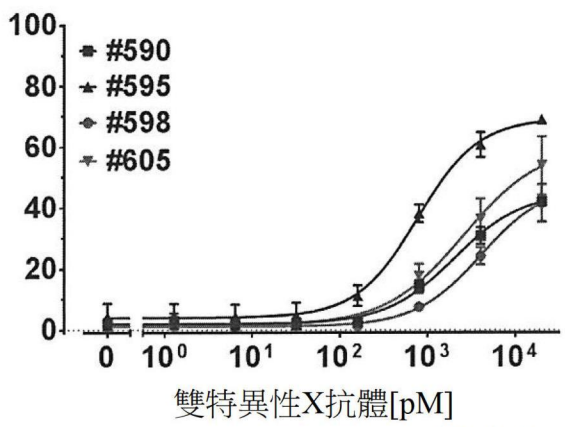
3(a)



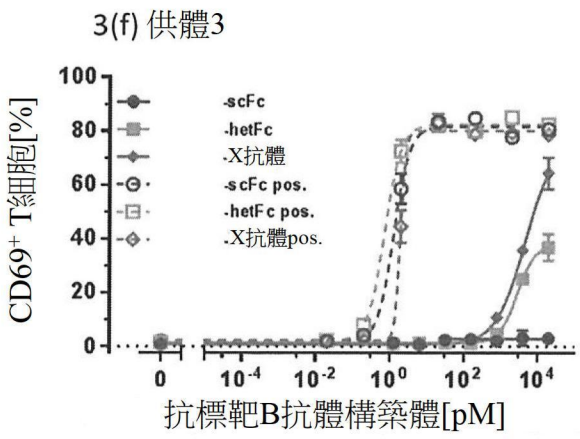
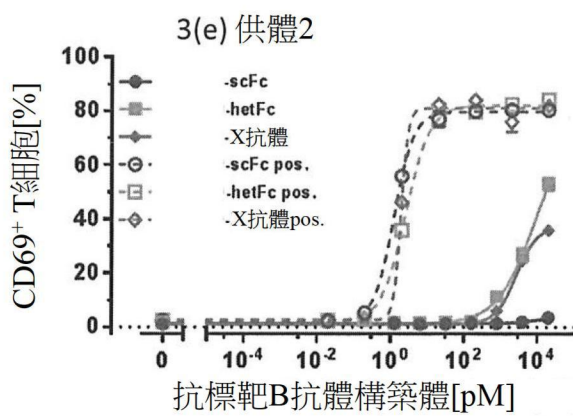
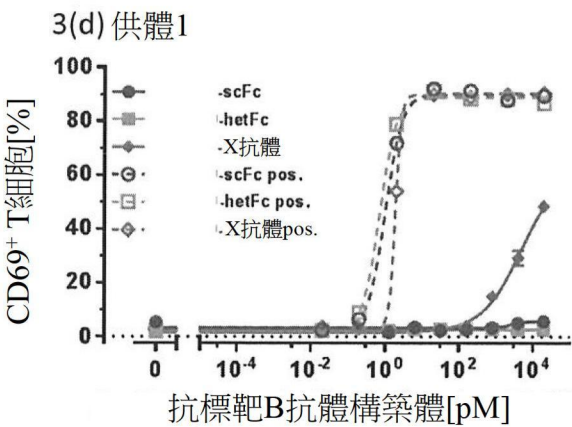
3(b)



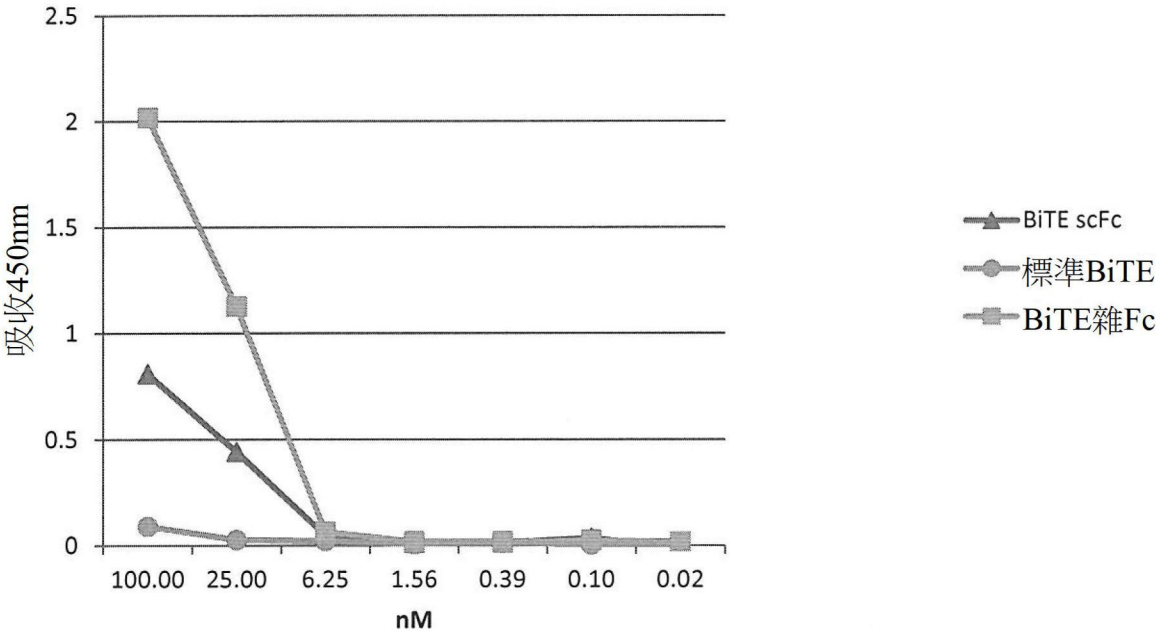
3(c)



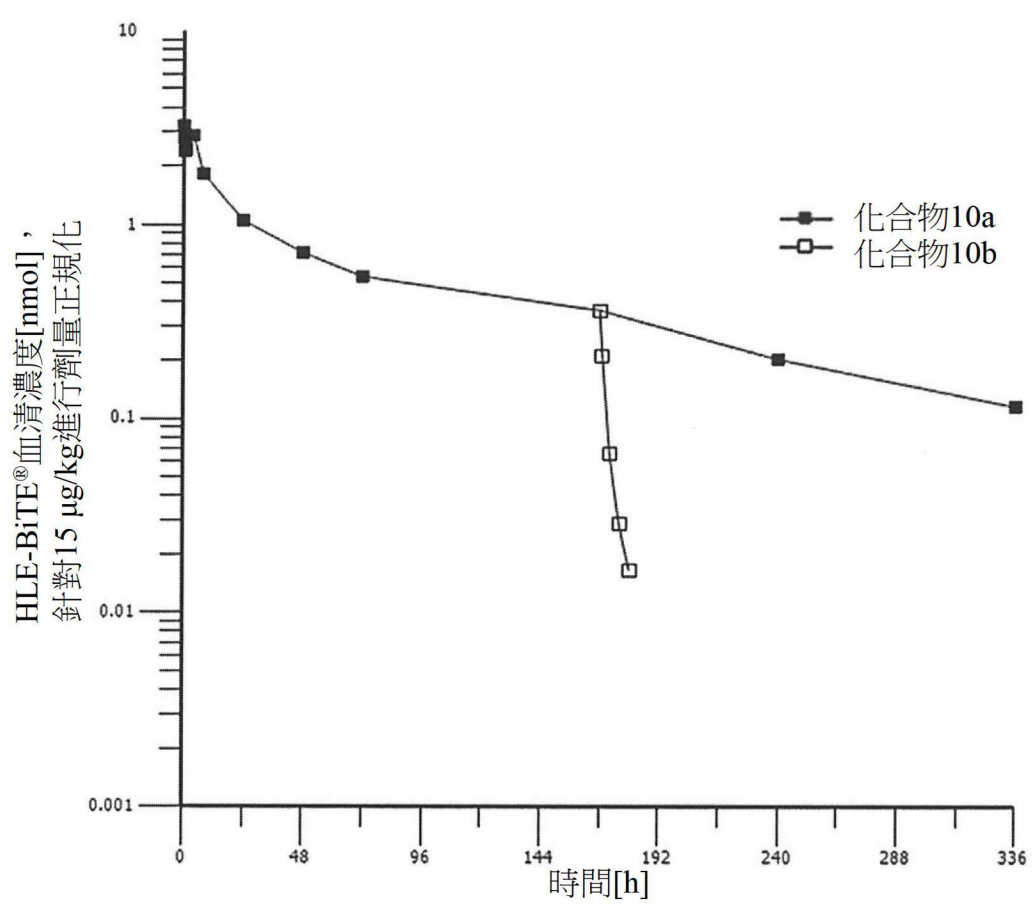
【圖3】



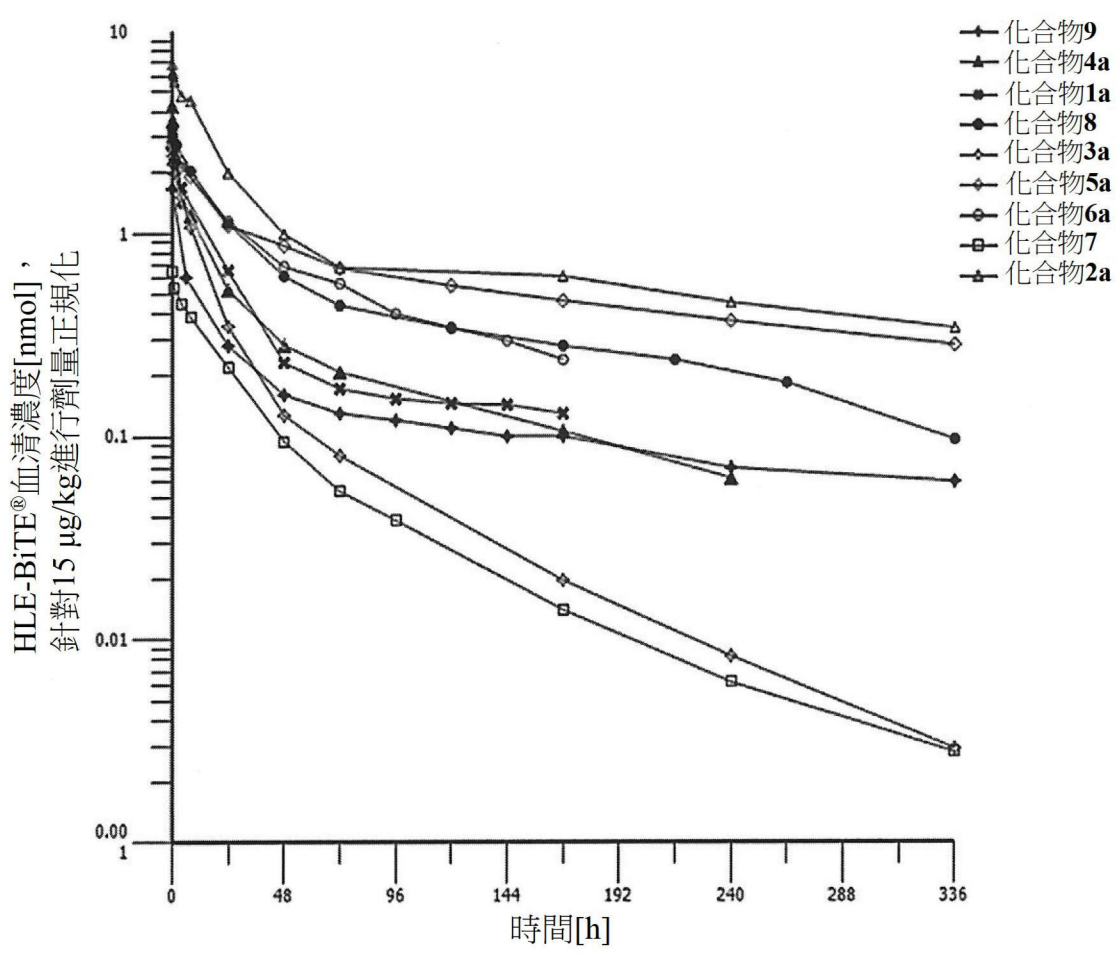
【圖3】(續)



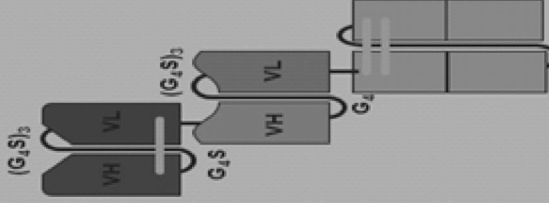
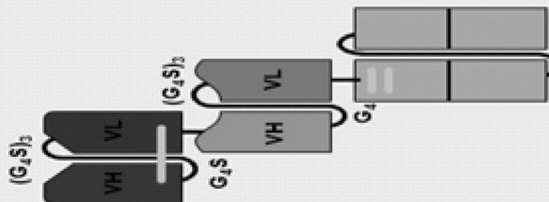
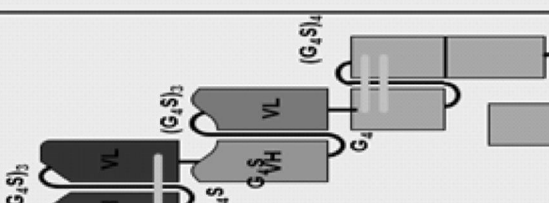
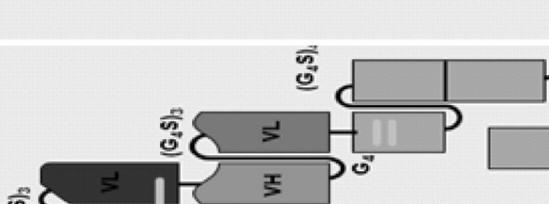
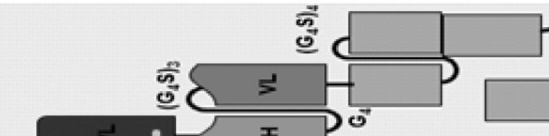
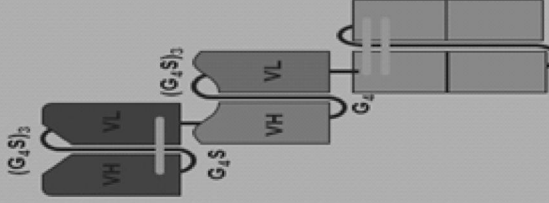
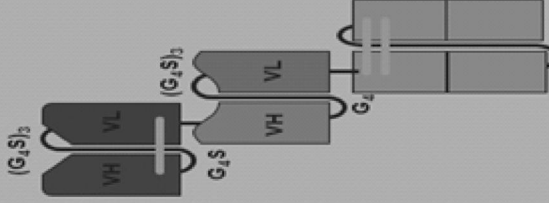
【圖4】



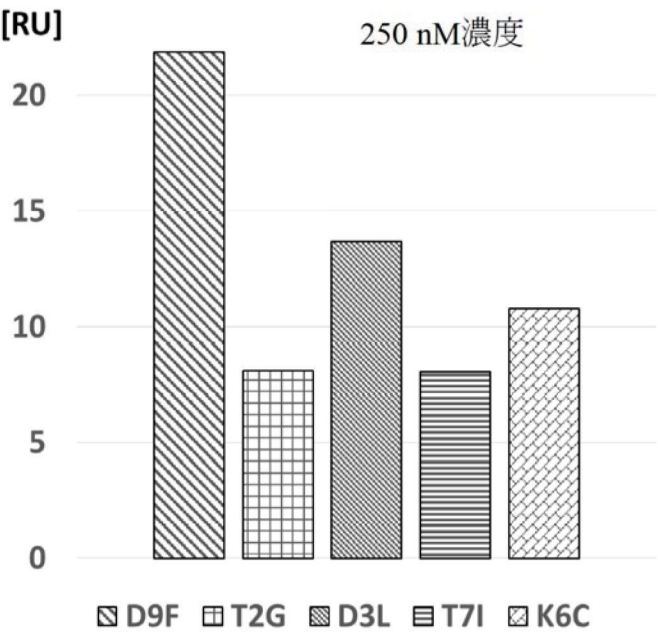
【圖5】



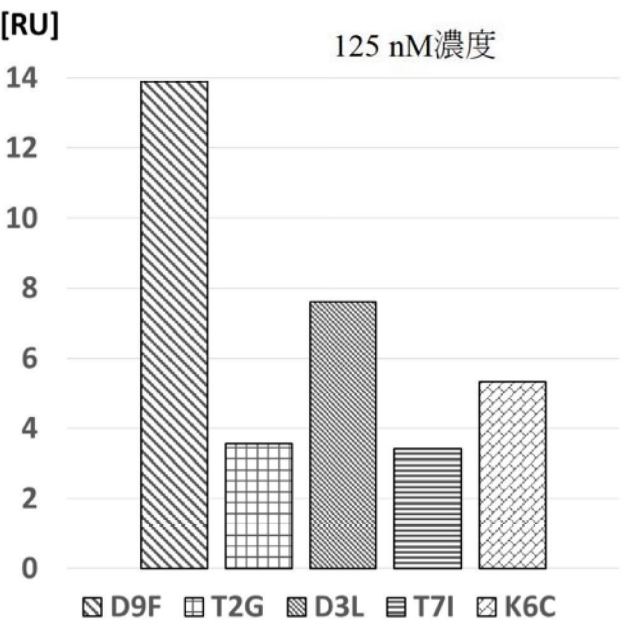
【圖6】

構 築 體	A	B	C	D	F
識 別 符	D9F	T2G	D3L	T7I	K6C
EGFR ^{WT} IL1CC					
I2C					
scFc					

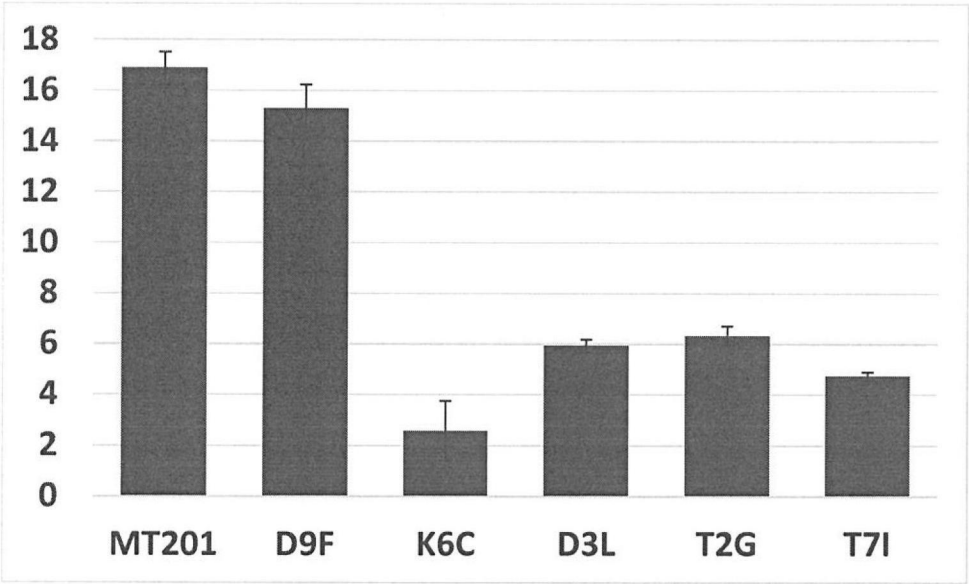
【圖 7】



【圖8A】



【圖8B】



【圖9】