I787796

(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 I787796 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：110115271 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***C07K16/30 (2006.01)***
A61K39/395 (2006.01) ***A61K47/68 (2017.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/05/04 美國 62/156,838
2015/11/19 美國 62/257,321
2015/11/19 美國 62/257,484
2016/01/12 美國 62/277,775
2016/03/18 美國 62/310,553
2016/03/30 美國 62/315,276

(71)申請人：美商ＣＹＴＯＭＸ生物製藥公司 (美國) CYTOMX THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：賽克特　傑森 SAGERT, JASON GARY (US)；提普頓　金柏利 TIPTON, KIMBERLY ANN (US)；泰瑞特　喬納森 TERRETT, JONATHAN ALEXANDER (GB)；辛　薛達 SINGH, SHWETA (GB)；威爾　安妮 WEAVER, ANNIE YANG (US)；迪斯諾爾　露西 DESNOYERS, LUC ROLAND (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 201333040A1

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：37 共 972 頁

(54)名稱

抗ＣＤ７１抗體類、可活化之抗ＣＤ７１抗體類及使用彼等之方法

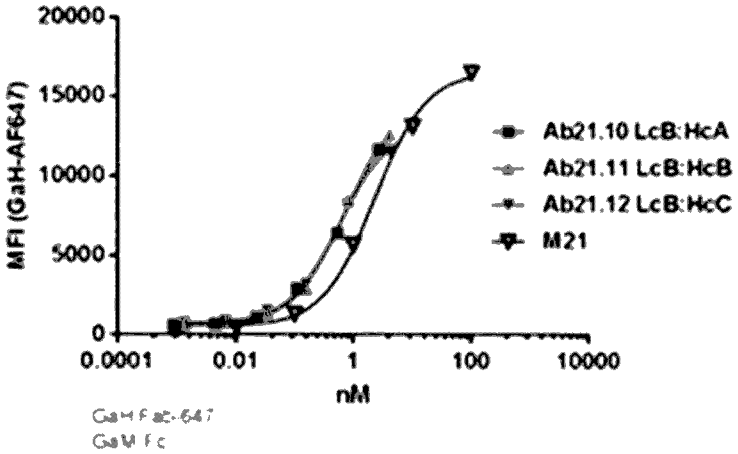
(57)摘要

本發明大抵關於結合 CD71 之抗體、專一性結合 CD71 之可活化之抗體及製造及使用該等抗 CD71 抗體及抗 CD71 可活化之抗體於各種治療、診斷及預防適應症之方法。

The invention relates generally to antibodies that bind CD71, activatable antibodies that specifically bind to CD71 and methods of making and using these anti-CD71 antibodies and anti-CD71 activatable antibodies in a variety of therapeutic, diagnostic and prophylactic indications.

指定代表圖：

圖 1


20000
15000
10000
5000
0
MFI (GaH-AF647)
0.0001
0.01
1
100
10000
nM
Ab21.10 LcB:HcA
Ab21.11 LcB:HcB
Ab21.12 LcB:HcC
M21

I787796

公告本

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

抗 CD71 抗體類、可活化之抗 CD71 抗體類及使用彼等之方法

ANTI-CD71 ANTIBODIES, ACTIVATABLE ANTI-CD71 ANTIBODIES, AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明大抵關於結合 CD71 之抗體、專一性結合 CD71 之可活化之抗體及製造及使用該等抗 CD71 抗體及抗 CD71 可活化之抗體於各種治療、診斷及預防適應症之方法。

【英文】

The invention relates generally to antibodies that bind CD71, activatable antibodies that specifically bind to CD71 and methods of making and using these anti-CD71 antibodies and anti-CD71 activatable antibodies in a variety of therapeutic, diagnostic and prophylactic indications.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

抗 CD71 抗體類、可活化之抗 CD71 抗體類及使用彼等之方法

ANTI-CD71 ANTIBODIES, ACTIVATABLE ANTI-CD71 ANTIBODIES, AND METHODS OF USE THEREOF

相關申請

[0001] 本申請案主張下列美國臨時申請案之權益：案號 62/156,838，其於 2015 年 5 月 4 日申請；案號 62/257,321，其於 2015 年 11 月 19 日申請；案號 62/257,484，其於 2015 年 11 月 19 日申請；案號 62/277,775，其於 2016 年 1 月 12 日申請；案號 62/310,553，其於 2016 年 3 月 18 日申請；及案號 62/315,276，其於 2016 年 3 月 30 日申請，彼等之內容係以引用方式全部併入本文。

【技術領域】

[0002] 本發明大抵關於與 CD71 結合之抗體、專一地結合 CD71 之可活化之抗體及製造和使用該等抗 CD71 抗體及抗 CD71 可活化之抗體在各種治療、診斷及預防適應症之方法。

【先前技術】

[0003] 以抗體為基礎之療法已被證實對於數種疾病為有效的治療，但在一些案例中，由於廣泛的標的表現性之毒性亦限制其治療有效性。此外，以抗體為基礎之療法已經展現出其他限制，例如投予後從循環中快速清除。

[0004] 在小分子療法的領域中，已發展出可提供活性化學實體的前藥之策略。彼等前藥係以相對無活性(或顯著較低活性)的形式投予。一旦投予，此前藥在活體內被代謝成活性化合物。該前藥策略可提供藥物對於其預定標的增加的選擇性和不良反應的降低。

[0005] 因此，在以抗體為基礎之療法領域中對於模仿小分子前藥的理想特性之抗體有持續性的需求。

【發明內容】

[0006] 本發明提供專一性結合 CD71 之抗體或彼之抗原結合片段，其中 CD71 亦稱為轉鐵蛋白受體蛋白(TfR1)。

[0007] 在一些實施態樣中，此抗體包含專一性結合 CD71 之抗體或彼之抗原結合片段。在一些實施態樣中，專一性結合 CD71 之抗體或彼之抗原結合片段係單株抗體、結構域抗體、單鏈、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體或單域輕鏈抗體。在一些實施態樣中，結合 CD71 之此抗體或其抗原結合片段係小鼠、其他齧齒目、嵌合體、人化或全人單株抗體。

[0008] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO:1 及 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列。

[0009] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0010] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列，及選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列或其抗原結合片段。

[0011] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列和由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0012] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的重鏈變異區胺基酸序列。

[0013] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0014] 在一些實施態樣中，該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的重鏈變異區胺基酸序列，以及選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0015] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的重鏈變異區胺基酸序列以及由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0016] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1，於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決定區域 2 (VH CDR2，於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3，於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之組合，其中至少一互補性決定區域(CDR)序列係選自由下列所組成之群組：包含胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)之 VH CDR1 序列、包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)之 VH CDR2 序列、包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)之 VH CDR3 序列、包含胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)之 VL CDR1 序列、包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)之 VL CDR2 序列、包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之 VL CDR3 序列。

[0017] 在一些實施態樣中，抗體和其抗原結合片段係包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中至少一 CDR 序列係選自由下列所組成之群組：VH CDR1 序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含胺基酸序列

GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9) 之 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10) 之 VH CDR2 序列、VH CDR3 序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)之 VH CDR3 序列、VL CDR1 序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)之 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14) 之 VL CDR2 序列、VL CDR3 序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15) 之 VL CDR3 序列。

[0018] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中 VH CDR1 序列包含胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)； VH CDR3 序列包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列包含胺基

酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)； VL CDR2 序列包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；以及 VL CDR3 序列包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。

[0019] 在一些實施態樣中，抗體和其抗原結合片段係包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中 VH CDR1 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9) 相同之序列、VH CDR2 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10) 相同之序列、VH CDR3 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)相同之序列、VL CDR1 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的包含 ASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)相同之序列、VL CDR2 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14) 相同之序列、VL CDR3 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ

ID NO: 15) 相同之序列。

[0020] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係由核苷酸編碼含有重鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 1 和 3-5 之群組之核苷酸序列所編碼組成。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係由核苷酸編碼含有重鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 3-5 之群組之核苷酸序列所編碼組成。

[0021] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係由核苷酸編碼含有輕鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 2 和 6-8 之群組之核苷酸序列所編碼組成。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係由核苷酸編碼含有輕鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 6-8 之群組之核苷酸序列所編碼組成。

[0022] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係由核苷酸編碼含有重鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 1 和 3-5 之群組，及核苷酸編碼含有輕鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 2 和 6-8 之群組之核苷酸序列所編碼組成。

[0023] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係由核苷酸編碼含有重鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 3-5 之群組，及核苷酸編碼含有輕鏈胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 6-8 之群組之核苷酸序列所編碼組成。

[0024] 在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係由包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO:1 和 3-5 群組之重鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列所編碼而成。在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係由包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO: 3-5 群組之重鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列所編碼而成。

[0025] 在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係由包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO: 2 和 6-8 群組之輕鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列所編碼而成。在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係由包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO: 6-8 組之輕鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列所編碼而成。

[0026] 在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係由包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO:1 和 3-5 群組之重鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列、以及包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO:2 和 6-8 群組之輕鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列所編碼而成。

[0027] 在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係由包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO:3-5 群組之重鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列、以及包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有選自 SEQ ID NO:6-8 群組之輕鏈胺基酸序列的核苷酸編碼相同之核苷酸序列所編碼而成

[0028] 本發明亦提供一種藉由在會導致抗體或可活化之抗體表現的條件下培養細胞以產生抗體的方法，其中細胞包含本發明中的核苷酸分子或本發明中之載體。

[0029] 在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係併入多專一性抗體或其抗原結和片段，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂會專一性與 CD71 結合。在一些實施態樣中，抗體及其抗原結合片段係併入雙專一性抗體或其抗原結和片段，其中至少一雙專一性抗體或其抗原結和片段的臂會專一性與 CD71 結合。

[0030] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列。

[0031] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0032] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列，以及選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0033] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列，以及選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0034] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的胺基酸序列相同的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片

段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的胺基酸序列相同的重鏈變異區胺基酸序列。

[0035] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的胺基酸序列相同的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的胺基酸序列相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0036] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的胺基酸序列相同的重鏈變異區胺基酸序列，以及至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的胺基酸序列相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0037] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的胺基酸序列相同的重鏈變異區胺基酸序列，以及至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的胺基酸序列相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0038] 在一些實施態樣中，至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段包含變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1, 於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決定區域 2 (VH CDR2, 於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3, 於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之組合，其中至少一互補性決定區域(CDR)序列係選自由下列所組成之群組：包含胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)之 VH CDR1 序列、包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)之 VH CDR2 序列、包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11) 之 VH CDR3 序列、包含胺基酸序列

SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)之 VL CDR1 序列、包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)之 VL CDR2 序列、包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之 VL CDR3 序列。

[0039] 在一些實施態樣中，至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中至少一互補性決定區域(CDR)序列係選自由下列所組成之群組：包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)的 VH CDR1 序列相同的 VH CDR1 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)的 VH CDR2 序列相同的 VH CDR2 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)的 VH CDR3 序列相同的 VH CDR3 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)的 VL CDR1 序列相同的 VL CDR1 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID

NO: 14)的 VL CDR2 序列相同的 VL CDR2 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和含有胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)的 VL CDR3 序列相同的 VL CDR3 序列。

[0040] 在一些實施態樣中，至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中 VH CDR1 包含胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)、VH CDR2 包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)、VH CDR3 包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)、VL CDR1 包含胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)、VL CDR2 包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)、VL CDR3 包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。

[0041] 在一些實施態樣中，至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中 VH CDR1 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)相同的序列、VH CDR2 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)相同的序列、VH CDR3序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)相同的序列、VL CDR1 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)相同的序列、VL CDR2序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)相同的序列、VL CDR3 序列包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)相同的序列、

[0042] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有或從表 12 中衍生而來的重鏈胺基酸序列或重鏈變異區胺基酸序列之重鏈或重鏈變異區。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有或從表 12 中衍生而來的輕鏈胺基酸序列或輕鏈變異區胺基酸序列之輕鏈或輕鏈變異區。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有或從表 12 中衍生而來

的重鏈胺基酸序列或重鏈變異區胺基酸序列之重鏈或重鏈變異區以及含有或從表 12 中衍生而來的輕鏈胺基酸序列或輕鏈變異區胺基酸序列之輕鏈或輕鏈變異區。

[0043] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由表 12 中胺基酸序列所組成之群組相同的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由表 12 中胺基酸序列所組成之群組相同的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由表 12 中胺基酸序列所組成之群組相同的重鏈變異區胺基酸序列和至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和選自由表 12 中胺基酸序列所組成之群組相同的重鏈變異區胺基酸序列。

[0044] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含至少變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1，於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決

定區域 2 (VH CDR2，於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3，於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之組合，其中至少一 CDR 序列係選自由下列所組成之群組：如表 13 所示之 VH CDR1 序列、如表 13 所示之 VH CDR2 序列、如表 13 所示之 VH CDR3 序列、如表 13 所示之 VL CDR1 序列、如表 13 所示之 VL CDR2 序列、如表 13 所示之 VL CDR3 序列。

[0045] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中至少一互補性決定區域(CDR)序列係選自由下列所組成之群組：包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VH CDR1 序列相同的 VH CDR1 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VH CDR2 序列相同的 VH CDR2 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VH CDR3 序列相同的 VH CDR3 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VL CDR1 序列相同的 VL CDR1 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VL CDR2 序列相同的 VL CDR2 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VL CDR3 序列相同的 VL CDR3 序列。

[0046] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中組合係為六種如表 13 中單一橫列所示 CDR 序列 (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3) 之組合。

[0047] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合的輕鏈變異區，其中組合係為三種如表 13 中單一橫列所示輕鏈 CDR 序列 (VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3) 之組合。

[0048] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列之組合的重鏈變異區，其中組合係為三種如表 13 中單一橫列所示重鏈 CDR 序列 (VH CDR1、VH

CDR2、VH CDR3) 之組合。

[0049] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中組合內單一 CDR 序列係包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和相對應表 13 單一橫列所示六種 CDR 序列之組合(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3)的 CDR 序列相同的序列。

[0050] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列之組合的重鏈變異區，其中組合內單一 CDR 序列係包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和相對應表 13 單一橫列所示三種重鏈 CDR (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)序列之組合相同的序列。

[0051] 在一些實施態樣中，其中至少一多專一性抗體或其抗原結和片段的臂，例如雙專一性抗體或其抗原結和片段，包含含有 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合的重鏈變異區，其中組合內單一 CDR 序列係包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和相對應表 13 單一橫列所

示三種輕鏈 CDR (VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)序列之組合相同的序列。

[0052] 本發明中合適的抗 CD71 抗體亦包含結合至相同抗原決定位之人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 之抗體或其抗原結合片段且抗 CD71 抗體包含選自由 SEQ NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列以及選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0053] 本發明中合適的抗 CD71 抗體亦包含結合至相同抗原決定位之人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 之抗體或其抗原結合片段且抗 CD71 抗體包含含有胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)的 VH CDR1 序列、含有胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)的 VH CDR2 序列、含有胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)的 VH CDR3 序列、含有胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12)或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)的 VL CDR1 序列、含有胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)的 VL CDR2 序列、含有胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)的 VL CDR3 序列。

[0054] 本發明中合適的抗 CD71 抗體亦包含交叉競爭結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 與包含選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列和選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之抗 CD71 抗體的結合。

[0055] 本發明中合適的抗 CD71 抗體亦包含交叉競爭結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 與包含含有 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)胺基酸序列的 VH CDR1 序列、含有 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)胺基酸序列的 VH CDR2 序列、含有 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)胺基酸序列的 VH CDR3 序列、含有 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)胺基酸序列的 VL CDR2 序列、含有 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)胺基酸序列的 VL CDR3 序列之抗 CD71 抗體的結合。

[0056] 在一些實施態樣中，本發明之抗 CD71 抗體包含專一性和哺乳類 CD71 結合之單離抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)、VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)、VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)、VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)、VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)以及 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含選自由胺基酸序列 SEQ NO: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區以及選自由胺基酸序列 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區。

[0057] 在一些實施態樣中，單離抗體和其抗原結和

片段會結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 之抗原決定位與包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)、VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)、VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)、VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)、VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)以及 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之單離抗體相同。在一些實施態樣中，單離抗體和其抗原結和片段會結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 之抗原決定位與包含含有選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組之胺基酸序列的重鏈變異區以及選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組之胺基酸序列的輕鏈變異區的單離抗體相同。在一些實施態樣中，其抗原結合片段係選自由下列所組成之群組：Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體和單域輕鏈抗體。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係專一性結合至人類 CD71。

[0058] 在一些實施態樣中，單離抗體或其抗原結合片段會與包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)、VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)、VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)、VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) or CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)、VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)以及 L CDR3 序列

QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之單離抗體交叉競爭。在一些實施態樣中，單離抗體或其抗原結合片段會與包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組之胺基酸序列的重鏈變異區和選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組之胺基酸序列的輕鏈變異區交叉競爭。

[0059] 在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段係與一劑共軛。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段會與含有 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)、VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)、VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)、VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)、VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14) 和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之單離抗體交叉競爭。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段會與含有包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組胺基酸序列的重鏈變異區和含有選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組胺基酸序列的輕鏈變異區的單離抗體交叉競爭。在一些實施態樣中，劑係為毒素或彼等片段。在一些實施態樣中，劑係為微膠囊抑制劑。在一些實施態樣中，劑係為核苷酸破壞劑。在一些實施態樣中，劑係選自由下列所組成之群組：尾海兔素(dolastatin)或其衍生物、耳抑素(單甲醇)或其衍生物、類美登素(類美登素)或其衍生物、倍癌黴素(duocarmycin)或其衍生物、卡奇黴素(calicheamicin)或其

衍生物以及吡咯并苯并二吖呼及其衍生物。在一些實施態樣中，劑係為耳抑素 E 或其衍生物。在一些實施態樣中，劑係為單甲基耳抑素 E(MMAE)、單甲基耳抑素 E(MMAE)或其衍生物。在一些實施態樣中，劑係為單甲基耳抑素 D(MMAD)。在一些實施態樣中，劑係為選自由 DM1 和 DM4 所組成之群組的類美登素。在一些實施態樣中，劑係為 DM4。在一些實施態樣中，劑係倍癌黴素。在一些實施態樣中，劑係透過連接子與 AB 結合。在一些實施態樣中，在劑共軛至 AB 的連接子中包含 SPCB 部分、vc 部分或 PEG2-vc 部分。在一些實施態樣中，共軛至 AB 的連接子和毒素包含 SPDB-DM4 部分、vc-MMAD 部分、vc-MMAE 部分、vc-倍癌黴素或 PEG2-vc-MMAD 部分。在一些實施態樣中，連接子係為可切割連接子。在一些實施態樣中，連接子係為不可切割連接子。在一些實施態樣中，劑係為可偵測部分。在一些實施態樣中，可偵測部分係為診斷劑。

[0060] In some embodiments, the conjugated antibody comprises a conjugated antibody comprising: (a) an antibody or an antigen binding fragment thereof (AB) that specifically binds to mammalian CD71, wherein the AB comprises: (i) the VH CDR1 sequence GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9); the VH CDR2 sequence AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10); the VH CDR3 sequence ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11); the VL CDR1 sequence SASSSVYYMY

(SEQ ID NO: 12) or CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13); the VL CDR2 sequence STSNLAS (SEQ ID NO: 14); and the VL CDR3 sequence QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15), or 在一些實施態樣中，共軛的抗體包含含有下列之共軛的抗體：(a)抗體或彼等專一性結合至哺乳類 CD71 之抗原結合片段(AB)，其中 AB 包含(i)VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)，或 (b)共軛至 AB 的劑，其中劑係選自由下列所組成之群組：耳抑素 E(單甲醇)、單甲基耳抑素 F(MMAF)、單甲基耳抑素 E(MMAE)、單甲基耳抑素 D(MMAD)、類美登素(類美登素) DM4、類美登素(類美登素)DM1、吡咯并苯并二吖呼、吡咯并苯并二吖呼二聚物和倍癌黴素。

[0061] 本發明亦提供包含抗體或其專一性結合至共軛至掩蔽部分(MM)之 CD71 的抗原結合片段，彼等 MM 之共軛減少抗體或其抗原結合片段結合至 CD71 的能力。在一些實施態樣中，MM 係透過包含蛋白酶受質之序列，例如在患病組織和/或在個體治療位置與 CD71 共定位的蛋白酶。本文所提供之可活化抗 CD71 抗體，亦和本文中所提及抗 CD71 可活化之抗體或 CD71 可活化之抗體係為可

相互交換的，在循環系統中為穩定的，在治療和/診斷意欲位置被活化，但正常位置如健康組織或其他非治療和/或診斷目標的組織不會，且當被活化時會具有結合至至少可和相對應未修飾抗體比較之 CD71，於本文中亦被稱為母體抗體。

[0062] 本發明亦提供治療、預防和/或延遲其開始或進程，或減緩和畸變的表現相關的症狀和/或在個體中利用結合至 CD71 之可活化之抗體的 CD71 活性，特別是結合和中和或其他方式抑制至少一 CD71 生物性活性和/或 CD71-調解訊息傳遞。

[0063] 本發明亦提供治療、預防和/或延遲其開始或進程，或減緩和存在、生長、增殖、轉移相關之症狀和/或在個體中透過結合至 CD71 之可活化之抗體表現 CD71 或畸變的表現 CD71 細胞的活性，特別是結合、中和、殺死或其他方式抑制至少一表現或畸變的表現 CD71 細胞的生物性活性之可活化之抗體。

[0064] 本發明亦提供治療、預防和/或延遲其開始或進程，或減緩和存在、生長、增殖、轉移相關之症狀和/或在個體中透過結合至 CD71 之可活化之抗體表現 CD71 細胞的活性，特別是結合、中和、殺死或其他方式抑制至少一表現 CD71 細胞的生物性活性之可活化之抗體。

[0065] 本發明亦提供治療、預防和/或延遲其開始或進程，或減緩和存在、生長、增殖、轉移相關之症狀和/或在個體中透過結合至 CD71 之可活化之抗體畸變的表現

CD71 細胞的活性，特別是結合、中和、殺死或其他方式抑制至少一畸變的表現 CD71 細胞的生物性活性之可活化之抗體。

[0066] 在可活化狀態的可活化之抗體會結合 CD71 且包含(i)抗體或專一性結合至 CD71 之彼等抗原結合片段(AB)；(ii)掩蔽部分(MM)，當可活化之抗體係在未經切割狀態，抑制 AB 和 CD71 的結合；以及(c)共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作為蛋白酶受質的多肽。

[0067] 在一些實施態樣中，在未經切割狀態的可活化之抗體具有從 N 端到 C 端的結構排列如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM。

[0068] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含在 MM 和 CM 之間的連接胜肽。

[0069] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含在 AB 和 CM 之間的連接胜肽。

[0070] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含其中可活化之抗體包含第一連接胜肽 (LP1)和第二連接胜肽(LP2)，且其中處於未經切割狀態的可活化之抗體包含從 N 端到 C 端之結構排列如下：MM-LP1-CM-LP2-AB 或 AB-LP2-CM-LP1-MM。

[0071] 在一些實施態樣中，至少一 LP1 或 LP2 包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：$(GS)_n$、$(GGS)_n$，$(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO: 339) 和 $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 340)，其中 n 為至少為一的整數。

[0072] 在一些實施態樣中，至少一 LP1 或 LP2 包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：GGSG (SEQ ID NO: 341)、GGSGG (SEQ ID NO: 342)、GSGSG (SEQ ID NO: 343)、GSGGG (SEQ ID NO: 344)、GGGSG (SEQ ID NO: 345)和 GSSSG (SEQ ID NO: 346)。

[0073] 在一些實施態樣中，LP1 包含胺基酸序列 GSSGGSGGSGGSG (SEQ ID NO: 347)、GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO: 348)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 349)、GSSGGSGGSGGSGGGS (SEQ ID NO: 350)、GSSGGSGGSG

[0074] 在一些實施態樣中，LP2 包含胺基酸序列 GSS、GGS、GGGS (SEQ ID NO: 353)、GSSGT (SEQ ID NO: 354) 或 GSSG (SEQ ID NO: 355)。

[0075] 在一些實施態樣中，AB 對哺乳類 CD71 之結合具有約 100nM 或少於的解離常數。在一些實施態樣中，AB 對 CD71 之結合具有約 5mM 或少於的解離常數。在一些實施態樣中，AB 對 CD71 之結合具有約 1mM 或少於的解離常數。在一些實施態樣中，AB 對 CD71 之結合具有約 0.5mM 或少於的解離常數。在一些實施態樣中，AB 對 CD71 之結合具有 0.01 nM 至 100 nM、0.01 nM 至 10 nM、0.01 nM 至 5 nM、0.01 nM 至 1 nM、0.01 至 0.5 nM、0.01 nm 至 0.1 nM、0.01 nm 至 0.05 nM、0.05 nM 至 100 nM、0.05 nM 至 10 nM、0.05 nM 至 5 nM、0.05 nM 至 1 nM、0.05 至 0.5 nM、0.05 nm 至 0.1 nM、0.1 nM 至 100 nM、0.1 nM 至 10 nM、0.1 nM 至 5 nM、0.1 nM 至 1

nM、0.1 至 0.5 nM、0.5 nM 至 100 nM、0.5 nM 至 10 nM、0.5 nM 至 5 nM、0.5 nM 至 1 nM、1 nM 至 100 nM、1 nM 至 10 nM、1 nM 至 5 nM、5 nM 至 100 nM、5 nM 至 10 nM 或 10 nM 至 100 nM 的解離常數。

[0076] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含抗體或彼等專一性結合至 CD71 的抗原結合片段(AB)。在一些實施態樣中，抗體或其結合至 CD71 的抗原結合片段係為單株抗體、區域抗體、單鏈、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體或單域輕鏈抗體。在一些實施態樣中，該抗體或彼等結合至 CD71 的抗原結合片段係為小鼠、其他齧齒目、嵌合體、人化或全人單株抗體。

[0077] 在一些實施態樣中，在未經切割狀態的可活化之抗體專一性結合至哺乳類 CD71，以解離常數少於或等於 1nM、少於或等於 5nM、少於或等於 10nM、少於或等於 15nM、少於或等於 20nM、少於或等於 25nM、少於或等於 50nM、少於或等於 100nM、少於或等於 150nM、少於或等於 250nM、少於或等於 500nM、少於或等於 750nM、少於或等於 1000nM 和/或少於或等於 2000nM。

[0078] 在一些實施態樣中，在未經切割狀態專一性結合至哺乳類 CD71 的可活化之抗體以解離常數從範圍 1 nM 至 2000 nM、1 nM 至 1000 nM、1 nM 至 750 nM、1 nM 至 500 nM、1 nM 至 250 nM、1 nM 至 150 nM、1 nM 至 100 nM、1 nM 至 50 nM、1 nM 至 25 nM、1 nM 至 15

nM、1 nM 至 10 nM、1 nM 至 5 nM、5 nM 至 2000 nM、5 nM 至 1000 nM、5 nM 至 750 nM、5 nM 至 500 nM、5 nM 至 250 nM、5 nM 至 150 nM、5 nM 至 100 nM、5 nM 至 50 nM、5 nM 至 25 nM、5 nM 至 15 nM、5 nM 至 10 nM、10 nM 至 2000 nM、10 nM 至 1000 nM、10 nM 至 750 nM、10 nM 至 500 nM、10 nM 至 250 nM、10 nM 至 150 nM、10 nM 至 100 nM、10 nM 至 50 nM、10 nM 至 25 nM、10 nM 至 15 nM、15 nM 至 2000 nM、15 nM 至 1000 nM、15 nM 至 750 nM、15 nM 至 500 nM、15 nM 至 250 nM、15 nM 至 150 nM、15 nM 至 100 nM、15 nM 至 50 nM、15 nM 至 25 nM、25 nM 至 2000 nM、25 nM 至 1000 nM、25 nM 至 750 nM、25 nM 至 500 nM、25 nM 至 250 nM、25 nM 至 150 nM、25 nM 至 100 nM、25 nM 至 50 nM、50 nM 至 2000 nM、50 nM 至 1000 nM、50 nM 至 750 nM、50 nM 至 500 nM、50 nM 至 250 nM、50 nM 至 150 nM、50 nM 至 100 nM、100 nM 至 2000 nM、100 nM 至 1000 nM、100 nM 至 750 nM、100 nM 至 500 nM、100 nM 至 250 nM、100 nM 至 150 nM、150 nM 至 2000 nM、150 nM 至 1000 nM、150 nM 至 750 nM、150 nM 至 500 nM、150 nM 至 250 nM、250 nM 至 2000 nM、250 nM 至 1000 nM、250 nM 至 750 nM、250 nM 至 500 nM、500 nM 至 2000 nM、500 nM 至 1000 nM、500 nM 至 750 nM、500 nM 至 500 nM、500 nM 至 250 nM、500 nM 至 150 nM、500 nM 至 100 nM、500 nM 至 50 nM、750 nM 至

2000 nM、750 nM 至 1000 nM 或 1000 nM 至 2000 nM.

[0079] 在一些實施態樣中，在活化狀態下的可活化之抗體專一性結合至哺乳類 CD71 以解離常數少於或等於 0.01 nM、0.05 nM、0.1 nM、0.5 nM、1 nM、5 nM 或 10 nM。

[0080] 在一些實施態樣中，在活化狀態下的可活化之抗體專一性結合至哺乳類 CD71 以解離常數在範圍 0.01 nM 至 100 nM、0.01 nM 至 10 nM、0.01 nM 至 5 nM、0.01 nM 至 1 nM、0.01 至 0.5 nM、0.01 nm 至 0.1 nM、0.01 nm 至 0.05 nM、0.05 nM 至 100 nM、0.05 nM 至 10 nM、0.05 nM 至 5 nM、0.05 nM 至 1 nM、0.05 至 0.5 nM、0.05 nm 至 0.1 nM、0.1 nM 至 100 nM、0.1 nM 至 10 nM、0.1 nM 至 5 nM、0.1 nM 至 1 nM、0.1 至 0.5 nM、0.5 nM 至 100 nM、0.5 nM 至 10 nM、0.5 nM 至 5 nM、0.5 nM 至 1 nM、1 nM 至 100 nM、1 nM 至 10 nM、1 nM 至 5 nM、5 nM 至 100 nM、5 nM 至 10 nM、or 10 nM 至 100 nM

[0081] 在一些實施態樣中，哺乳類 CD71 係選自由下列所組成之群組：人類 CD71、小鼠 CD71、大鼠 CD71 和食蟹獼猴 CD71。在一些實施態樣中，AB 係專一性以解離常數小於 1nM 結合至人類 CD71、小鼠 CD71、大鼠 CD71 和食蟹獼猴 CD71。在一些實施態樣中，哺乳類 CD71 係為人類 CD71。

[0082] 在一些實施態樣中，AB 具有一或多個下列特

性：(a) AB 係專一性結合至人類 CD71；和(b)AB 係專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71。

[0083] 在一些實施態樣中，AB 具有一或多個下列特性：(a) AB 係專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71；和(b)AB 抑制運鐵蛋白結合至至人類 CD71；(c)AB 抑制人類運鐵蛋白結合至人類 CD71；(d)AB 抑制食蟹獼猴運體蛋白結合至食蟹獼猴 CD71。

[0084] 在一些實施態樣中，AB 阻隔天然配體結合至哺乳類 CD71 的能力，以 EC_{50} 少於或等於 5nM、少於或等於 10nM、少於或等於 50nM、少於或等於 100nM、少於或等於 500nM 和/或少於或等於 1000nM。在一些實施態樣中，AB 阻隔運體蛋白結合至哺乳類 CD71 的能力，以 EC_{50} 少於或等於 5nM、少於或等於 10nM、少於或等於 50nM、少於或等於 100nM、少於或等於 500nM 和/或少於或等於 1000nM。在一些實施態樣中，CD71 之天然配體係為運鐵蛋白。

[0085] 在一些實施態樣中，AB 阻隔天然配體結合至哺乳類 CD71 的能力，以 EC_{50}5 nM 至 1000 nM、5 nM 至 500 nM、5 nM 至 100 nM 5 nM 至 50 nM、5 nM 至 10 nM、10 nM 至 1000 nM、10 nM 至 500 nM、10 nM 至 100 nM 10 nM 至 50 nM、50 nM 至 1000 nM、50 nM 至 500 nM、50 nM 至 100 nM、100 nM 至 1000 nM、100 nM 至 500 nM、500 nM 至 1000 nM. 在一些實施態樣中，AB 阻隔運體蛋白結合至哺乳類 CD71 的能力，以 EC_{50}5 nM 至

1000 nM、5 nM 至 500 nM、5 nM 至 100 nM 5 nM 至 50 nM、5 nM 至 10 nM、10 nM 至 1000 nM、10 nM 至 500 nM、10 nM 至 100 nM 10 nM 至 50 nM、50 nM 至 1000 nM、50 nM 至 500 nM、50 nM 至 100 nM、100 nM 至 1000 nM、100 nM 至 500 nM、500 nM 至 1000 nM。在一些實施態樣中，CD71 之天然配體係為運鐵蛋白。

[0086] 在一些實施態樣中，本發明之 AB 抑制或減少生長、增殖和/或轉移表現哺乳類 CD71 的細胞。在沒有意圖受任何理論限制的形況下，本發明之 AB 會透過專一性結合至 CD71 抑制或減少生長、增殖和/或轉移表現哺乳類 CD71 的細胞且抑制、阻隔和/或防止天然配體和哺乳類 CD71 之結合。在一些實施態樣中，哺乳類 CD71 的天然配體係為運鐵蛋白。

[0087] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列。

[0088] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0089] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列以及由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的輕

鏈變異區胺基酸序列。

[0090] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列以及由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0091] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少和選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99% 相同的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少和選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的重鏈變異區胺基酸序列。

[0092] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少和選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少和選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0093] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少和選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%

或 99% 相同的重鏈變異區胺基酸序列以及至少和選自由 SEQ ID NO: 2 和 6-8 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0094] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少和選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的重鏈變異區胺基酸序列以及至少和選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組的胺基酸序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0095] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1, 於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決定區域 2 (VH CDR2, 於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3, 於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之組合，其中至少一 CDR 序列係選自由下列所組成之群組： 含有胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9) 的 VH CDR1 序列、含有胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)的 VH CDR2、含有胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)的 VH CDR3 序列、含

有胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)的 VL CDR1 序列、含有胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)的 VL CDR2 序列和含有胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)的 VL CDR3 序列。

[0096] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中組合內至少一 CDR 序列係選自由下列所組成之群組：與包含 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)的 VH CDR1 至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的 VH CDR1 序列、與包含 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)的 VH CDR2 至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的 VH CDR2 序列、與包含 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)的 VH CDR3 至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的 VH CDR3 序列、與包含 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)的 VL CDR1 至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的 VL CDR1 序列、與包含 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)的 VL CDR2 至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的 VL CDR2 序列和與包含 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)的 VL CDR3 至少 90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的 VL CDR3 序列。

[0097] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中 VH CDR1 序列包含胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列包含胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；以及 VL CDR3 序列包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。

[0098] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之組合，其中 VH CDR1 序列包含與胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列；VH CDR2 序列包含與胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列；VH CDR3 序列包含與胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的

序列；VL CDR1 序列包含與胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列；VL CDR2 序列包含與胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列以及 VL CDR3 序列包含與胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列。

[0099] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD-71 抗體之 AB 包含和選自由表 12 中重鏈變異區胺基酸序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化抗 CD-71 抗體之 AB 包含和選自由表 12 中輕鏈變異區胺基酸序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化抗 CD-71 抗體之 AB 包含和選自由表 12 中重鏈變異區胺基酸序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的重鏈變異區胺基酸序列以及和選自由表 12 中輕鏈變異區胺基酸序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的

輕鏈變異區胺基酸序列。

[0100] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD-71 抗體之 AB 包含和選自由表 12 中重鏈變異區序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的重鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化抗 CD-71 抗體之 AB 包含和選自由表 12 中輕鏈變異區序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的輕鏈變異區胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化抗 CD-71 抗體之 AB 包含和選自由表 12 中重鏈變異區序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的重鏈變異區胺基酸序列以及和選自由表 12 中輕鏈變異區序列所組成之群組至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0101] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1, 於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決定區域 2 (VH CDR2, 於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3, 於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之組合，其中至少一 CDR 係序列係選自由下

列所組成之群組：顯示於表 13 之 VH CDR1 序列；顯示於表 13 之 VH CDR2 序列；顯示於表 13 之 VH CDR3 序列；顯示於表 13 之 VL CDR1 序列；顯示於表 13 之 VL CDR2 序列；顯示於表 13 之 VL CDR3 序列。

[0102] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含 VH CDR1 序列、VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列的組合，其中至少一 CDR 序列係選自由下列所組成之群組：包含至少和顯示於表 13 的 VH CDR1 序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同之序列的 VH CDR1 序列；包含至少和顯示於表 13 的 VH CDR2 序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同之序列的 VH CDR2 序列；包含至少和顯示於表 13 的 VH CDR3 序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同之序列的 VH CDR3 序列；包含至少和顯示於表 13 的 VL CDR1 序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同之序列的 VL CDR1 序列；包含至少和顯示於表 13 的 VL CDR2 序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同之序列的 VL CDR2 序列和包含至少和顯示於表 13 的 VL CDR3 序列 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同之序列的 VL CDR3 序列。

[0103] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含 VH CDR1 序列、VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列的組合，其中組合係為顯示於表 13 單一橫列中的六種 CDR 序列組合(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3)。

[0104] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含含有 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列和 VH CDR3 序列組合之重鏈，其中組合係為其中組合係為顯示於表 13 單一橫列中的三種 CDR 序列組合(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)。

[0105] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含含有 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列組合之輕鏈，其中組合係為其中組合係為顯示於表 13 單一橫列中的三種 CDR 序列組合(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)。

[0106] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之組合，其中組合中的每一個 CDR 序列包含至少 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%或更高和顯示於表 13 單一橫列中的三種 CDR 序列組合(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)相對應 CDR 序列相同。

[0107] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含含有

VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列之重鏈變異區，其中組合中的每一個 CDR 序列包含至少 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%或更高和顯示於表 13 單一橫列中的三種重鏈 CDR 序列組合(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)相對應 CDR 序列相同。

[0108] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含含有 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列、VL CDR3 序列之輕鏈變異區，其中組合中的每一個 CDR 序列包含至少 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%或更高和顯示於表 13 單一橫列中的三種輕鏈 CDR 序列組合(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)相對應 CDR 序列相同。

[0109] 在一些實施態樣中，MM 對 AB 結合的解離常數係大於 AB 對 CD71

[0110] 在一些實施態樣中，MM 對 AB 結合的解離常數係不大於 AB 對 CD71 結合的解離常數。

[0111] 在一些實施態樣中，MM 對 AB 結合的解離常數係小於 AB 對 CD71 結合的解離常數。

[0112] 在一些實施態樣中，MM 對 AB 的解離常數(K_d)係不大於 2、3、4、5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000 倍或更多，或介於 1-5、5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-

10,000,000 、 1,000-10,000 、 1,000-100,000 、 1,000-1,000,000 、 1000-10,000,000 、 10,000-100,000 、 10,000-1,000,000 、 10,000-10,000,000 、 100,000-1,000,000 或 100,000-10,000,000 倍或大於 AB 對標的的解離常數。

[0113] 在一些實施態樣中，當可活化之抗體處於切割的狀態時，MM 不會干擾或與 AB 競爭和 CD71 的結合。

[0114] 在一些實施態樣中，MM 係為約 2 至 40 個胺基酸長度的多肽。在一些實施態樣中，MM 係為達到約 40 胺基酸長度的多肽。

[0115] 在一些實施態樣中，MM 多肽序列係和 CD71 之多肽序列不同。在一些實施態樣中，MM 多肽序列與任何 AB 之天然結合配偶體不大於 50%相同。在一些實施態樣中，MM 多肽系列係與 CD71 不同且與任何 AB 之天然結合配偶體少於 40%、30%、25%、20%、15%或 10%相同。

[0116] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 之共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 2 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0117] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 5 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0118] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 10 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0119] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 20 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0120] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 40 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0121] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 100 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0122] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 1000 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0123] 在一些實施態樣中，MM 與 AB 共軛減少 AB 結合至 CD71 的能力，因此當共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的解離常數(K_d)為至少為 10,000 倍大於當未共軛至 MM 時對於 CD71 之 AB 的 K_d。

[0124] 在一些實施態樣中，在 CD71 的存在下，在試管內以標的置換檢測法，例如，如 PCT 公告案號 WO 2010/081173 所述之檢測法，此揭示內容係併入本文以供參考，當 CM 為未切割時相較 CM 為切割的，MM 會減少 AB 結合至 CD71 的能力至少 90%。

[0125] 在一些實施態樣中，MM 包含選自由 SEQ ID NO: 16-295 和 297-314 所組成之群組的胺基酸序列。

[0126] 在一些實施態樣中，可切割 CM 之蛋白酶係在患病組織為活化的，例如，正調控或其他方式負調控的，且當抗體暴露在蛋白酶中，蛋白酶切割在可活化之抗體中的 CM。

[0127] 在一些實施態樣中，蛋白酶係與 CD71 於組織中共定位，且當抗體暴露在蛋白酶中，蛋白酶切割在可活化之抗體中的 CM。

[0128] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中，其中當可活化之抗體為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少兩倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0129] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少五倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0130] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少 10 倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0131] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少 20 倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0132] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少 40 倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0133] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少 50 倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0134] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少 100 倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0135] 在一些實施態樣中，CM 係位於可活化之抗體中其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，可活化之抗體與 CD71 之結合係減少以致解離常數為至少 200 倍大於未修飾 AB 與 CD71 結合的解離常數，而當在經切割狀態下(如當可活化之抗體在切割的狀態)，則 AB 和 CD71 結合。

[0136] 在一些實施態樣中，CM 係為高達 15 胺基酸長度的多肽。

[0137] 在一些實施態樣中，CM 係為多肽，其包含為至少一種基質金屬蛋白酶(MMP)之受質的第一可切割部分(CM1)和為至少一種絲胺酸蛋白酶(SP)之受質的第二可切割部分(CM2)。在一些實施態樣中，每個 CM1-CM2 受質的 CM1 受質序列和 CM2 受質序列係獨立為長達 15 胺基酸長度的多肽。

[0138] 在一些實施態樣中，CM 係為至少一種蛋白酶的受質，其係為或被認為會在癌症中被正調控活其他方式負調控。

[0139] 在一些實施態樣中，CM 係為至少一選自由下

列所組成之群組：基質金屬蛋白酶(MMP)、凝血酶、嗜中性細胞彈性蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、豆蛋白酶和絲胺酸蛋白酶，例如絲胺酸蛋白酶(MT-SP1)和尿激酶(uPA)。在沒有意圖受任何理論限制的形況下，相信彼等蛋白酶係在至少一種癌症中受到正調控或其他方式負調控。

[0140] 實例性受質包含但不限於可受到一或多種列於表 4 酵素或蛋白酶切割之受質。

[0141] 在一些實施態樣中，CM 係選來用於特定的蛋白酶，例如已知和可活化之抗體之標的共定位的蛋白酶。

[0142] 在一些實施態樣中，CM 係為至少一 MMP 的受質。MMP 實例包含列於表 4 的 MMP。在一些實施態樣中，CM 係為選自由 MMP 9、MMP14、MMP1、MMP3、MMP13、MMP17、MMP11 和 MMP19 所組成之群組的蛋白酶受質。在一些實施態樣中，CM 係為 MMP9 的受質。在一些實施態樣中，CM 係為 MMP14 的受質。

[0143] 在一些實施態樣中，CM 係為包含下列序列之受質：TGRGPSWV (SEQ ID NO: 356)；SARGPSRW (SEQ ID NO: 357)；TARGPSFK (SEQ ID NO: 358)；LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)；GGWHTGRN (SEQ ID NO: 360)；HTGRSGAL (SEQ ID NO: 361)；PLTGRSGG (SEQ ID NO: 362)；AARGPAIH (SEQ ID NO: 363)；RGPAFNPM (SEQ ID NO: 364)；SSRGPAYL (SEQ ID NO: 365)；RGPATPIM (SEQ ID NO: 366)；RGPA (SEQ ID NO: 367)；GGQPSGMWGW (SEQ ID NO: 368)；

FPRPLGITGL (SEQ ID NO: 369)；VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)；SPLTGRSG (SEQ ID NO: 371)；SAGFSLPA (SEQ ID NO: 372)；LAPLGLQRR (SEQ ID NO: 373)；SGGPLGVR (SEQ ID NO: 374)；PLGL (SEQ ID NO: 375)；LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)；SGRSANPRG (SEQ ID NO: 790)；LSGRSDDH (SEQ ID NO: 791)；LSGRSDIH (SEQ ID NO: 792)；LSGRSDQH (SEQ ID NO: 793)；LSGRSDTH (SEQ ID NO: 794)；LSGRSDYH (SEQ ID NO: 795)；LSGRSDNP (SEQ ID NO: 796)；LSGRSANP (SEQ ID NO: 797)；LSGRSANI (SEQ ID NO: 798)；LSGRSDNI (SEQ ID NO: 799)；MIAPVAYR (SEQ ID NO: 800)；RPSPMWAY (SEQ ID NO: 801)；WATPRPMR (SEQ ID NO: 802)；FRLLDWQW (SEQ ID NO: 803)；ISSGL (SEQ ID NO: 804)；ISSGLLS (SEQ ID NO: 805)；和/或 ISSGLL (SEQ ID NO: 806)。

[0144] 在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 TGRGPSWV (SEQ ID NO: 356)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 PLTGRSGG (SEQ ID NO: 362)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 GGQPSGMWGW (SEQ ID NO: 368)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 FPRPLGITGL (SEQ ID NO: 369)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸

序列 PLGL (SEQ ID NO: 375)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 SARGPSRW (SEQ ID NO: 357)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 TARGPSFK (SEQ ID NO: 358)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 GGWHTGRN (SEQ ID NO: 360)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 HTGRSGAL (SEQ ID NO: 361)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 AARGPAIH (SEQ ID NO: 363)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 RGPAFNPM (SEQ ID NO: 364)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 SSRGPAYL (SEQ ID NO: 365)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 RGPATPIM (SEQ ID NO: 366)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 RGPA (SEQ ID NO: 367)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 SGRSANPRG (SEQ ID NO: 790)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDDH (SEQ ID NO: 791)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDIH (SEQ ID NO: 792)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDQH (SEQ ID NO: 793)在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDTH (SEQ ID NO: 794)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDYH (SEQ ID NO: 795)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDNP (SEQ ID NO: 796)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSANP

(SEQ ID NO: 797)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSANI (SEQ ID NO: 798)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LSGRSDNI (SEQ ID NO: 799)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 MIAPVAYR (SEQ ID NO: 800)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 RPSPMWAY (SEQ ID NO: 801)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 WATPRPMR (SEQ ID NO: 802)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 FRLLDWQW (SEQ ID NO: 803)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 ISSGL (SEQ ID NO: 804)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 ISSGLLS (SEQ ID NO: 805)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列和/或 ISSGLL (SEQ ID NO: 806)。

[0145] 在一些實施態樣中，CM 係為 MMP 之受質且包含序列 ISSGLSS (SEQ ID NO: 376)； QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)； AQNLLGMV (SEQ ID NO: 378)； STFPFGMF (SEQ ID NO: 379)； PVGYTSSL (SEQ ID NO: 380)； DWLYWPGI (SEQ ID NO: 381), ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382), LKAAPRWA (SEQ ID NO: 383)； GPSHLVLT (SEQ ID NO: 384)； LPGGLSPW (SEQ ID NO: 385)； MGLFSEAG (SEQ ID NO: 386)； SPLPLRVP (SEQ ID NO: 387)； RMHLRSLG (SEQ ID NO: 388)； LAAPLGLL (SEQ ID NO: 389)； AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)； LLAPSHRA (SEQ ID NO: 391)；和/或

PAGLWLDP (SEQ ID NO: 392).

[0146] 在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 ISSGLSS (SEQ ID NO: 376)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 AQNLLGMV (SEQ ID NO: 378)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 STFPFGMF (SEQ ID NO: 379)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 PVGYTSSL (SEQ ID NO: 380)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 DWLYWPGI (SEQ ID NO: 381)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LKAAPRWA (SEQ ID NO: 383)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 GPSHLVLT (SEQ ID NO: 384)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LPGGLSPW (SEQ ID NO: 385)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 MGLFSEAG (SEQ ID NO: 386)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 SPLPLRVP (SEQ ID NO: 387)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 RMHLRSLG (SEQ ID NO: 388)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LAAPLGLL (SEQ ID NO: 389)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 LLAPSHRA (SEQ ID NO: 391)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 PAGLWLDP (SEQ ID NO: 392)。

[0147] 在一些實施態樣中，CM 係為凝血酶之受質。在一些實施態樣中，CM 係為凝血酶之受質且包含序列 GPRSFGL (SEQ ID NO: 393) 或 GPRSFG (SEQ ID NO: 394)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 GPRSFGL (SEQ ID NO: 393)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 GPRSFG (SEQ ID NO: 394)。

[0148] 在一些實施態樣中，CM 包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 395)；NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 396)；TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)；TSGRSANP (SEQ ID NO: 398)；VAGRSMRP (SEQ ID NO: 399)；VVPEGRRS (SEQ ID NO: 400)；ILPRSPAF (SEQ ID NO: 401)；MVLGRSLL (SEQ ID NO: 402)；QGRAITFI (SEQ ID NO: 403)；SPRSIMLA (SEQ ID NO: 404)和 SMLRSMPL (SEQ ID NO: 405)。

[0149] 在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 395)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 396)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 TSGRSANP (SEQ ID NO: 398)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 VAGRSMRP (SEQ ID NO: 399)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 VVPEGRRS (SEQ ID NO: 400)。在一些實施態樣中，

CM 包含胺基酸序列 ILPRSPAF (SEQ ID NO: 401)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 MVLGRSLL (SEQ ID NO: 402)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 QGRAITFI (SEQ ID NO: 403)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 SPRSIMLA (SEQ ID NO: 404)。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列 SMLRSMPL (SEQ ID NO: 405)。

[0150] 在一些實施態樣中，CM 係為嗜中性細胞彈性蛋白酶之受質。在一些實施態樣中，CM 係為絲胺酸蛋白酶之受質。在一些實施態樣中，CM 係為 uPA 之受質。在一些實施態樣中，CM 係為豆蛋白酶之受質。在一些實施態樣中，CM 係為基質金屬蛋白酶(MMP)之受質。在一些實施態樣中，CM 係為半胱胺酸蛋白酶之受質。在一些實施態樣中，CM 係為半胱胺酸蛋白酶之受質，例如細胞自溶酵素。

[0151] 在一些實施態樣中，CM 係為 CM1-CM2 受質且包含序列：ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)；
ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)；
AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 408)；
TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 409)；
VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 410)；
TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 411)；
AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)；
LSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 413)；

VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 414) ;

LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 415) ;

LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO: 416) ;

LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO: 417) ;

ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO: 418) ;

LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO: 419) ;

QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 420) ;

LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO: 421) ;

QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO: 422) ;

ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 423) ;

ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680) ;

AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681) ;

AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682) ;

ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683) ; ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684) ; ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685) ; ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686) ; ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687) ; ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688) ; ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 689) ; ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690) ;

AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691) ;

AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692) ;

AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693) ;

AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694) ;

AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695) ;

AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)；
AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)；
AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698),
ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)；
AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)；
GLSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 807)；和/或
GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 808)。

[0152] 在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)，其中亦於本文中被稱為受質 2001。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)，其中亦於本文中被稱為受質 1001/LP′/0001，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP′係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 408)，其中亦於本文中被稱為受質 2015 和/或受質 1004/LP′/0003，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP′係為胺基酸序列 GG. 在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 409)，其中亦於本文中被稱為受質 0003/LP′/1004，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP′係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 410)，其中亦於本文中被稱為受質 1003/LP′/0003，其中用於彼等

CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 411)，其中亦於本文中被稱為受質 0003/LP'/1003，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)，其中亦於本文中被稱為受質 3001 和/或受質 1004/LP'/0001，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 LSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 413)，其中亦於本文中被稱為受質 0001/LP'/1004，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG. 在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 414)，其中亦於本文中被稱為受質 1003/LP'/0001，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 415)，其中亦於本文中被稱為受質 0001/LP'/1003，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO: 416)，其中亦於本文中被稱為受質 0001/LP'/1001，其中用於彼等

CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO: 417)，其中亦於本文中被稱為受質 0002/LP'/1001，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO: 418)，其中亦於本文中被稱為受質 1001/LP'/0002，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO: 419)，其中亦於本文中被稱為受質 0001/LP'/1002，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 420)，其中亦於本文中被稱為受質 1002/LP'/0001，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO: 421)，其中亦於本文中被稱為受質 0002/LP'/1002，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO: 422)，其中亦於本文中被稱為受質 1002/LP'/0002，其中用於彼等

CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GGSGGS (SEQ ID NO: 1037)。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 423)，其中亦於本文中被稱為受質 2002。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680)，其中亦於本文中被稱為受質 2003。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681)，其中亦於本文中被稱為受質 2004。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682)，其中亦於本文中被稱為受質 2005。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683)，其中亦於本文中被稱為受質 2006。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684)，其中亦於本文中被稱為受質 2007。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685)，其中亦於本文中被稱為受質 2008. 在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686)，其中亦於本文中被稱為受質 2009。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687)，其中亦於本文中被稱為受質 2010。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688)，其中亦於本文中被稱為受質 2011。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSANP (SEQ

ID NO: 689)，其中亦於本文中被稱為受質 2012。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690)，其中亦於本文中被稱為受質 2013. 在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691)，其中亦於本文中被稱為受質 3006。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692)，其中亦於本文中被稱為受質 3007。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693)，其中亦於本文中被稱為受質 3008。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694)，其中亦於本文中被稱為受質 3009。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695)，其中亦於本文中被稱為受質 3010。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)，其中亦於本文中被稱為受質 3011。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)，其中亦於本文中被稱為受質 3012。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698)，其中亦於本文中被稱為受質 3013。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)，其中亦於本文中被稱為受質 2014。在一些實施

態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)，其中亦於本文中被稱為受質 3014。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 GLSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 807)，其中亦於本文中被稱為受質 0001/LP'/1004，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。在一些實施態樣中，CM1-CM2 受質包含序列 GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 808)，其中亦於本文中被稱為受質 0001/LP'/1003，其中用於彼等 CM1-CM2 受質之 LP'係為胺基酸序列 GG。

[0153] 在一些實施態樣中，CM 係為至少兩種蛋白酶之受質。在一些實施態樣中，每一個蛋白酶係選自由列於表 4 所組成之群組。在一些實施態樣中，CM 係為至少兩種蛋白酶之受質，其中一個蛋白酶係選自由下列所組成之群組：MMP、凝血酶、嗜中性細胞彈性蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、uPA、豆蛋白酶和絲胺酸蛋白酶以及其他選自由顯示於表 4 蛋白酶所組成之群組。在一些實施態樣中，CM 係為至少兩種選自由下列所組成之群組：MMP、凝血酶、嗜中性細胞彈性蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、uPA、豆蛋白酶和絲胺酸蛋白酶以及其他選自由顯示於表 4 蛋白酶所組成之群組的蛋白酶之受質。

[0154] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含至少一個一級 CM(first CM)和二級 CM(second CM)。在一些實施態樣中，一級 CM 和二級 CM 分別為不長於 15 個胺基

酸的多肽。在一些實施態樣中，在未經切割狀態之可活化之抗體中的一級 CM 和二級 CM 結構排列從 N-端至 C-端如下：MM-CM1-CM2-AB or AB-CM2-CM1-MM。在一些實施態樣中，至少一個一級 CM 和二級 CM 係為作用為蛋白酶之受質的多肽，彼等受質係選自由下列所組成之群組：MMP、凝血酶、嗜中性細胞彈性蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、uPA、豆蛋白酶和絲胺酸蛋白酶。在一些實施態樣中，一級 CM 係經由選自由下列所組成之群組：MMP、凝血酶、嗜中性細胞彈性蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、uPA、豆蛋白酶和絲胺酸蛋白酶的一級切割劑在標的組織中切割且二級 CM 係於標的組織中經由二級切割劑切割。在一些實施態樣中，其他蛋白酶係選自由列於表 4 所組成之群組。在一些實施態樣中，一級切割劑和二級切割劑為相同的蛋白酶，彼等係選自由下列所組成之群組：MMP、凝血酶、嗜中性細胞彈性蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、uPA、豆蛋白酶和絲胺酸蛋白酶，且一級 CM 和二級 CM 為酶的不同受質。在一些實施態樣中，一級切割劑和二級切割劑為係選自由列於表 4 所組成之群組的相同蛋白酶。在一些實施態樣中，一級切割劑和二級切割劑為不同蛋白酶。在一些實施態樣中，一級切割劑和二級切割劑為係共定位在標的組織中。在一些實施態樣中，一級 CM 和二級 CM 係經由只少一種在標的組織的切割劑所切割。

[0155] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係暴露於蛋白酶並其受切割，因而在活化的或切割的狀態下，可活

化之抗體包含含有至少一 LP2 部分和/或 CM 經蛋白酶切割後之 CM 序列的輕鏈胺基酸序列。

[0156] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體包含抗體或其抗原結合片段，彼等結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的相同抗原結合位，同時抗 CD71 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區序列和選自由 SEQ ID NO:2 所組成之群組的輕鏈變異區序列。

[0157] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的相同抗原結合位，同時抗 CD71 抗體包含含有胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)之 VH CDR1、含有胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)之 VH CDR2、含有胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)之 VH CDR3、含有胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)之 VL CDR1、含有胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)之 VL CDR2 以及含有胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之 VL CDR3。

[0158] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的相同抗原結合位，同時抗 CD71 包含選自由列於表 12 之重鏈變異區序列所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列和選自由列於表 12 之輕鏈變異區序列所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0159] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的相同抗原結合位，同時抗 CD71 包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之組合，其中組合係為列於表 13 中單一橫列之六種 CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3)的組合。

[0160] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等與結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的抗 CD71 抗體交叉競爭，彼等抗 CD71 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區序列和選自由 SEQ ID NO:2 所組成之群組的輕鏈變異區序列。

[0161] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等與結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的抗 CD71 抗體交叉競爭，彼等抗 CD71 抗體包含含有胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)的 VH CDR1、含有胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)的 VH CDR2、含有胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)的 VH CDR3、含有胺基酸序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12)或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)的 VL CDR1、含有胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)的 VL CDR2、含有胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID

NO: 15)的 VL CDR3。

[0162] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等與結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的抗 CD71 抗體交叉競爭，彼等抗 CD71 抗體包含選自由列於表 12 之重鏈變異區序列所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列和選自由列於表 12 之輕鏈變異區序列所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列。

[0163] 本發明之合適的可活化抗 CD71 抗體亦包含抗體或其抗原結合片段，彼等與結合至人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71 的抗 CD71 抗體交叉競爭，同時抗 CD71 包含 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之組合，其中組合係為列於表 13 中單一橫列之六種 CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3) 的組合。

[0164] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體為在活化的狀態下會與 CD71 結合的可活化之抗體，其包含：專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 係專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71；當可活化之抗體係處於未經切割狀態下，抑制 AB 和 CD71 之結合的掩蔽部分(MM)；共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽。

[0165] 在一些實施態樣中，MM 對 AB 結合的解離常數係大於 AB 對 CD71 結合的解離常數。在一些實施態樣

中，當可活化之抗體在經切割狀態時，其中 MM 不會干擾或與 AB 競爭 CD71 之結合。在一些實施態樣中，MM 係為長度不大於 40 個胺基酸的多肽。在一些實施態樣中，MM 多肽序列係和人類 CD71 不同。在一些實施態樣中，MM 多肽序列與 AB 之任何天然結合配偶體不超過 50%相同。在一些實施態樣中，MM 係包含選自由 SEQ ID NOs: 16-295 和 297-314 所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施態樣中，MM 包含選自由 SEQ ID NOs: 16、17 和 297-314 所組成之群組的胺基酸序列。

[0166] 在一些實施態樣中，在患病組織中活化的 CM 為蛋白酶的受質。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列選自由下列所組成之群組：SEQ ID NOs: 356-423、680-698、713、714 和 789-808。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列選自由下列所組成之群組：SEQ ID NOs: 406-423、680-698、713、714 和 807-808。

[0167] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含選自由下列所組成之群組的抗原結合片段：Fab 片段、F(ab')2 片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體和單域輕鏈抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體之 AB 係專一性結合至人類 CD71。在一些實施態樣中，AB 包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY

(SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。在一些實施態樣中，AB 包含含有選自由 SEQ ID NOs: 3-5 所組成之群組的胺基酸序列之重鏈變異區和選自由 SEQ ID NOs: 6-8 和 809-908 所組成之群組的胺基酸序列之輕鏈變異區。

[0168] 在一些實施態樣中，AB 係與 CM 結合。在一些實施態樣中，AB 係直接連結到 CM。在一些實施態樣中，AB 係透過連接胜肽與 CM 結合。在一些實施態樣中，MM 係與 CM 結合因此在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB or AB-CM-MM。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含介於 MM 和 CM 之間的連接胜肽。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含介於 CM 和 AB 的連接胜肽。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含第一連接胜肽 (LP1)和 第二連接胜肽 (LP2)，其中在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-LP1-CM-LP2-AB or AB-LP2-CM-LP1-MM。在一些實施態樣中，兩連接胜肽不需要和彼此一致。在一些實施態樣中，每個 LP1 和 LP2 係為約 1 至 20 個胺基酸長的胜肽。

[0169] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含重鏈序列 SEQ ID NO: 325 或 699 以及含有選自由下列所組成之群組的輕鏈序列：SEQ ID NO: 327、329、331、333、335、337、650、652、654、656、658、660、670-

673、701-712、721-788、809-836 和 841-908。

[0170] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含胺基酸序列之組合，其中胺基酸序列之組合係選自由表 D 之單一橫列，其中對於給定之組合，(a) AB 的重鏈包含相對應表 D 之單一橫列給予的組合的 VH CDR 序列之胺基酸序列 (b) AB 的輕鏈包含相對應表 D 之單一橫列給予的組合的 VL CDR 序列之胺基酸序列，(c) 掩蔽部分(MM)包含相對應表 D 之單一橫列給予的組合的 MM 序列之胺基酸序列，(d)受質部分(CM)包含相對應表 D 之單一橫列給予的組合的 CM 序列之胺基酸序列。

[0171] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含胺基酸序列之組合，其中對於給定之組合，(a) AB 之重鏈包含 VH 序列之胺基酸序列或選自由下列所組成之群組的 VH CDR 序列：列於表 E 相對應直欄中的 VH 序列或 VH CDR 序列，(b) AB 之輕鏈包含 VH 序列之胺基酸序列或選自由下列所組成之群組的 VL CDR 序列：列於表 E 相對應直欄中的 VL 序列或 VL CDR 序列，(c) 含有選自由下列所組成之群組的掩蔽部分(MM)胺基酸序列的 MM：列於表 E 相對應直欄中的 MM 序列，和(d) 含有選自由下列所組成之群組的受質序列(CM)胺基酸序列的 CM：列於表 E 相對應直欄中的 CM 序列。

[0172] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至哺乳類 CD71、MM 和 CM 的抗體或其抗原結合片段(AB)，其中可活化之抗體包含：重鏈序列 SEQ

ID NOS: 325 或 699；和含有選自由下列胺基酸序列所組成之群組的輕鏈：SEQ ID NOS: 327、329、331、333、335、337、650、652、654、656、658、660、670-673、701-712、721-788、809-836 和 841-908。在一些實施態樣中，MM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 16、17、297-314 所組成之群組，以及 CM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 406-423、680-698、713、714 和 789-808 所組成之群組。在一些實施態樣中，AB 包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。在一些實施態樣中，AB 包含含有胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區和選自由 SEQ ID NOs: 6-8 和 809-908 所組成之群組的輕鏈變異區。

[0173] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段 (AB)，MM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 16-295 和 297-314 所組成之群組，CM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 356-423、680-698、713、714 和 789-808 所組成之群組。在一些實施態樣中，MM 包含胺基酸序列選

自由 SEQ ID NOs: 16、17 和 297-314 所組成之群組，以及 CM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 406-423、680-698、713、714 和 807-808 所組成之群組。在一些實施態樣中，AB 包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15). 在一些實施態樣中，AB 包含含有胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區以及胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 6-8 和 809-908 所組成之群組的輕鏈變異區。

[0174] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)，其中如同本發明之單離抗體，AB 專一性結合至相同抗原決定位之人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71、當可活化之抗體係處於未經切割狀態下，抑制 AB 和 CD71 之結合的掩蔽部分(MM)；共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽。

[0175] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含

VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。在一些實施態樣中，可活化之抗體或其抗原結合片段包含含有胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區和含有胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區。

[0176] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 專一性與本發明之單離抗體之單離抗體至相同抗原決定位之人類 CD71 和/或食蟹獼猴 CD71；當可活化之抗體係處於未經切割狀態下，抑制 AB 和 CD71 之結合的掩蔽部分(MM)；共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽。

[0177] 在一些實施態樣中，本發明之可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至哺乳類 CD71 之單離抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71。在一些實施態樣中，抗體或其抗原結合片段包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列

SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。在一些實施態樣中，可活化之抗體或其抗原結合片段包含含有胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 3-5 所組成之群組的重鏈變異區和含有胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區。

[0178] 在一些實施態樣中，在一些實施態樣中，可活化之抗體亦包含共軛至 AB 的劑。在一些實施態樣中，共軛至 AB 的劑或可活化之抗體之 AB 係為治療劑。在一些實施態樣中，該劑為抗癌劑。在一些實施態樣中，該劑為毒素或其片段。如本文所用，毒素之片段係為保有毒性活性的片段。在一些實施態樣中，該劑係透過可切割連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，該劑係透過包含至少一種 CM1-CM2 受質序列之連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，該劑係透過不可切割連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，該劑係透過在胞內或溶酶體內環境可切割的連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，該劑係為微小管抑制劑。在一些實施態樣中，該劑為核苷酸破壞劑，例如 DNA 烷化劑、DNA 切割劑、DNA 交聯劑、DNA 插入劑或其他破壞劑。在一些實施態樣中，該劑係選自由列於表 5 的所組成之群組。在一些實施態樣中，該劑為尾海兔素。在一些實施態樣中，該劑為耳抑素(單甲醇)或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑為耳抑素 E 或其衍生物。在

一些實施態樣中，該劑為單甲基耳抑素 E(MMAE)。在一些實施態樣中，該劑為單甲基耳抑素 D(MMAD)。在一些實施態樣中，該劑為類美登素或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑為 DM1 或 DM4。在一些實施態樣中，該劑係與其衍生物共定位。在一些實施態樣中，該劑為卡奇黴素或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑為吡咯并苯并二吖呼。在一些實施態樣中，該劑為吡咯并苯并二吖呼二聚物。

[0179] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係共軛至劑的一或多個等價物。在一些實施態樣中，可活化之抗體係共軛至劑的一個等價物。在一些實施態樣中，可活化之抗體係共軛至劑的二、三、四、五、六、七、八、九、十或更多個等價物。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為具有均值數目之共軛劑的等價物之可活化之抗體的混合物。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為具有不同數目之共軛劑的等價物之可活化之抗體的混合物的部分。在一些實施態樣中，可活化之抗體之混合物之中共軛至每一個可活化之抗體之劑的平均數目係介於零至一、介於一至二、介於二至三、介於三至四、介於四至五、介於五至六、介於六至七、介於七至八、介於八至九、介於九至十和十和更多。在一些實施態樣中，可活化之抗體之混合物之中共軛至每一個可活化之抗體之劑的平均數目係為一、二、三、四、五、六、七、八、九、十或更多。

[0180] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含一或

多個專一性位置胺基酸序列修飾，彼等修飾使離胺酸和/或半胱胺酸殘基對原始可活化之抗體胺基酸序列來說增加或減少，因此在一些實施態樣中，可共軛至可活化之抗體之劑的數量會相對應增加或減少，或在一些實施態樣中，可活化之抗體和劑之專一性位置共軛係受到限制的。在一些實施態樣中，修飾的可活化之抗體係經一或多非天然胺基酸之專一性位置修飾，因此在一些實施態樣中劑的共軛係限制至只有在非天然胺基酸的位置。

[0181] 在一些實施態樣中，此劑係為抗炎性。

[0182] 在一些實施態樣中，可活化之抗體亦包含可偵測部分。在一些實施態樣中，可偵測部分係為診斷劑。

[0183] 在一些實施態樣中，可活化之抗體亦包含單一胜肽。在一些實施態樣中，單一胜肽係透過間隔共軛至可活化之抗體。在一些實施態樣中，間隔係在沒有訊號胜肽的存在下共軛至可活化之抗體。在一些實施態樣中，間隔係直接連結至可活化之抗體的 MM。在一些實施態樣中，間隔係直接連結至可活化之抗體的 MM，且其結構排列從 N 端至 C 端為間隔-MM-CM-AB。間隔直接連結到可活化之抗體之 MM 的 N 端之實例為 QGQSGQ (SEQ ID NO: 424)。其他間隔直接連結到可活化之抗體之 MM 的 N 端之實例包含 QGQSGQG (SEQ ID NO: 645)、QGQSG (SEQ ID NO: 646)、QGQS (SEQ ID NO: 647)、QGQ (SEQ ID NO: 648), QG (SEQ ID NO: 649)和 Q。其他間隔直接連結到可活化之抗體之 MM 的 N 端之實例包含 GQSGQG

(SEQ ID NO: 666)、QSGQG (SEQ ID NO: 667)、SGQG (SEQ ID NO: 668)、GQG (SEQ ID NO: 669)和 G。在一些實施態樣中，no spacer is joined to the N-terminus of the MM。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QGQSGQ (SEQ ID NO: 424)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QGQSGQG (SEQ ID NO: 645)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QGQSG (SEQ ID NO: 646)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QGQS (SEQ ID NO: 647)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QGQ (SEQ ID NO: 648)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QG (SEQ ID NO: 649)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸殘基 Q。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 GQSGQG (SEQ ID NO: 666)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 QSGQG (SEQ ID NO: 667)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 SGQG (SEQ ID NO: 668)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 GQG (SEQ ID NO: 669)。在一些實施態樣中，間隔包含至少胺基酸序列 G。在一些實施態樣中，間隔係不存在。

[0184] 在一些實施態樣中，可活化之抗體天然的包含一或多個雙硫鍵。在一些實施態樣中，可活化之抗體可經工程的改造包含一或多個雙硫鍵。

[0185] 在一些實施態樣中，可活化之抗體或其抗原結合片段係共軛至劑。在一些實施態樣中，可活化之抗體

包含抗體或其抗原結合片段，彼等會與含有 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之單離抗體交叉競爭。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含抗體或其抗原結合片段，彼等會與包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組胺基酸序列的重鏈變異區和含有選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組胺基酸序列的輕鏈變異區的單離抗體交叉競爭。在一些實施態樣中，該劑為毒素或其片段。在一些實施態樣中，該劑係為微小管抑制劑。在一些實施態樣中，該劑為核苷酸破壞劑。在一些實施態樣中，劑係選自由下列所組成之群組：尾海兔素(dolastatin)或其衍生物、耳抑素(單甲醇)或其衍生物、類美登素(類美登素)或其衍生物、倍癌黴素(duocarmycin)或其衍生物、卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物以及吡咯并苯并二吖呼及其衍生物。在一些實施態樣中，該劑係為耳抑素 E 或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑係為單甲基耳抑素 E (MMAE)。在一些實施態樣中，該劑係為單甲基耳抑素 D (MMAD)。在一些實施態樣中，該劑係為選自由 DM1 和 DM4 所組成之群組的類美登素。在一些實施態樣中，該劑係為類美登素 DM4。在一些實施態樣

中，該劑係為倍癌黴素。在一些實施態樣中，該劑係透過可切割連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，在劑共軛至 AB 的連接子中包含 SPCB 部分、vc 部分或 PEG2-vc 部分。在一些實施態樣中，共軛至 AB 的連接子和毒素包含 SPDB-DM4 部分、vc-MMAD 部分、vc-MMAE 部分、vc-倍癌黴素或 PEG2-vc-MMAD 部分。在一些實施態樣中，連接子係為可切割連接子。在一些實施態樣中，連接子係為不可切割連接子。在一些實施態樣中，劑係為可偵測部分。在一些實施態樣中，可偵測部分係為診斷劑。

[0186] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含在活化狀態下會結合 CD71 的共軛的可活化之抗體，彼等包含專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 係專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71；當可活化之抗體係處於未經切割狀態下，抑制 AB 和 CD71 之結合的掩蔽部分(MM)；共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽，且劑係共軛至 AB。在一些實施態樣中，劑係選自由下列所組成之群組：尾海兔素(dolastatin)或其衍生物、耳抑素(單甲醇)或其衍生物、類美登素(類美登素)或其衍生物、倍癌黴素(duocarmycin)或其衍生物、卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物以及**吡咯并苯并二吖呼**及其衍生物。在一些實施態樣中，劑係選自由下列所組成之群組：耳抑素 E、單甲基耳抑素 F(MMAF)、單甲基耳抑素 E(MMAE)、單甲基耳抑素 D(MMAD)、類美登素 DM4、類美登素 DM1、倍癌

徽素、吡咯并苯并二吖呼以及吡咯并苯并二吖呼二聚物。在一些實施態樣中，該劑係透過可切割連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，在劑共軛至 AB 的連接子中包含 SPCB 部分、vc 部分或 PEG2-vc 部分。在一些實施態樣中，共軛至 AB 的連接子和毒素包含 SPDB-DM4 部分、vc-MMAD 部分、vc-MMAE 部分、vc-倍癌徽素或 PEG2-vc-MMAD 部分。在一些實施態樣中，共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段之 AB 包含 VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；和 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。在一些實施態樣中，共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段之 AB 包含選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組胺基酸序列的重鏈變異區和含有選自由 SEQ ID NO: 6-8 和 809-908 所組成之群組胺基酸序列的輕鏈變異區。在一些實施態樣中，MM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 16-295 和 297-314 所組成之群組。在一些實施態樣中，MM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 16、17 和 297-314 所組成之群組。在一些實施態樣中，CM 包含胺基酸序列選自由 SEQ ID NOs: 356-423、680-698、713、714 和 89-808 所組成之群組。在一些實施態樣中，CM 包含胺基

酸序列選自由 SEQ ID NOs: 406-423、680-698、713、714 和 807-808 所組成之群組。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含胺基酸序列組合，其中該組合係選自由表 D 之單一橫列，其中給定之組合，(a) AB 重鏈包含對應至表 D 之單一橫列給定之組合的 VH CDR 序列之胺基酸序列，(b) AB 輕鏈包含對應至表 D 之單一橫列給定之組合的 VL CDR 序列之胺基酸序列，(c) MM 包含對應至表 D 之單一橫列給定之組合的掩蔽序列(MM)之胺基酸序列，及(d) CM 包含對應至表 D 之單一橫列給定之組合的受質序列(CM)之胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含胺基酸序列組合，其中給定之組合，(a)AB 重鏈包含選自由對應至列於表 E 直欄之 VL 序列或 VL CDR 序列所組成之群組之 VL 序列或 VL CDR 序列的胺基酸序列，(b) AB 輕鏈包含選自由對應至列於表 E 直欄之 VH 序列或 VH CDR 序列所組成之群組之 VH 序列或 VH CDR 序列的胺基酸序列，(c) MM 包含選自由對應至列於表 E 直欄之 MM 序列所組成之群組掩蔽序列(MM)的胺基酸序列，以及 (d) CM 包含選自由對應至列於表 E 直欄之 CM 序列所組成之群組受質序列(CM)的胺基酸序列。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含：SEQ ID NOS:325 或 699 之胺基酸序列的重鏈；以及包含選自由下列組成之群組的胺基酸序列的輕鏈：SEQ ID NOS: 327、329、331、333、335、337、650、652、654、656、658、660、670-673、701-712、721-788、809-836 及 841-908。

[0187] 在一些實施態樣中，共軛的可活化之抗體包含在活化狀態下會結合 CD71 的共軛的可活化之抗體，彼等包含專一性結合至哺乳類 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)，其中 AB 係專一性結合至人類 CD71 和食蟹獼猴 CD71；當可活化之抗體係處於未經切割狀態下，抑制 AB 和 CD71 之結合的掩蔽部分(MM)；共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽，且劑係共軛至 AB，其中 AB 包含：(i) VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)，或(ii) 選自由 SEQ ID NO: 3-5 所組成之群組之胺基酸序列的重鏈變異區和選自由 SEQ ID NO: 6-8 所組成之群組之胺基酸序列的輕鏈變異區，或 (iii) 包含胺基酸序列 SEQ ID NOS: 325 或 699 之重鏈，和包含選自由下列所組成之群組胺基酸序列的輕鏈：SEQ ID NOS: 327、329、331、333、335、337、650、652、654、656、658、660、670-673、701-712、721-788、809-836 和 841-908；以及其中劑係選自由下列所組成之群組：耳抑素 E、單甲基耳抑素 F(MMAF)、單甲基耳抑素 E(MMAE)、單甲基耳抑素 D(MMAD)、類美登素 DM4、類美登素 DM1、吡咯

并苯并二吖呼、吡咯并苯并二吖呼二聚物以及倍癌黴素。在一些實施態樣中，MM 包含選自由 SEQ ID NOs: 16-295 和 297-314 所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施態樣中，MM 包含選自由 SEQ ID NOs: 16、17 和 297-314 所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施態樣中，CM 包含選自由 SEQ ID NOs: 356-423、680-698、713、714 和 789-808 所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施態樣中，CM 包含選自由 SEQ ID NOs: 406-423、680-698、713、714 和 807-808 所組成之群組的胺基酸序列。在一些實施態樣中，劑係透過連接子共軛至 AB，且其中在劑共軛至 AB 的連接子中包含 SPCB 部分、vc 部分或 PEG2-vc 部分。在一些實施態樣中，共軛至 AB 的連接子和毒素包含 SPDB-DM4 部分、vc-MMAD 部分、vc-MMAE 部分、vc-倍癌黴素或 PEG2-vc-MMAD 部分。

[0188] 在一些實施態樣中，共軛可活化之抗體包含共軛可活化之抗體或共軛抗體包含：在活化狀態結合至 CD71 之抗體或其抗原結合片段(AB)；且毒素透過連接子和 AB 共軛結合，其中共軛可活化之抗體或共軛抗體包含選自由表 F 中單一橫列之胺基酸序列、連接子、毒素，其中給定之組合，(a) AB 包含含有對應到列於表 F 之單一橫列中給定之組合的重鏈序列或重鏈變異區域序列的胺基酸序列之重鏈，(b) AB 包含含有對應到列於表 F 之單一橫列中給定之組合的輕鏈序列或輕鏈變異區域序列的胺基酸序列之輕鏈，和(c) 連接子和毒素包含對應到列於表 F 之單

一橫列中給定之組合的連接子和毒素。

[0189] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。

[0190] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。

[0191] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列和包含編碼選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。

[0192] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列和包含編碼選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。

[0193] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係含有與

編碼選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列之核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係含有與編碼選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列之核苷酸序列所編碼。

[0194] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係含有與編碼選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列之核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係含有與編碼選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列之核苷酸序列所編碼。.

[0195] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係含有與編碼選自由 SEQ ID NO:1 和 3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列以及和編碼選自由 SEQ ID NO:2 和 6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的

核苷酸序列之核苷酸序列所編碼。

[0196] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係含有與編碼選自由 SEQ ID NO:3-5 所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列以及和編碼選自由 SEQ ID NO:6-8 所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列的核苷酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的核苷酸序列之核苷酸序列所編碼。

[0197] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由列於表 12 之重鏈變異區序列所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由列於表 12 之輕鏈變異區序列所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼選自由列於表 12 之重鏈變異區序列所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列以及編碼選自由列於表 12 之輕鏈變異區序列所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。

[0198] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼與選自由列於表 12 之重鏈變異區序列所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的重鏈變異區胺

基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼與選自由列於表 12 之輕鏈變異區序列所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列的核苷酸序列所編碼。在一些實施態樣中，可活化之抗體係由包含編碼與選自由列於表 12 之重鏈變異區序列所組成之群組的重鏈變異區胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的重鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列以及編碼與選自由列於表 12 之輕鏈變異區序列所組成之群組的輕鏈變異區胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的輕鏈變異區胺基酸序列之核苷酸序列。

[0199] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1, 於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決定區域 2 (VH CDR2, 於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3, 於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼，其中至少一 CDR 序列係選自由下列所組成之群

組：如表 13 所示之 VH CDR1 序列、如表 13 所示之 VH CDR2 序列、如表 13 所示之 VH CDR3 序列、如表 13 所示之 VL CDR1 序列、如表 13 所示之 VL CDR2 序列、如表 13 所示之 VL CDR3 序列。

[0200] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之組合，其中組合係為列於表 13 中單一橫列之六種 CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3) 之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼，其中至少一互補性決定區域(CDR)序列係選自由下列所組成之群組：包含至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VH CDR1 序列相同的 VH CDR1 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VH CDR2 序列相同的 VH CDR2 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VH CDR3 序列相同的 VH CDR3 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VL CDR1 序列相同的 VL CDR1 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之 VL CDR2 序列相同的 VL CDR2 序列、至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高和表 13 所示之

VL CDR3 序列相同的 VL CDR3 序列。

[0201] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之組合，其中 fu6j5/ (VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3) 之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼。

[0202] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之組合，其中組合係為列於表 13 中單一橫列之三種輕鏈 CDR 序列(VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3) 之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼。

[0203] 在一些實施態樣中，在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列之組合，其中組合係為列於表 13 中單一橫列之三種重鏈 CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3) 之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼。

[0204] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列、VH CDR3 序列、VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼，其中組合中任一 CDR 序列包含與列於表 13 中單一橫列之六種 CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%或更高相同的序列。

[0205] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VH CDR1 序列、VH CDR2 序列和 VH CDR3 序列之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼，其中組合中任一 CDR 序列包含與列於表 13 中單一橫列之三種重鏈 CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列。

[0206] 在一些實施態樣中，可活化之抗體係由含有編碼 VL CDR1 序列、VL CDR2 序列和 VL CDR3 序列之核苷酸序列組合之核苷酸序列所編碼，其中組合中任一 CDR 序列包含與列於表 13 中單一橫列之三種輕鏈 CDR 序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高相同的序列。

[0207] 本發明亦提供在會導致本文中可活化之抗體表現的條件下培養細胞的方法，其中細胞包含本發明之核苷酸分子或本發明之載體。

[0208] 本發明亦提供製造於活化狀態會結合至 CD71 之可活化之抗體的方法，其中方法包含：(a) 培養包含編碼會導致可活化之抗體表現的條件下可活化之抗體之核苷酸建構物，其中可活化之抗體包含本發明之可活化之抗體；以及(b) 回復可活化之抗體。

[0209] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含一或

多種含有給予於表 D 橫列中序列的組合之多肽或其他任何掩蔽部分之組合(MM)、受質序列(CM)、表 E 中的輕鏈變異區序列或輕鏈變異區 CDR 序列和重鏈變異區序列和重鏈變異區 CDR 序列。

表 D: 抗 CD71 可活化之抗體之組合

Comb. No.	掩蔽序列 (MM)	受質序列 (CM)	VL CDR SEQ ID NO	VH CDR SEQ ID NO
1	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)	12, 14, 15	9, 10, 11
2	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382)	12, 14, 15	9, 10, 11
3	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)	12, 14, 15	9, 10, 11
4	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)	12, 14, 15	9, 10, 11
5	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)	12, 14, 15	9, 10, 11
6	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)	12, 14, 15	9, 10, 11
7	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)	12, 14, 15	9, 10, 11
8	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)	12, 14, 15	9, 10, 11
9	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 423)	12, 14, 15	9, 10, 11
10	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680)	12, 14, 15	9, 10, 11
11	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681)	12, 14, 15	9, 10, 11
12	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682)	12, 14, 15	9, 10, 11
13	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683)	12, 14, 15	9, 10, 11

14	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684)	12, 14, 15	9, 10, 11
15	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685)	12, 14, 15	9, 10, 11
16	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686)	12, 14, 15	9, 10, 11
17	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687)	12, 14, 15	9, 10, 11
18	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688)	12, 14, 15	9, 10, 11
19	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 689)	12, 14, 15	9, 10, 11
20	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690)	12, 14, 15	9, 10, 11
21	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)	12, 14, 15	9, 10, 11
22	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)	12, 14, 15	9, 10, 11
23	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691)	12, 14, 15	9, 10, 11
24	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692)	12, 14, 15	9, 10, 11
25	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693)	12, 14, 15	9, 10, 11
26	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694)	12, 14, 15	9, 10, 11
27	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695)	12, 14, 15	9, 10, 11
28	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)	12, 14, 15	9, 10, 11
29	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)	12, 14, 15	9, 10, 11
30	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698)	12, 14, 15	9, 10, 11
31	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)	12, 14, 15	9, 10, 11
32	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)	12, 14, 15	9, 10, 11
33	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)	12, 14, 15	9, 10, 11

34	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382)	12, 14, 15	9, 10, 11
35	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)	12, 14, 15	9, 10, 11
36	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)	12, 14, 15	9, 10, 11
37	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)	12, 14, 15	9, 10, 11
38	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)	12, 14, 15	9, 10, 11
39	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)	12, 14, 15	9, 10, 11
40	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)	12, 14, 15	9, 10, 11
41	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 423)	12, 14, 15	9, 10, 11
42	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680)	12, 14, 15	9, 10, 11
43	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681)	12, 14, 15	9, 10, 11
44	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682)	12, 14, 15	9, 10, 11
45	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683)	12, 14, 15	9, 10, 11
46	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684)	12, 14, 15	9, 10, 11
47	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685)	12, 14, 15	9, 10, 11
48	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686)	12, 14, 15	9, 10, 11
49	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687)	12, 14, 15	9, 10, 11
50	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688)	12, 14, 15	9, 10, 11
51	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 689)	12, 14, 15	9, 10, 11
52	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690)	12, 14, 15	9, 10, 11
53	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)	12, 14, 15	9, 10, 11

54	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)	12, 14, 15	9, 10, 11
55	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691)	12, 14, 15	9, 10, 11
56	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692)	12, 14, 15	9, 10, 11
57	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693)	12, 14, 15	9, 10, 11
58	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694)	12, 14, 15	9, 10, 11
59	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695)	12, 14, 15	9, 10, 11
60	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)	12, 14, 15	9, 10, 11
61	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)	12, 14, 15	9, 10, 11
62	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698)	12, 14, 15	9, 10, 11
63	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)	12, 14, 15	9, 10, 11
64	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)	12, 14, 15	9, 10, 11
65	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)	12, 14, 15	9, 10, 11
66	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382)	12, 14, 15	9, 10, 11
67	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)	12, 14, 15	9, 10, 11
68	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)	12, 14, 15	9, 10, 11
69	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)	12, 14, 15	9, 10, 11
70	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)	12, 14, 15	9, 10, 11
71	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)	12, 14, 15	9, 10, 11
72	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)	12, 14, 15	9, 10, 11
73	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 423)	12, 14, 15	9, 10, 11

74	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680)	12, 14, 15	9, 10, 11
75	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681)	12, 14, 15	9, 10, 11
76	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682)	12, 14, 15	9, 10, 11
77	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683)	12, 14, 15	9, 10, 11
78	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684)	12, 14, 15	9, 10, 11
79	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685)	12, 14, 15	9, 10, 11
80	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686)	12, 14, 15	9, 10, 11
81	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687)	12, 14, 15	9, 10, 11
82	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688)	12, 14, 15	9, 10, 11
83	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 689)	12, 14, 15	9, 10, 11
84	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690)	12, 14, 15	9, 10, 11
85	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)	12, 14, 15	9, 10, 11
86	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)	12, 14, 15	9, 10, 11
87	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691)	12, 14, 15	9, 10, 11
88	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692)	12, 14, 15	9, 10, 11
89	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693)	12, 14, 15	9, 10, 11
90	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694)	12, 14, 15	9, 10, 11
91	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695)	12, 14, 15	9, 10, 11
92	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)	12, 14, 15	9, 10, 11
93	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)	12, 14, 15	9, 10, 11

94	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698)	12, 14, 15	9, 10, 11
95	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)	12, 14, 15	9, 10, 11
96	NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)	12, 14, 15	9, 10, 11
97	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)	12, 14, 15	9, 10, 11
98	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382)	12, 14, 15	9, 10, 11
99	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)	12, 14, 15	9, 10, 11
100	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)	12, 14, 15	9, 10, 11
101	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)	12, 14, 15	9, 10, 11
102	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)	12, 14, 15	9, 10, 11
103	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)	12, 14, 15	9, 10, 11
104	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)	12, 14, 15	9, 10, 11
105	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 423)	12, 14, 15	9, 10, 11
106	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680)	12, 14, 15	9, 10, 11
107	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681)	12, 14, 15	9, 10, 11
108	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682)	12, 14, 15	9, 10, 11
109	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683)	12, 14, 15	9, 10, 11
110	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684)	12, 14, 15	9, 10, 11
111	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685)	12, 14, 15	9, 10, 11
112	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686)	12, 14, 15	9, 10, 11
113	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687)	12, 14, 15	9, 10, 11

114	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688)	12, 14, 15	9, 10, 11
115	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 689)	12, 14, 15	9, 10, 11
116	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690)	12, 14, 15	9, 10, 11
117	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)	12, 14, 15	9, 10, 11
118	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)	12, 14, 15	9, 10, 11
119	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691)	12, 14, 15	9, 10, 11
120	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692)	12, 14, 15	9, 10, 11
121	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693)	12, 14, 15	9, 10, 11
122	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694)	12, 14, 15	9, 10, 11
123	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695)	12, 14, 15	9, 10, 11
124	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)	12, 14, 15	9, 10, 11
125	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)	12, 14, 15	9, 10, 11
126	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698)	12, 14, 15	9, 10, 11
127	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)	12, 14, 15	9, 10, 11
128	CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)	12, 14, 15	9, 10, 11

表 E：抗 CD-71 可活化之抗體組分

掩蔽序列 **(MM)**	受質序列 **(CM)**	**VL or VL CDRs**	**VH or VH CDRs**
QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 16)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 359)	SEQ ID NOS: 12, 14, 15	SEQ ID NOS: 9, 10, 11
QFCAWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 297)	TGRGPSWV (SEQ ID NO: 356)	SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 3
QFCPASYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 298)	PLTGRSGG (SEQ ID NO: 362)	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 4
QFCPWAYYLIGDCDI (SEQ ID NO: 299)	TARGPSFK (SEQ ID NO: 358)	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 5
QFCPWSAYLIGDCDI (SEQ ID NO: 300)	NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 395)	SEQ ID NOS: 13, 14, 15	
QFCPWSYALIGDCDI (SEQ ID NO: 301)	NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 396)		
QFCPWSYYAIGDCDI (SEQ ID NO: 302)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 397)		
QFCPWSYYLAGDCDI (SEQ ID NO: 303)	TSGRSANP (SEQ ID NO: 398)		
QFCPWSYYLIGACDI (SEQ ID NO: 304)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 370)		
NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 17)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 390)		
NLCAEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 305)	AQNLLGMV (SEQ ID NO: 378)		
NLCTAHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 306)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 377)		
NLCTEASFALDCRSY (SEQ ID NO: 307)	LAAPLGLL (SEQ ID NO: 389)		
NLCTEHAFALDCRSY (SEQ ID NO: 308)	STFPFGMF (SEQ ID NO: 379)		
NLCTEHSAALDCRSY (SEQ ID NO: 309)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 382)		

NLCTEHSFAADCRSY (SEQ ID NO: 310)	PAGLWLDP (SEQ ID NO: 392)		
NLCTEHSFALACRSY (SEQ ID NO: 311)	VAGRSMRP (SEQ ID NO: 399)		
NLCTEHSFALDCASY (SEQ ID NO: 312)	VVPEGRRS (SEQ ID NO: 400)		
CTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO: 313)	ILPRSPAF (SEQ ID NO: 401)		
CTEHSFALDC (SEQ ID NO: 314)	MVLGRSLL (SEQ ID NO: 402)		
	QGRAITFI (SEQ ID NO: 403)		
	SPRSIMLA (SEQ ID NO: 404)		
	SMLRSMPL (SEQ ID NO: 405)		
	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 412)		
	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 407)		
	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 789)		
	SGRSANPRG (SEQ ID NO: 790)		
	LSGRSDDH (SEQ ID NO: 791)		
	LSGRSDIH (SEQ ID NO: 792)		
	LSGRSDQH (SEQ ID NO: 793)		
	LSGRSDTH (SEQ ID NO: 794)		
	LSGRSDYH (SEQ ID NO: 795)		

	LSGRSDNP (SEQ ID NO: 796)		
	LSGRSANP (SEQ ID NO: 797)		
	LSGRSANI (SEQ ID NO: 798)		
	LSGRSDNI (SEQ ID NO: 799)		
	MIAPVAYR (SEQ ID NO: 800)		
	RPSPMWAY (SEQ ID NO: 801)		
	WATPRPMR (SEQ ID NO: 802)		
	FRLLDWQW (SEQ ID NO: 803)		
	ISSGL (SEQ ID NO: 804)		
	ISSGLLS (SEQ ID NO: 805)		
	ISSGLL (SEQ ID NO: 806)		
	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 680)		
	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 681)		
	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 682)		
	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 683)		
	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 684)		
	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 685)		
	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 686)		

	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 687)		
	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 688)		
	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 689)		
	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 690)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 691)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 692)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 693)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 694)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 695)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 696)		
	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 697)		
	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 698)		
	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 713)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 714)		
	GLSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 807)		
	GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 808)		

[0210] 在一些實施態樣中，本發明之可活化之抗體包含一或多種含有選自由表 D 或表 E 序列之組合的多

肽，其中多肽包含選自由表 D 或表 E 欄位中標題為「掩蔽序列(MM)」之序列、選自由表 D 或表 E 欄位中標題為「受質序列(CM)」之序列、選自由表 D 或表 E 欄位中標題為「VL 或 VL CDRs」或「VL CDRs SEQ ID NOs」之輕鏈變異區或輕鏈 CDR、以及選自由表 D 或表 E 欄位中標題為「VH 或 VH CDRs」或「VH CDRs SEQ ID NOs」之重鏈變異區或重鏈 CDR 之組合舉例來說，本發明之可活化之抗體包含組合 no, 54 之胺基酸序列，其中包含掩蔽序列 SEQ ID NO: 17、受質序列 SEQ ID NO: 412、含有 SEQ ID NOS: 12、14 和 15 之 VL CDR 序列的輕鏈變異區和含有 SEQ ID NOS: 9、10 和 11 之 VH CDR 序列的重鏈變異區因此，本文敘述含有至少任何表 D 中給予橫列之組合序列的可活化之抗體。類似的，本文敘述表 E 中掩蔽序列(MM)、受質序列(CM)、輕鏈變異區或輕鏈變異區 CDR 序列和重鏈變異區或重鏈變異區 CDR 序列之任何組合。含有表 D 或表 E 中掩蔽序列(MM)、受質序列(CM)、輕鏈變異區或輕鏈變異區 CDR 序列和重鏈變異區或重鏈變異區 CDR 序列之任何組合的可活化之抗體亦於本文中敘述。在一些實例性實施態樣中，至少包含表 E 中掩蔽序列(MM)、受質序列(CM)、輕鏈變異區或輕鏈變異區 CDR 序列和重鏈變異區或重鏈變異區 CDR 序列之組合序列的可活化之抗體可和一或多種毒素結合，該毒素包含尾海兔素(dolastatin)或其衍生物、耳抑素(單甲醇)或其衍生物、類美登素(類美登素)或其衍生物、倍癌黴素(duocarmycin)

或其衍生物、卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物以及吡咯并苯并二吖呼及其衍生物在一些實例性實施態樣中，至少包含表 D 中掩蔽序列(MM)、受質序列(CM)、輕鏈變異區或輕鏈變異區 CDR 序列和重鏈變異區或重鏈變異區 CDR 序列之任一組合序列的可活化之抗體可和一或多種毒素結合，該毒素包含耳抑素 E(單甲醇)、單甲基耳抑素 F(MMAF)、單甲基耳抑素 E(MMAE)、單甲基耳抑素 D(MMAD)、類美登素(類美登素) DM4、類美登素(類美登素)DM1、吡咯并苯并二吖呼、吡咯并苯并二吖呼二聚物和/或倍癌黴素。

[0211] 任何上述表 D 或表 E 之組合可人類免疫球蛋白恆定區結合以導致包含 IgG1、IgG2、IgG4 的全人 IgGs 或的導致改變功能例如 IgG1 N297A、IgG1 N297Q 或 IgG4 S228P 的人類 IgGs。描述於表 D 或表 E 的組合不受限於任何給予橫列所示的特定組合，因此可包含任何表 D 欄 2 的任何掩蔽序列(或表 E 欄 1)，與任何表 D 欄 3 的任何受質序列(或表 E 欄 2)結合，與任何表 D 欄 4 的任何 VL 序列或 VL CDR 序列套組(或表 E 欄 3)結合，與任何表 D 欄 5 的任何 HL 序列或 VH CDR 序列套組(或表 E 欄 4)結合。在本發明之表 D 欄 3 或表 E 欄 2 之受質序列外，任何本發明之 CM 可用於組合。在本發明之表 D 欄 4 或表 E 欄 3 之輕鏈變異區序列或輕鏈 CDR 序列外，任何本發明之輕鏈變異區序列或輕鏈 CDR 序列可用於組合。在本發明之表 D 欄 5 或表 E 欄 4 之重鏈變異區序列或重鏈

CDR 序列外，任何本發明之重鏈變異區序列或重鏈 CDR 序列可用於組合。

[0212] 在一些實施態樣中，抗體藥物共軛物(ADCs)和可活化之抗體藥物共軛物(AADCs)可包含一或多種含有表 F 給予橫列中輕鏈序列或輕鏈變異區序列、重鏈序列或重鏈變異區序列、連接子和毒素之組合或表 F 中輕鏈序列或輕鏈變異區序列、重鏈序列或重鏈變異區序列、連接子和毒素之任何組合的多肽。

表 F：抗 CD71 ADC 和抗 CD71 可活化 ADC 組合

Comb. No.	重鏈 **(HC) or HC** 變異區 **SEQ ID NO.**	輕鏈 **(LC) or LC** 變異區 **SEQ ID NO.**	連接子	毒素
1	5	7	vc	MMAD
2	5	7	PEG2-vc	MMAD
3	5	7	vc	MMAE
4	5	7	vc	倍癌黴素
5	5	7	spdb	DM4
6	325	323	vc	MMAD
7	325	323	PEG2-vc	MMAD
8	325	323	vc	MMAE
9	325	323	vc	倍癌黴素
10	325	323	spdb	DM4
11	325	327	vc	MMAD
12	325	327	PEG2-vc	MMAD
13	325	327	vc	MMAE
14	325	327	vc	倍癌黴素
15	325	327	spdb	DM4
16	5	810	vc	MMAD

17	5	810	PEG2-vc	MMAD
18	5	810	vc	MMAE
19	5	810	vc	倍癌黴素
20	5	810	spdb	DM4
21	325	329	vc	MMAD
22	325	329	PEG2-vc	MMAD
23	325	329	vc	MMAE
24	325	329	vc	倍癌黴素
25	325	329	spdb	DM4
26	5	812	vc	MMAD
27	5	812	PEG2-vc	MMAD
28	5	812	vc	MMAE
29	5	812	vc	倍癌黴素
30	5	812	spdb	DM4
31	325	331	vc	MMAD
32	325	331	PEG2-vc	MMAD
33	325	331	vc	MMAE
34	325	331	vc	倍癌黴素
35	325	331	spdb	DM4
36	5	814	vc	MMAD
37	5	814	PEG2-vc	MMAD
38	5	814	vc	MMAE
39	5	814	vc	倍癌黴素
40	5	814	spdb	DM4
41	325	333	vc	MMAD
42	325	333	PEG2-vc	MMAD
43	325	333	vc	MMAE
44	325	333	vc	倍癌黴素
45	325	333	spdb	DM4
46	5	816	vc	MMAD
47	5	816	PEG2-vc	MMAD

48	5	816	vc	MMAE
49	5	816	vc	倍癌黴素
50	5	816	spdb	DM4
51	325	335	vc	MMAD
52	325	335	PEG2-vc	MMAD
53	325	335	vc	MMAE
54	325	335	vc	倍癌黴素
55	325	335	spdb	DM4
56	5	818	vc	MMAD
57	5	818	PEG2-vc	MMAD
58	5	818	vc	MMAE
59	5	818	vc	倍癌黴素
60	5	818	spdb	DM4
61	325	337	vc	MMAD
62	325	337	PEG2-vc	MMAD
63	325	337	vc	MMAE
64	325	337	vc	倍癌黴素
65	325	337	spdb	DM4
66	5	820	vc	MMAD
67	5	820	PEG2-vc	MMAD
68	5	820	vc	MMAE
69	5	820	vc	倍癌黴素
70	5	820	spdb	DM4
71	325	673	vc	MMAD
72	325	673	PEG2-vc	MMAD
73	325	673	vc	MMAE
74	325	673	vc	倍癌黴素
75	325	673	spdb	DM4
76	5	824	vc	MMAD
77	5	824	PEG2-vc	MMAD
78	5	824	vc	MMAE

79	5	824	vc	倍癌黴素
80	5	824	spdb	DM4
81	325	702	vc	MMAD
82	325	702	PEG2-vc	MMAD
83	325	702	vc	MMAE
84	325	702	vc	倍癌黴素
85	325	702	spdb	DM4
86	5	826	vc	MMAD
87	5	826	PEG2-vc	MMAD
88	5	826	vc	MMAE
89	5	826	vc	倍癌黴素
90	5	826	spdb	DM4
91	325	671	vc	MMAD
92	325	671	PEG2-vc	MMAD
93	325	671	vc	MMAE
94	325	671	vc	倍癌黴素
95	325	671	spdb	DM4
96	5	822	vc	MMAD
97	5	822	PEG2-vc	MMAD
98	5	822	vc	MMAE
99	5	822	vc	倍癌黴素
100	5	822	spdb	DM4
101	325	704	vc	MMAD
102	325	704	PEG2-vc	MMAD
103	325	704	vc	MMAE
104	325	704	vc	倍癌黴素
105	325	704	spdb	DM4
106	5	828	vc	MMAD
107	5	828	PEG2-vc	MMAD
108	5	828	vc	MMAE
109	5	828	vc	倍癌黴素

110	5	828	spdb	DM4
111	325	706	vc	MMAD
112	325	706	PEG2-vc	MMAD
113	325	706	vc	MMAE
114	325	706	vc	倍癌黴素
115	325	706	spdb	DM4
116	5	830	vc	MMAD
117	5	830	PEG2-vc	MMAD
118	5	830	vc	MMAE
119	5	830	vc	倍癌黴素
120	5	830	spdb	DM4
121	325	708	vc	MMAD
122	325	708	PEG2-vc	MMAD
123	325	708	vc	MMAE
124	325	708	vc	倍癌黴素
125	325	708	spdb	DM4
126	5	832	vc	MMAD
127	5	832	PEG2-vc	MMAD
128	5	832	vc	MMAE
129	5	832	vc	倍癌黴素
130	5	832	spdb	DM4
131	325	710	vc	MMAD
132	325	710	PEG2-vc	MMAD
133	325	710	vc	MMAE
134	325	710	vc	倍癌黴素
135	325	710	spdb	DM4
136	5	834	vc	MMAD
137	5	834	PEG2-vc	MMAD
138	5	834	vc	MMAE
139	5	834	vc	倍癌黴素
140	5	834	spdb	DM4

141	325	712	vc	MMAD
142	325	712	PEG2-vc	MMAD
143	325	712	vc	MMAE
144	325	712	vc	倍癌黴素
145	325	712	spdb	DM4
146	5	836	vc	MMAD
147	5	836	PEG2-vc	MMAD
148	5	836	vc	MMAE
149	5	836	vc	倍癌黴素
150	5	836	spdb	DM4
151	325	323	vc	MMAD
152	325	323	PEG2-vc	MMAD
153	325	323	vc	MMAE
154	325	323	vc	倍癌黴素
155	325	323	spdb	DM4
156	325	650	vc	MMAD
157	325	650	PEG2-vc	MMAD
158	325	650	vc	MMAE
159	325	650	vc	倍癌黴素
160	325	650	spdb	DM4
161	5	809	vc	MMAD
162	5	809	PEG2-vc	MMAD
163	5	809	vc	MMAE
164	5	809	vc	倍癌黴素
165	5	809	spdb	DM4
166	325	652	vc	MMAD
167	325	652	PEG2-vc	MMAD
168	325	652	vc	MMAE
169	325	652	vc	倍癌黴素
170	325	652	spdb	DM4
171	5	811	vc	MMAD

172	5	811	PEG2-vc	MMAD
173	5	811	vc	MMAE
174	5	811	vc	倍癌黴素
175	5	811	spdb	DM4
176	325	654	vc	MMAD
177	325	654	PEG2-vc	MMAD
178	325	654	vc	MMAE
179	325	654	vc	倍癌黴素
180	325	654	spdb	DM4
181	5	813	vc	MMAD
182	5	813	PEG2-vc	MMAD
183	5	813	vc	MMAE
184	5	813	vc	倍癌黴素
185	5	813	spdb	DM4
186	325	656	vc	MMAD
187	325	656	PEG2-vc	MMAD
188	325	656	vc	MMAE
189	325	656	vc	倍癌黴素
190	325	656	spdb	DM4
191	5	815	vc	MMAD
192	5	815	PEG2-vc	MMAD
193	5	815	vc	MMAE
194	5	815	vc	倍癌黴素
195	5	815	spdb	DM4
196	325	658	vc	MMAD
197	325	658	PEG2-vc	MMAD
198	325	658	vc	MMAE
199	325	658	vc	倍癌黴素
200	325	658	spdb	DM4
201	5	817	vc	MMAD
202	5	817	PEG2-vc	MMAD

203	5	817	vc	MMAE
204	5	817	vc	倍癌黴素
205	5	817	spdb	DM4
206	325	660	vc	MMAD
207	325	660	PEG2-vc	MMAD
208	325	660	vc	MMAE
209	325	660	vc	倍癌黴素
210	325	660	spdb	DM4
211	5	819	vc	MMAD
212	5	819	PEG2-vc	MMAD
213	5	819	vc	MMAE
214	5	819	vc	倍癌黴素
215	5	819	spdb	DM4
216	325	672	vc	MMAD
217	325	672	PEG2-vc	MMAD
218	325	672	vc	MMAE
219	325	672	vc	倍癌黴素
220	325	672	spdb	DM4
221	5	823	vc	MMAD
222	5	823	PEG2-vc	MMAD
223	5	823	vc	MMAE
224	5	823	vc	倍癌黴素
225	5	823	spdb	DM4
226	325	701	vc	MMAD
227	325	701	PEG2-vc	MMAD
228	325	701	vc	MMAE
229	325	701	vc	倍癌黴素
230	325	701	spdb	DM4
231	5	825	vc	MMAD
232	5	825	PEG2-vc	MMAD
233	5	825	vc	MMAE

234	5	825	vc	倍癌黴素
235	5	825	spdb	DM4
236	325	670	vc	MMAD
237	325	670	PEG2-vc	MMAD
238	325	670	vc	MMAE
239	325	670	vc	倍癌黴素
240	325	670	spdb	DM4
241	5	821	vc	MMAD
242	5	821	PEG2-vc	MMAD
243	5	821	vc	MMAE
244	5	821	vc	倍癌黴素
245	5	821	spdb	DM4
246	325	703	vc	MMAD
247	325	703	PEG2-vc	MMAD
248	325	703	vc	MMAE
249	325	703	vc	倍癌黴素
250	325	703	spdb	DM4
251	5	827	vc	MMAD
252	5	827	PEG2-vc	MMAD
253	5	827	vc	MMAE
254	5	827	vc	倍癌黴素
255	5	827	spdb	DM4
256	325	705	vc	MMAD
257	325	705	PEG2-vc	MMAD
258	325	705	vc	MMAE
259	325	705	vc	倍癌黴素
260	325	705	spdb	DM4
261	5	829	vc	MMAD
262	5	829	PEG2-vc	MMAD
263	5	829	vc	MMAE
264	5	829	vc	倍癌黴素

265	5	829	spdb	DM4
266	325	707	vc	MMAD
267	325	707	PEG2-vc	MMAD
268	325	707	vc	MMAE
269	325	707	vc	倍癌黴素
270	325	707	spdb	DM4
271	5	831	vc	MMAD
272	5	831	PEG2-vc	MMAD
273	5	831	vc	MMAE
274	5	831	vc	倍癌黴素
275	5	831	spdb	DM4
276	325	709	vc	MMAD
277	325	709	PEG2-vc	MMAD
278	325	709	vc	MMAE
279	325	709	vc	倍癌黴素
280	325	709	spdb	DM4
281	5	833	vc	MMAD
282	5	833	PEG2-vc	MMAD
283	5	833	vc	MMAE
284	5	833	vc	倍癌黴素
285	5	833	spdb	DM4
286	325	711	vc	MMAD
287	325	711	PEG2-vc	MMAD
288	325	711	vc	MMAE
289	325	711	vc	倍癌黴素
290	325	711	spdb	DM4
291	5	835	vc	MMAD
292	5	835	PEG2-vc	MMAD
293	5	835	vc	MMAE
294	5	835	vc	倍癌黴素
295	5	835	spdb	DM4

[0213] 本發明之抗體藥物共軛物(ADC)或本發明之可活化之抗體藥物共軛物(AADC)可包含含有列於表 F 給予橫列之胺基酸序列、連接子和毒素的組合之一或多個多肽。因此，本發明之抗體藥物共軛物(ADC)或本發明之可活化之抗體藥物共軛物(AADC)包含列於給予橫列之胺基酸序列、連接子和毒素的組合或以特殊組合提供係於本文中描述。例如，本發明之抗體藥物共軛物可包含組合 no.45 之胺基酸序列，其包含含有胺基酸序列 SEQ ID NO: 325 之重鏈、含有胺基酸序列 SEQ ID NO: 333 之輕鏈以及 spdb-DM4 連接子-毒素。在本發明中所述之其他 AADC 實例中，本發明之抗體藥物共軛物可包含組合 no.33 之胺基酸序列，其包含含有胺基酸序列 SEQ ID NO: 325 之重鏈、含有胺基酸序列 SEQ ID NO: 331 之輕鏈以及 vc-MMAE 連接子-毒素。

[0214] 任何列於表 F 之組合，其列出重鏈和輕鏈變異區，可與人類免疫球蛋白恆定區結合以導致包含 IgG1、IgG2、IgG4 的全人 IgGs 或的導致改變功能例如 IgG1 N297A、IgG1 N297Q 或 IgG4 S228P 的人類 IgGs。表 F 所述之組合不限於顯示於任何給予橫列的特定組合，且因此可包含任何表 F 欄 2 之重鏈序列或重鏈變異區序列，與表 F 欄 3 之輕鏈序列或輕鏈變異區序列結合，與欄 4 之任一連接子結合，與欄 5 之任一毒素結合。除了列於欄 2 之重鏈序列或重鏈變異區序列之外，本發明所述之任

何重鏈序列或重鏈變異區序列可用於組合中。除了列於欄 3 之輕鏈序列或輕鏈變異區序列之外，本發明所述之任何輕鏈序列或輕鏈變異區序列可用於組合中。除了列於欄 4 的連接子之外，本發明所述之任何連接子可用於組合中。除了列於欄 5 的毒素之外，本發明所述之任何毒素可用於組合中。

[0215] 在一些實施態樣中，可活化之抗體之血清半衰期係大於相對應抗體之血清半衰期；例如，可活化之抗體之 pK 係大於相對應抗體知 pK。在一些實施態樣中，可活化之抗體之血清半衰期係和相對應抗體之血清半衰期類似。In some embodiments, the serum half-life of the activatable antibody is at least 15 days when administered to an organism. 在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 15 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 12 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 11 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 10 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 9 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 8 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 7 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 6 天。在

一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 5 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 4 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 3 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 2 天。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 24 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 20 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 18 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 16 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 14 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 12 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 10 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 8 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 6 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 4 小時。在一些實施態樣中，當投予生物體時，可活化之抗體之血清半衰期係為至少 3 小時。

[0216] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體和/

或共軛的可活化抗 CD71 抗體係為單專一性的。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體係為多專一性的，例如，以非限制性實而言，雙專一性的或三專一性的。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體係經配方為 pro-雙專一性 T 細胞銜接器 (BITE)分子的部分。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體係經配方為 pro-嵌合抗原受體(CAR)修飾 T 細胞或其他改造之受體。

[0217] 在一些實施態樣中，可活化之抗體或其抗原結合片段係被嵌入多專一性可活化之抗體或其抗原結合片段，其中至少一多專一性可活化之抗體的臂會專一性結合至 CD71。在一些實施態樣中，可活化之抗體或其抗原結合片段係被嵌入雙專一性可活化之抗體或其抗原結合片段，其中至少一多專一性可活化之抗體的臂會專一性結合至 CD71。

[0218] 在一些實施態樣中，本文所述抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體係用於與一或多個額外的劑之連結或額外的劑的組合。合適額外的劑包含用於目前預期應用之藥學和/或手術治療，例如癌症。舉例來說，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體可用於和額外的化學治療或抗癌劑連結。

[0219] 在一些實施態樣中，額外的劑係為化學治療

劑，例如選自由下列所組成之群組的化學治療劑：歐洲紫杉醇、紫杉醇、紫杉醇蛋白(例如：白蛋白-共軛紫杉醇)、阿黴素、奧沙利鉑、卡鉑、順鉑、愛萊諾迪肯和吉西他濱。

[0220] 在一些實施態樣中，額外的劑係為檢查哨抑制劑、激酶抑制劑、在腫瘤微環境中目標為抑制劑的劑和/或 T 細胞或 NK 促效劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為放射線治療，單獨或和另一個額外的劑組合，例如化學治療或抗癌劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為疫苗，致癌病毒和/或 DC-活化劑，例如，以非限定實例而言，類鐸受體(TLR)促效劑和/或 α-CD40。在一些實施態樣中，額外的劑係為腫瘤-標的抗體用於透握 ADCC 殺死腫瘤或透過直接共軛至毒素(如抗體藥物共軛物(ADC))。

[0221] 在一些實施態樣中，檢查哨抑制劑係為標的為選自由下列所組成之群組的抑制劑：CTLA-4、LAG-3、PD-1、CD71、TIGIT、TIM-3、B7H4、和 Vista。在一些實施態樣中，激酶抑制劑係為選自由下列所組成之群組：B-RAFi、MEKi 和 Btk 抑制劑如依魯替尼。在一些實施態樣中，激酶抑制劑係為截剋瘤。在一些實施態樣中，腫瘤微環境抑制劑係選自由下列所組成之群組： IDO 抑制劑、α-CSF1R 抑制劑、α-CCR4 抑制劑、TGF-beta、骨髓-衍生抑制性細胞或調節性 T 細胞。在一些實施態樣中，促效劑係選自由下列所組成之群組：Ox40、GITR、CD137、ICOS、CD27 和 HVEM。

[0222] 在一些實施態樣中，抑制劑係為 CTLA-4 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 LAG-3 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 PD-1 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 CD71 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 TIGIT 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 TIM-3 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 B7H4 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 Vista 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 B-RAFi 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 MEKi 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 Btk 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為依魯替尼。在一些實施態樣中，抑制劑係為截剋瘤。在一些實施態樣中，抑制劑係為 IDO 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 α-CSF1R 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 α-CCR4 抑制劑。在一些實施態樣中，抑制劑係為 TGF-beta. 在一些實施態樣中，抑制劑係為 骨髓-衍生抑制性細胞。在一些實施態樣中，抑制劑係為調節性 T 細胞。

[0223] 在一些實施態樣中，促效劑係為 Ox40。在一些實施態樣中，促效劑係為在一些實施態樣中，促效劑係為在一些實施態樣中，促效劑係為 GITR。在一些實施態樣中，促效劑係為 CD137。在一些實施態樣中，促效劑係為 ICOS。在一些實施態樣中，促效劑係為 CD27。在一些實施態樣中，促效劑係為 HVEM。

[0224] 在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛抗

體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係在治療期間和/或治療後結合一或多種額外的劑例如化學治療劑、抗炎劑和/或免疫抑制劑一起投予。在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體以及額外的劑係經配方成單一治療組分，且抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體以及額外的劑係同時投予。或者，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體以及額外的劑係和彼此為分離的，例如，每一個係經配方成分開的治療組分，且抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體 以及額外的劑係同時投予或抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體及額外的劑係於治療療程的不同時間投予。例如，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體可在投予額外的劑之前投予、抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體可接在投予額外的劑之後投予、或抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑和係為輪替投予。如本文所述，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體以及額外的劑係以單一劑量或多劑量給藥投予。

[0225] 在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑係共同投予。例如，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑可經配方成單一組分或以二或多種不同組份投予。在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑可相繼投予，或抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑係於治療療程的不同時間投予。

[0226] 在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體在治療期間和/或治療後結合一或多種額外的劑一起投予，例如，以非限制性實例而言，化學治療劑、抗炎劑和/或免疫抑制劑 ，例如烷化劑、抗代謝劑、微管蛋白聚合抑制劑(anti-microtubule agent)、拓樸異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素和/或其他任何核苷酸破壞劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為紫杉醇類，例如紫杉醇(如紫杉醇蛋白®)。在一些實施態樣中，額外的劑係為抗代謝劑，例如吉西他濱。在一些實施態樣中，額外的劑係為烷化劑，例如含鉑藥物的化學治療，例如卡鉑或順鉑。在一些實施態樣中，額外的劑係為靶向劑，例如激酶抑制劑，如索拉非尼或厄洛替尼。在一些實施態樣中，額外的

劑係為靶向劑(targeted agent)，例如另一個抗體，如單株抗體(如安維汀)、雙專一性抗體或多專一性抗體。在一些實施態樣中，額外的劑係為蛋白酶體抑制劑，例如萬科(bortezomib)或卡菲佐米(carfilzomib)。在一些實施態樣中，額外的劑係為免疫調節劑，例如雷利度胺(lenolidominde)或 IL-2。在一些實施態樣中，額外的劑係為放射線。在一些實施態樣中，額外的劑係為熟知本領域技術人員所所認定之標準的劑。

[0227] 在一些實施態樣中，額外的劑係為另一個抗體或其抗原結合片段、另一個共軛的抗體或其抗原結合片段、另一個可活化之抗體或其抗原結合片段和/或另一個共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段。在一些實施態樣中，額外的劑係為另一個抗體或其抗原結合片段、另一個共軛的抗體或其抗原結合片段、另一個可活化之抗體或其抗原結合片段和/或另一個共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段，對於一級抗體或其抗原結合片段、第一共軛的抗體或其抗原結合片段、可活化之抗體或其抗原結合片段和/或共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段具有相同的標的，例如對於 CD71。在一些實施態樣中，額外的劑係為另一個抗體或其抗原結合片段、另一個共軛的抗體或其抗原結合片段、另一個可活化之抗體或其抗原結合片段和/或另一個共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段，對於一級抗體或其抗原結合片段、第一共軛的抗體或其抗原結合片段、可活化之抗體或其抗原結合片段和/或共軛的可

活化之抗體或其抗原結合片段具有不同的標的。

[0228] 在非限制性實例中，抗體或其抗原結合片段和/或可活化之抗體之 AB 係為任一列於表 1 之標的的結合配偶體。

表 1：實例性標的

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LIF-R	STEAP1
Alpha-4 整合素	CD56	DLK1	玻尿酸酶	Lewis X	STEAP2
Alpha-V 整合素	CD64	DLL4	ICOS	LIGHT	TAG-72
alpha4beta1 整合素	CD70	DPP-4	IFNalpha	LRP4	TAPA1
alpha4beta7 整合素	CD71	DSG1	IFNbeta	LRRC26	TGFbeta
AGR2	CD74	EGFR	IFNgamma	MCSP	TIGIT
Anti-Lewis-Y		EGFRviii	IgE	Mesothelin	TIM-3
Apelin J 受體	CD80	Endothelin B 受體 (ETBR)	IgE 受體 (FceRI)	MRP4	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MUC1	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	Mucin-16 (MUC16, CA-125)	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Na/K ATPase	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	嗜中性細胞彈性蛋白酶	TLR8
C5 complement	CD125	ERBB3	IL2	NGF	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	F protein of RSV	IL11	Nicastrin	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	Notch 受體 s	TNFalpha

CA19-9 (Lewis a)	CD137	FGF-2	IL12p40	Notch 1	TNFR
碳酸酐酶 9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12Rbeta1	Notch 2	TNFRS12A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	Notch 3	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	Notch 4	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	NOV	運體蛋白
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	運體蛋白受體
CD11a	CEACAM5 (CEA)	Folate 受體	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGFRalpha	VCAM-1
CD25	膠原蛋白	GITR	IL29	PDGFRbeta	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	磷脂絲胺酸	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受體 s	IL4R	P1GF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	Insulin 受體	PSMA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 配體	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	鞘氨醇 1-磷酸鹽	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0229] 如同非限制性實例，抗體或抗原結合片段和/或可活化之抗體之 AB 係為或衍生自列於表 2 之抗體。

表 2：AB 之實例性來源

抗體商業名稱　(抗體名稱)	標的
Avastin™ (bevacizumab)	VEGF
Lucentis™ (ranibizumab)	VEGF
Erbitux™ (cetuximab)	EGFR
Vectibix™ (panitumumab)	EGFR
Remicade™ (infliximab)	TNFα
Humira™ (adalimumab)	TNFα
Tysabri™ (natalizumab)	整合素 α4
Simulect™ (basiliximab)	IL2R
Soliris™ (eculizumab)	Complement C5
Raptiva™ (efalizumab)	CD11a
Bexxar™ (tositumomab)	CD20
Zevalin™ (ibritumomab tiuxetan)	CD20
Rituxan™ (rituximab)	CD20
Ocrelizumab	CD20
Arzerra™ (ofatumumab)	CD20
Gazyva™ (obinutuzumab)	CD20
Zenapax™ (daclizumab)	CD25
Adcetris™ (brentuximab vedotin)	CD30
Myelotarg™ (gemtuzumab)	CD33
Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicin)	CD33
Campath™ (alemtuzumab)	CD52
ReoPro™ (abiciximab)	糖蛋白受體 IIb/IIIa

Xolair™ (omalizumab)	IgE
Herceptin™ (trastuzumab)	Her2
Kadcyla™ (trastuzumab emtansine)	Her2
Synagis™ (palivizumab)	F protein of RSV
(ipilimumab)	CTLA-4
(tremelimumab)	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(pertuzumab)	Her2-neu
(ertumaxomab)	CD3/Her2-neu
Orencia™ (abatacept)	CTLA-4
(tanezumab)	NGF
(bavituximab)	磷脂絲胺酸
(zalutumumab)	EGFR
(mapatumumab)	EGFR
(matuzumab)	EGFR
(nimotuzumab)	EGFR
ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(edrecolomab)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel™ (etanercept)	TNF-R
Amevive™ (alefacept)	1-92-LFA-3
Antril™, Kineret™ (ankinra)	IL-1Ra
GC1008	TGFbeta
	Notch, e.g., Notch 1
	Jagged 1 or Jagged 2

(adecatumumab)	EpCAM
(figitumumab)	IGF1R
(tocilizumab)	IL-6 受體
Stelara™ (ustekinumab)	IL-12/IL-23
Prolia™ (denosumab)	RANKL

[0230] 在一些實施態樣中，額外的抗體或其抗原結合片段、共軛的抗體或其抗原結合片段、可活化之抗體或其抗原結合片段和/或共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段係為單株抗體、區域抗體、單鏈、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、scFv、scAb、dAb、單域重鏈抗體或單域輕鏈抗體。在一些實施態樣中，額外的抗體或其抗原結合片段、共軛的抗體或其抗原結合片段、可活化之抗體或其抗原結合片段和/或共軛的可活化之抗體或其抗原結合片段係為小鼠、其他齧齒目、嵌合體、人化或全人單株抗體。

[0231] 本發明亦提供透過在會導致多肽表現的條件下培養細胞以製造抗 CD71 抗體和/或可活化抗 CD71 抗體多肽的方法，其中細胞包含含有編碼本文所述之抗體和/或可活化之抗體之單離核苷酸分子、和/或包含彼等單離核苷酸序列之建構物。本發明亦提供透過在會導致抗體和/或可活化之抗體表現的條件下培養細胞以製造抗體和/或可活化之抗體的方法，其中細胞包含含有編碼本文所述之抗體和/或可活化之抗體之單離核苷酸分子、和/或包含彼等單離核苷酸序列之建構物。

[0232] 本發明亦提供一種製造於活化狀態會結合至

CD71 之可活化之抗體的方法，透過：(a)培養包含編碼會導致可活化之抗體表現的條件下可活化之抗體之核苷酸建構物的細胞，其中可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、可切割部分(CM)、專一性結合至 CD71 的抗體或其抗原結合片段(AB)，(i)其中 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽；且(ii)其中 CM 係位於可活化之抗體中，其中當可活化之抗體在為未經切割狀態，MM 會干擾 AB 對 CD71 的結合且在切割的狀態下，MM 不會干擾或與 AB 對 CD71 專一性的結合競爭；並且(b)回覆可活化之抗體。合適的 AB、MM 和/或 CM 包含任一於本文所揭露的 AB、MM 和/或 CM。

[0233] 在一些實施態樣中，在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N 端至 C 段如下：MM-CM-AB or AB-CM-MM。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含介於 MM 和 CM 之間的連接胜肽。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含介於 CM 和 AB 之間的連接胜肽。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含第一連接胜肽(LP1)和第二連接胜肽(LP2)，在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N 端至 C 段如下：MM-LP1-CM-LP2-AB or AB-LP2-CM-LP1-MM。在一些實施態樣中，兩個鍵結胜肽不需要和彼此完全相同。在一些實施態樣中，在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N 端至 C 段如下：間隔 -MM-LP1-CM-LP2-AB or AB-LP2-CM-LP1-MM-間隔。

[0234] 在一些實施態樣中，至少一個 LP1 或 LP2 包含胺基酸序列所自由下列所組成之群組：$(GS)_n$、$(GGS)_n$、$(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO: 339) 和 $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 340)，其中 n 為至少為 1 的整數。

[0235] 在一些實施態樣中，至少一個 LP1 或 LP2 包含胺基酸序列所自由下列所組成之群組：GGSG (SEQ ID NO: 341)、GGSGG (SEQ ID NO: 342)、GSGSG (SEQ ID NO: 343)、GSGGG (SEQ ID NO: 344)、GGGSG (SEQ ID NO: 345)和 GSSSG (SEQ ID NO: 346)。

[0236] 在一些實施態樣中，LP1 包含胺基酸序列 GSSGGSGGSGGSG (SEQ ID NO: 347)、GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO: 348)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 349)、GSSGGSGGSGGSGGGS (SEQ ID NO: 350)、GSSGGSGGSG (SEQ ID NO: 351)或 GSSGGSGGSGS (SEQ ID NO: 352)。

[0237] 在一些實施態樣中，LP2 包含胺基酸序列 GSS、GGS、GGGS (SEQ ID NO: 353)、GSSGT (SEQ ID NO: 354) or GSSG (SEQ ID NO: 355)。

[0238] 本發明亦提供透過對有需要的個體投予本文所述之治療有效量的抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體來預防、延緩其進程、治療、減輕症狀或其他方式改善個體中 CD71 調節疾病。

[0239] 本發明亦提供透過對有需要的個體投予本文所述之治療有效量的抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗

體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體來預防、延緩其進程、治療、減輕症狀或其他方式改善個體中癌症。CD71 已知會在不同種類癌症中表現，例如，以非限制性實例而言，腺癌、膽管(膽道)癌、膀胱癌、乳癌，例如三重陰性乳癌和 Her2-陰性乳癌、類癌、子宮頸癌、膽管癌、直腸癌、子宮內膜癌、膠質瘤、頭部頸部癌，如頭頸鱗狀細胞癌，白血病、肝癌、肺炎，如 NSCLC、SCLC，淋巴瘤、黑色素瘤、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、攝護腺癌，例如轉移性去勢療法無效前列腺癌，腎臟癌、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌和泌尿上皮癌。

[0240] 在一些實施態樣中，癌症係為和 CD-71 表現腫瘤相關聯。在一些實施態樣中，癌症係由於 CD-71 表現腫瘤。

[0241] 抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體可用於彼等方法的任一實施態樣中，且可用於投予在任一疾病階段。例如，彼等抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體可透與受任一階段癌症所苦的病患，從早期到轉移階段。本文所用術語個體和病患係可交換使用。

[0242] 在一些實施態樣中，個體係為哺乳類，例如人類、非人類靈長目、寵物(如貓、狗、馬)、家畜、役畜或動物園動物。在一些實施態樣中，個體係為人類。在一

些實施態樣中，個體係為寵物。在一些實施態樣中，個體係為受到獸醫照顧的動物。

[0243] 抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和其治療配方係投予至受到或易受到疾病或和畸變的 CD71 表現和/或活性相關之失調所苦的病患。個體受到或易受到疾病或和畸變的 CD71 表現和/或活性相關之失調所苦係可用本領域技術所熟知的各種方法鑑定。例如，受癌症或其他腫瘤症狀所苦的個體可用任一臨床和/或實驗室檢測，例如身體檢查和血液、尿液和/或糞便分析來評估健康狀態以判別。受炎症或發炎失調所苦的個體可用任一臨床和/或實驗室檢測，例如身體檢查和/或體液分析，例如血液、尿液和/或糞便分析來評估健康狀態以判別。

[0244] 投予受疾病或和畸變的 CD71 表現和/或活性相關之失調所苦的病患抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體會在實驗室或臨床目標達成後認定為成功。例如，投予受疾病或和畸變的 CD71 表現和/或活性相關之失調所苦的病患抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體會在一或多種疾病或失調相關症狀減緩、減少、抑制或不再進一步進展，如惡化階段，後認定為成功。投予受疾病或和畸變的 CD71 表現和/或活性相關之失調所苦的病患抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化

抗 CD-71 抗體會在疾病或失調進入緩解期或不再進一步進展，如惡化階段，後認定為成功。

[0245] 在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和其治療配方係投予受到或易受到疾病或失調所苦的個體，彼等個體受到癌症或其他腫瘤的情況所苦，其中個體的疾病細胞會表現 CD71。在一些實施態樣中，疾病細胞係和畸變的 CD71 表現和/或活性相關。在一些實施態樣中，疾病細胞係和正常的 CD71 表現和/或活性相關。受到或易受到疾病或失調所苦的個體，其中個體疾病細胞表現 CD71，係可利用任一種類本領域技術已知的方法鑑定。例如，受癌症或其他腫瘤症狀所苦的個體可用任一臨床和/或實驗室檢測，例如身體檢查和血液、尿液和/或糞便分析來評估健康狀態以判別。例如，受炎症或發炎失調所苦的個體可用任一臨床和/或實驗室檢測，例如身體檢查和/或體液分析，例如血液、尿液和/或糞便分析來評估健康狀態以判別。

[0246] 在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和其治療配方係投予受到或易受到和細胞表現 CD71 相關或彼等細胞的存在、生長、增殖、轉移和/或活性相關的疾病或失調所苦之個體，彼等個體係受到癌症或其他腫瘤症狀所苦。在一些實施態樣中，疾病細胞係和畸變的 CD71 表現和/或活性相關。在一些實施態樣中，疾病

細胞係和正常的 CD71 表現和/或活性相關。受到或易受和細胞表現 CD71 相關的疾病或失調所苦的個體，係可利用任一種類本領域技術已知的方法鑑定。例如，受癌症或其他腫瘤症狀所苦的個體可用任一臨床和/或實驗室檢測，例如身體檢查和血液、尿液和/或糞便分析來評估健康狀態以判別。例如，受炎症和/或發炎失調所苦的個體可用任一臨床和/或實驗室檢測，例如身體檢查和/或體液分析，例如血液、尿液和/或糞便分析來評估健康狀態以判別。

[0247] 投予受 CD71 表現相關之疾病和失調所苦的病患抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體會在實驗室或臨床目標達成後認定為成功。例如，投予受細胞表現 CD71 相關之疾病和失調所苦的病患抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體會在和疾病或失調相關之症狀減緩、減少、抑制或不再進一步進展，如惡化階段，後認定為成功。投予受細胞表現 CD71 相關之疾病和失調所苦的病患抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體會在疾病或失調進入緩解期或不再進一步進展，如惡化階段，後認定為成功。

[0248] 在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體係在治療期間和/或治療後和一或多種額外的

劑例如，化學治療劑、抗發炎劑和/或免疫抑制劑共同投予。在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑係同時投予。例如，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑可經配方成單一組分或以二或多種不同組份投予。在一些實施態樣中，抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD-71 抗體和額外的劑係相繼投予。

[0249] 本發明亦提供對於治療、減緩症狀、延緩進展疾病或失調的方法，其中疾病細胞表現 CD71 表現，彼等方法包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的抗體或本發明之共軛的抗體或含有本發明之共軛抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，失調或疾病係為癌症。

[0250] 本發明亦提供對於治療、減緩症狀、延緩進展和細胞表現 CD71 相關的疾病或失調的方法，彼等方法包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的抗體或本發明之共軛的抗體或含有本發明之共軛抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，和細胞表現 CD7 相關的失調或疾病係為癌症。在一些實施態樣中，癌症係為腺癌、膽管(膽道)癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、三陰性乳腺癌、Her2-陰性乳腺癌、類癌、頸癌、膽管癌、直腸癌、大腸癌、子宮內膜癌、膠質瘤、頭頸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、淋巴癌、黑色素

瘤、食道癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、轉移性閹割抗性前列腺癌、腎癌、肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿道腫瘤或泌尿上皮癌。在一些實施態樣中，天然配體係為運體蛋白. 在一些實施態樣中，該哺乳類 CD71 之表現和/或活性係畸變的在一些實施態樣中，該方法包含投予額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

[0251] 本發明亦提供抑制或減少生長、增殖或轉移表現哺乳類 CD71 細胞之方法，彼等方法包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的抗體或本發明之共軛的抗體或含有本發明之共軛抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，天然配體係為運體蛋白。在一些實施態樣中，該哺乳類 CD71 之表現和/或活性為畸變的在一些實施態樣中，該方法包含投予額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

[0252] 本發明亦提供抑制、阻止或預防天然配體對哺乳類 CD71 結合之方法，包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的抗體或本發明之共軛的抗體或含有本發明之共軛抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，天然配體係為運體蛋白。在一些實施態樣中，該哺乳類 CD71 之表現和/或活性係畸變的在一些實施態樣中，該方法包含投予額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

[0253] 本發明亦提供對於治療、減緩症狀、延緩進

展失調或疾病的方法，其中疾病細胞表現 CD71，彼等方法包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的可活化之抗體或本發明之共軛的可活化之抗體或含有本發明之共軛的可活化之抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，該失調或疾病係為癌症。

[0254] 本發明亦提供對於治療、減緩症狀、延緩進展和細胞表現 CD71 相關之失調或疾病的方法，彼等方法包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的可活化之抗體或本發明之共軛的可活化之抗體或含有本發明之共軛的可活化之抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，該失調或疾病係為癌症。在一些實施態樣中，和細胞表現 CD71 相關之失調或疾病係為癌症。在一些實施態樣中，癌症係為腺癌、膽管(膽道)癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、三陰性乳腺癌、Her2-陰性乳腺癌、類癌、頸癌、膽管癌、直腸癌、大腸癌、子宮內膜癌、膠質瘤、頭頸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、淋巴癌、黑色素瘤、食道癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、轉移性閹割抗性前列腺癌、腎癌、肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿道腫瘤或泌尿上皮癌。在一些實施態樣中，天然配體係為運體蛋白.在一些實施態樣中，該哺乳類 CD71 之表現和/或活性係畸變的在一些實施態樣中，該方法包含投予額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

[0255] 本發明亦提供抑制或減少生長、增殖或轉移

表現哺乳類 CD71 之細胞的方法，彼等方法包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的可活化之抗體或本發明之共軛的可活化之抗體或含有本發明之共軛的可活化之抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，天然配體係為運體蛋白。在一些實施態樣中，該哺乳類 CD71 之表現和/或活性係畸變的在一些實施態樣中，該方法包含投予額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

[0256] 本發明亦提供抑制、阻止或預防天然配體對哺乳類 CD71 結合之方法，包含對其有需求的個體投予治療有效量之本發明的可活化之抗體或本發明之共軛的可活化之抗體或含有本發明之共軛的可活化之抗體的藥學組成物。在一些實施態樣中，天然配體係為運體蛋白。在一些實施態樣中，該哺乳類 CD71 之表現和/或活性係畸變的在一些實施態樣中，該方法包含投予額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

[0257] 本發明亦提供在不同種類的診斷和/或預防指示中利用可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體的方法和套組。例如，本發明提供偵測個體或樣本中之切割劑和有興趣之標的的存在或不存在的方法，利用(i) 將個體或樣本與抗 CD-71 可活化之抗體接觸，其中抗 CD-71 可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當抗 CD-71 可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C

端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；(a) 其中 MM 係為抑制 AB 對 CD71 結合的胜肽，且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列，並且不是 AB 之天然發生結合配偶體的修飾形式；且 (b) 其中，當 AB 為未切割且在非活化狀態時，MM 會干擾 AB 對 CD71 的專一性結合，且當 AB 為切割的且在活化的狀態下，MM 不會干擾或競爭 AB 對 CD71 的專一性結合；且 (ii) 在個體或樣本中測量活化的抗 CD71 可活化之抗體的值，其中在個體或樣本中可偵測活化的抗 CD71 可活化之抗體的值指示切割劑和 CD71 係存在於個體或樣本中且其中不可偵測活化的抗 CD71 可活化之抗體的值指示切割劑和 CD71 兩者皆不存在於個體或樣本中。

[0258] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體係為與治療劑共軛結合的可活化抗 CD71 抗體。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體係不與劑共軛結合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位於 AB 上。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測量可活化抗 CD71 抗體的值可透過會專一性結合到活化的抗體之第二試劑來達成，其中試劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0259] 在彼等方法和套組的實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含可偵測標記。在彼等方法和套組的實施態樣中，可偵測標記包含成像劑、對比劑、酶、螢光標記、

發色團、染料、一或多種金屬離子或基於配體的標記。在彼等方法和套組的實施態樣中，成像劑包含放射性同位素。在彼等方法和套組的實施態樣中，放射性同位素係為銦或鎵。在彼等方法和套組的實施態樣中，對比劑包含碘、釓或氧化鐵。在彼等方法和套組的實施態樣中，酶包含過氧化物酶、鹼性磷酸酶或 β-半乳糖苷酶。在彼等方法和套組的實施態樣中，螢光標記包含黃色螢光蛋白質(YFP)、藍色螢光蛋白質(CFP)、綠色螢光蛋白質(GFP)、修飾的紅色螢光蛋白質(mRFP)、紅色螢光蛋白質tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED 或銪衍生物。在彼等方法和套組的實施態樣中，冷光標記包含 N-甲基吖啶衍生物。在彼等方法和套組的實施態樣中，標記包含 Alexa Fluor®標記，例如 Alex Fluor® 680 或 Alexa Fluor® 750。在彼等方法和套組的實施態樣中，基於配體之標記包含生物素、抗生物素蛋白、鏈親和素或一或多種半抗原。

[0260] 在彼等方法和套組的實施態樣中，個體係為哺乳類。在彼等方法和套組的實施態樣中，個體係為人類。在一些實施態樣中，個體係為非人哺乳類，例如非人靈長類、寵物(如貓、狗、馬)家畜、役畜或動物園動物。在一些實施態樣中，個體係為齧齒目。

[0261] 在彼等方法和套組的實施態樣中，方法係為活體內方法。在彼等方法的一些實施態樣中，方法係為原位方法。在彼等方法的一些實施態樣中，方法係為活體外方法。在彼等方法的一些實施態樣中，方法係為試管內方

法。

[0262] 在彼等方法和套組的實施態樣中，方法係用於鑑定或其他方法精選適用於本發明地抗 CD71 可活化之抗體治療的病患群，跟隨對有需求個體投予該可活化抗 CD71 抗體和/或共軛的活化抗 CD71 抗體的治療。例如，對兩者測試為陽性的病患(如 CD71)以及切割在彼等方法中所測試之抗 CD71 可活化之抗體的可切割部分(CM)受質的蛋白酶係被認定為包含該 CM 之抗 CD71 可活化之抗體之合適的候選者，然後投予所述病患經測試之治療有效量的可活化之抗體和/或共軛的可活化抗 CD71 抗體。同樣的，對兩者測試任一或皆為陰性的病患(如 CD71)以及切割在彼等方法中所測試之可活化之抗體 CM 之受質的蛋白酶係被認定為另一種形式療法之合適的候選者。在一些實施態樣中，彼等病患可已其他抗 CD71 可活化之抗體測試，直到對治療合適的抗 CD71 可活化之抗體被鑑定出來(例如，包含在病患的疾病位置被切割的 CM 之抗 CD71 可活化之抗體)在一些實施態樣中，病患係接著被投予治療有效量的可活化抗 CD71 抗體和/或病患測試為陽性的共軛。合適的 AB、MM 和/或 CM 包含本發明之任一 AB、MM 和/或 CM。

[0263] 根據本發明之藥學組成物可包含本發明之抗體和載體。彼等藥學組成物可被包含在套組中，例如，診斷套組。

[0264] 在一些實施態樣中，藥學組成物包含本發明

之抗體、本發明之可活化之抗體和/或本發明之共軛的可活化之抗體和載體。在一些實施態樣中，藥學組成物包含額外的劑。在一些實施態樣中，額外的劑係為治療劑。

【圖式簡單說明】

[0265] 圖 1 係為描述本發明之抗 CD71 抗體結合至人類 CD71 能力的示意圖。

[0266] 圖 2 係為描述本發明之不同抗 CD71 抗體結合至人類 CD71 能力的示意圖。

[0267] 圖 3A 係為描述在可活化之抗體係完整的或經蛋白水解活化時，本發明之未共軛的和共軛的抗 CD71 抗體結合至人類 CD71 能力的示意圖。圖 3B 係為描述本發明之共軛的抗 CD71 抗體和活化的共軛的抗 CD71 抗體在試管內細胞活性的示意圖。

[0268] 圖 4 係為描述本發明之共軛的可活化抗 CD71 抗體在 NCI-H292 異種移植腫瘤內的效力之示意圖。

[0269] 圖 5 係為描述本發明之共軛的可活化抗 CD71 抗體在乳癌 HCC1806 異種移植腫瘤內的效力之示意圖。

[0270] 圖 6A 係為描述本發明之抗 CD71 抗體結合至食蟹獼猴初代腎臟上皮細胞之示意圖，圖 6B 係為描述本發明之抗 CD71 抗體結合至食蟹獼猴 CD71 但不和小鼠 CD71 結合之示意圖，以及圖 6C 係為描述本發明之小鼠和人源的抗 CD71 抗體結合至人類 BxPC3 細胞株之示意圖。

[0271] 圖 7 係為描述單一劑量的本發明之抗 CD71 抗

體例證相對於食蟹獼猴 CD71 母體抗體具延長的半衰期之示意圖。

[0272] 圖 8 係為描述本發明之共軛的可活化抗 CD71 抗體在投予食蟹獼猴時的藥物動力學之示意圖。

[0273] 圖 9 係為描述本發明之共軛的可活化抗 CD71 抗體在投予食蟹獼猴時的可忍受度之示意圖。

[0274] 圖 10 係為描述在重組 CD71 和其配體運體蛋白的實例性檢測法之示意圖。

[0275] 圖 11A 係為描述在本發明之抗 CD71 抗體和運體蛋白之間對於 CD71 的競爭性結合檢測法之示意圖。圖 11B 係為描述運體蛋白對 CD71 之結合的結合檢測法之示意圖，例證本發明之抗 CD71 抗體對結合的抑制。

[0276] 圖 12A、12B 和 12C 係為描述在原發性和轉移性癌症組織種類中決定 CD71 表現值實例性免疫組織化學檢測法。

[0277] 圖 13A、13B 和 13C 係描述以小鼠中非霍奇金氏淋巴瘤腫瘤異種移植研究本發明之可活化抗 CD71 共軛的抗體(ADCCs)的實例性效力。

[0278] 圖 14A 至 14G 係描述食蟹獼猴中抗 CD71 共軛的可活化之抗體(ADCCs)的實例性忍受度。

[0279] 圖 15 係描述在不同細胞株中利用抗 CD71 抗體之實例性 CD71 表現值，以及在相同細胞株中利用本發明之抗 CD71 抗體和藥物共軛二級抗體之細胞毒性研究。

[0280] 圖 16A 至 16D 係描述本發明中不同抗 CD71

可活化共軛的抗體在不同人類來源細胞株對 CD71 結合的能力之實例性研究。

[0281] 圖 17A 至 17D 係描述本發明中不同抗 CD71 藥物共軛物在不同人細胞株的細胞毒性之實例性研究。

[0282] 圖 18 係描述本發明之不同可活化抗 CD71 抗體藥物共軛物在非霍奇金氏淋巴瘤腫瘤來源 Raji 細胞株之細胞毒性的實例性研究。

[0283] 圖 19 係描述本發明之不同抗 CD71 可活化之抗體結合至人類 CD71 能力的實例性研究。

[0284] 圖 20A 和 20B 係描述本發明之不同抗 CD71 抗體藥物共軛物(ADC)和抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛物(AADC)在源自病患之異種移植腫瘤模式之效力的實例性研究。

[0285] 圖 21A 至 21H 係描述本發明之不同抗 CD71 抗體藥物共軛物在不同大腸直腸癌衍生細胞株之細胞毒性的實例性研究。

[0286] 圖 22A 和 22B 係描述本發明之不同抗 CD71 抗體藥物共軛物和可活化藥物共軛物在 HT29 大腸直腸癌衍生細胞株之細胞毒性的實例性研究。

[0287] 圖 23A 和 23B 係描述本發明之可活化抗 CD71 共軛的抗體(AADCs)在小鼠中利用非霍奇金氏淋巴瘤腫瘤異種移植的實例性效力研究。

[0288] 圖 24A 和 24B 係描述本發明之可活化抗 CD71 共軛的抗體(AADCs)在小鼠中利用非小細胞肺癌

(NCI-H292)腫瘤異種移植的實例性效力研究。

[0289] 圖 25 係描述本發明之可活化抗 CD71 共軛的抗體(AADCs)在小鼠中利用胰臟癌(BxPC3)腫瘤異種移植的實例性效力研究。

[0290] 圖 26A 和 26B 係描述本發明之可活化抗 CD71 共軛的抗體(AADCs)在小鼠中利用源自病患腫瘤異種移植(非霍奇金氏淋巴瘤)的實例性效力研究。

[0291] 圖 27A 和 27B 係描述本發明之可活化抗 CD71 共軛的抗體(AADCs)在小鼠中利用源自病患腫瘤異種移植的實例性效力研究。

[0292] 圖 28 係描述本發明之不同的抗 CD71 抗體和可活化之抗體對 CD71

[0293] 圖 29A 至 29C 係描述本發明之不同的抗 CD71 可活化之抗體和可活化之抗體藥物共軛物在不同人源細胞株中對人類 CD71 結合能力的實例性研究。

[0294] 圖 30A 至 30D 係描述本發明之不同的抗 CD71 可活化之抗體在不同人源細胞株中對人類 CD71 試管內結合能力的實例性研究。

[0295] 圖 31A 至 31J 係描述本發明之不同的抗 CD71 可活化藥物共軛物在不同癌症來源細胞株中細胞毒性的實例性研究。

[0296] 圖 32A 和 32B 係描述本發明之抗 CD71 抗體和抗體藥物共軛物在不同人源小細胞肺癌細胞株中對人類 CD71 結合能力的實例性研究。

[0297] 圖 33A 和 33B 係描述本發明之抗 CD71 抗體在不同人源小細胞肺癌細胞株中對人類 CD71 結合能力的實例性研究。

[0298] 圖 34 係描述在多種源自病患轉移性癌症樣本中 CD71 之表現值的實例性研究。

[0299] 圖 35 係描述在胰臟癌小鼠模式中本發明之抗 CD71 抗體在活體內對腫瘤結合的實例性研究。

[0300] 圖 36 係描述在轉移性乳癌小鼠模式中本發明之抗 CD71 抗體在活體內對腫瘤結合的實例性研究。

[0301] 圖 37 係描述在轉移性肺癌異種移植模式中本發明之抗 CD71 抗體在原位結合的實例性研究。

【實施方式】

本發明之詳細描述

[0302] 本發明提供單株抗體 (mAbs) 和專一性結合至 CD71 之可活化單株抗體，亦稱為運鐵蛋白受體 1(TfR1)。在一些實施態樣中，單株抗體和可活化單株抗體係被含 CD71 之細胞內化。術語「CD71」的使用係意欲包含彼等之任何變化，例如於非限制性例子中，CD-71 和/或 CD71 及所有變化係於此可交換地使用。

[0303] CD71 係為主要和運鐵蛋白結合的跨膜醣蛋白。CD71 係對細胞恆定為必須的。CD71 係持續性透過配體-調節胞吞作用再利用，

[0304] 畸變的表現或 CD71 的活性以及 CD71-相關訊

息係和許多疾病和失調的病原性相關，例如癌症。CD71係在多種癌症中過度表現，包括實體和血液性癌症。CD71 具有廣泛的細胞表面表現。惡性細胞內的 CD71 會調節細胞分裂所需之較高的鐵攝入。CD71 亦和白血病不利的預後相關。

[0305] 由於 CD71 是普遍的多種癌症指標，故為理想標的。

[0306] 本發明提供對於治療、預防、延緩進展、改善和/緩和和畸變 CD71 表現及/或活性相關的疾病或失調症狀之方法有效用的抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體及/或共軛可活化抗 CD71 抗體。例如，可活化抗 CD71 抗體可用於治療、預防、延遲進展、改善和/緩和癌症和其他腫瘤情況症狀的方法。

[0307] 本發明提供對於治療、預防、延緩進展、改善和/緩和和細胞表現 CD71 相關疾病或失調之症狀有效用的抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體及/或共軛可活化抗 CD71 抗體。在一些實施態樣中，細胞係和畸變 CD71 表現和/或活性相關。在一些實施態樣中，係和正常 CD71 表現和/或活性相關。例如，可活化抗 CD71 抗體係用於治療、預防、延遲進展、改善和/緩和癌症和其他腫瘤情況症狀的方法。

[0308] 本發明提供對於疾病細胞中治療、預防、延緩進展、改善和/緩和疾病或失調之症狀有效用的抗 CD71 抗體、共軛的抗 CD71 抗體、可活化抗 CD71 抗體及/或共

靶可活化抗 CD71 抗體。在一些實施態樣中，疾病細胞係和正常 CD71 表現和/或活性相關。舉例來說，可活化抗 CD71 抗體可用於治療、預防、延緩進展、改善和/緩和癌症和其他腫瘤情況症狀的方法。

[0309] 可活化抗 CD71 抗體及/或共靶可活化抗 CD71 抗體包含專一性結合至耦接到掩蔽部分(MM)之 CD71 的抗體或其抗原結合片段，其中耦接至 MM 會減少抗體或其抗原結合片段結合到 CD71 的能力。在一些實施態樣中，MM 係透過包含蛋白酶受質之序列共靶，例如，在個體中治療位置和 CD71 共定位之蛋白酶。

[0310] 本發明實例性可活化抗 CD71 抗體包含，例如，含有下列重鏈變異和輕鏈變異序列或從彼等衍生出來之重鏈和輕鏈的可活化之抗體。

muM21 VH:

EVQLQESGTVLARPGASVKMSCKAS**GYTFTSYWMH**WVKQRPGQGLEWIG**AIYPGNSETG**YNQNFKGKAKLTAVTSASTAYMDLSSLTNEDSAVYYCTR**ENWDPGFAF**WGQGTLITVSA (SEQ ID NO: 1)

muM21 VL:

DIVMTQTPAIMSASPGEKVTITC**SASSSVYYMY**WFQQKPGTSPKLWIY**STSNLAS**GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYC**QQRRNYPYT**FGGGTKLEIKRA (SEQ ID NO: 2)

hu2vHa 變異重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYWMH**WVR QAPGQGLEWMG**AIYPGNSETG**YAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**ENWDPGFAF**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)

hu2vHb 變異重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAS**GYTFTSYWMH**WVR QAPGQGLEWIG**AIYPGNSETG**YAQKFQGRATLTADTSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCTR**ENWDPGFAF**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 4)

hu2vHc 變異重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAS**GYTFTSYWMH**WVR QAPGQGLEWIG**AIYPGNSETG**YAQKFQGRATLTADTSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCTR**ENWDPGFAF**WGQGTLITVS S (SEQ ID NO: 5)

hu21vKa 變異輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSVYYMY**WYQQKPG KAPKLLIY**STSNLAS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYC**QQRRNYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 6)

hu21vKb 變異輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSVYYMY**WFQQKPG KAPKLWIY**STSNLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPED FATYYC**QQRRNYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 7)

hu21vKc 變異輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT**CRASSSVYYMY**WFQQKPG KAPKLWIY**STSNLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPED FATYYC**QQRRNYPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 8)

[0311] 本發明之實例性可活化抗 CD71 抗體包含，例如包含變異區重鏈互補性決定區域 1 (VH CDR1, 於此亦稱為 CDRH1)序列、變異區重鏈互補性決定區域 2 (VH CDR2, 於此亦稱為 CDRH2)序列、變異區重鏈互補性決定區域 3 (VH CDR3, 於此亦稱為 CDRH3)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 1 (VL CDR1，於此亦稱為 CDRL1)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 2 (VL CDR2，於此亦稱為 CDRL2)序列、變異區輕鏈互補性決定區域 3 (VL CDR3，於此亦稱為 CDRL3)序列之組合的可活化之抗體，其中至少一互補性決定區域(CDR)序列係選自由下列所組成之群組：包含胺基酸序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)之 VH CDR1 序列、包含胺基酸序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)之 VH CDR2 序列、包含胺基酸序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)之 VH CDR3 序列、包含胺基酸序列

SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12) 或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)之 VL CDR1 序列、包含胺基酸序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)之 VL CDR2 序列、包含胺基酸序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)之 VL CDR3 序列。

[0312] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含含有或衍生自如專利合作條約公告案號 WO 2014/144060、WO 2014/189973、WO 2014/020140；美國專利案號 8,663,598、8,129,503、7,736,647、7,572,895、4,434,156；美國專利申請公告案號 US2014114054、US20140212423、US2013177579、US2013045206、US20130216476、US20120282176 及/或中國專利案號 CN101245107B 中之重鏈，將此揭示內容併入本文以供參考。

[0313] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含含有或衍生自示於表 12 之重鏈胺基酸序列的重鏈。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含含有或衍生自示於表 12 之輕鏈胺基酸序列的輕鏈。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含含有或衍生自示於表 12 之重鏈胺基酸序列的重鏈和含有或衍生自示於表 12 之輕鏈胺基酸序列的輕鏈。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12A 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12B 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表

12C 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12D 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12E 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12F 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12G 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12H 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12I 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12J 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12K 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12L 組組合中之重鏈變異區域和輕鏈變異區域的組合。

[0314] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12A 組之重鏈序列之互補性決定區域(CDR)重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12A 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12A 組之重鏈序列及示於表 12A 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的

組合。

[0315] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12B 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12B 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12B 組之重鏈序列及示於表 12B 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0316] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12C 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12C 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12C 組之重鏈序列及示於表 12C 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0317] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12D 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12D 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12D 組之重鏈序列及示於表 12D 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0318] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12E 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12E 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12E 組之重鏈序列及示於

表 12E 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0319] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12F 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12F 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12F 組之重鏈序列及示於表 12F 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0320] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12G 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12G 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12G 組之重鏈序列及示於表 12G 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0321] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12H 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12H 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12H 組之重鏈序列及示於表 12H 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0322] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 I 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 I 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 I 組之重鏈序列之 CDR

重鏈序列和示於表 12 I 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0323] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 J 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 J 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 J 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列和示於表 12 J 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0324] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 K 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 K 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 K 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列和示於表 12 K 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

[0325] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 L 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 L 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 12 L 組之重鏈序列之 CDR 重鏈序列和示於表 12 L 組之輕鏈序列之 CDR 輕鏈序列的組合。

表 12：結合 CD71 之可活化之抗體的變異重鏈區域(VH)和變異輕鏈區域(VL)序列

A組	
VH	VTLKVCGPGILQPSQTLGLACTFSGISLSTSGMGLSWLRKPSGKALEWLASIW NNDNYYNPSLKSRLTISKETSNNQVFLKLTSVDTADSTTYFCAWRERTMVTT SMLWTTGVKEPQSPS (SEQ ID NO: 425)
VL	DILMTQSPASLSASVGENVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLLYKEKT LAEGVSSRFSGSGSGTQFSLRINSLQPEDFGSYYCQHHYGIPWTFGGGTKLEIK R (SEQ ID NO: 426)
B組	
VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEI NPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAY HYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 427)
VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTDYAMHWVRQAPGQGLEWMG GISTYFGRTNYNQKFKGRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGLS GNYVMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 428)
VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGNI YPGSGSTKYDERFKSRVTITVDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCTRGGYDSR AWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 429)
VH	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGNSITSEYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISY SGTTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQLSLKLSSVTAADTAVYYCARYGYGNPATR YFDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 430)
VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEI APTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAY HYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 431)
VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEI NPANGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAY HYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 432)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPKLLVYDAT NLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPLTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 433)
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIY RASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNEAPPTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 434)
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRARQSVSTSSYSFMHWYQQPAGQPPKLLIK YASIQESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHTWEIPFTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 435)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKTNKLLLYSGST LQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 436)

VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPKLLVYDAT NLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFAGTPLTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 437)
C組	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWIRQAPGKGLEWIAMIY YDSSKMNYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVPTSHY VVDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 438)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSNYGMHWIRQAPGQGLEWIAMI YYDSSKMNYADTVKGRFTITRDNSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCAVPTSHY VVDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 440)
VH	EVQLVESGGGLVQPGNSLTLSCVASGFTFSNYGMHWIRQAPKKGLEWIAMIY YDSSKMNYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAMYYCAVPTSHY VVDVWGQGVSVTVSS (SEQ ID NO: 442)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYDIHWVRQAPGQGLEWMGW IYPGDGSTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREWAY WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 443)
VH	EVQLQQSGAVLVKPGASVKLSCPASGFNIKDTYIHWVIQRPEQGLEWIGRIDP ANGDTKCDPKFQVKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYFCVRDYLYPYY FDFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 988)
VH	QSMEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGYIWS GGSTDYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARRYGTSYPDYGD ANGFDPWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 989)
VL	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCQASQDIGNWLAWYQQKPGKSPQLLIYGATSL ADGVPSRFSGSRSGTQFSLKISRVQVEDIGIYYCLQAYNTPWTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 985)
VL	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCQASQDIGNWLAWYQQKPGKSPQLLIYGATSL ADGVPSRFSGSRSGTQFSLKISRVQVEDIGIYYCLQAYNTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 986)
VL	KIVMTQSPKSMSMSVGERVTLNCRASESVDTYVSWYQQKPEQSPELLIYGAS NRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYYCGQTYNYPLTFGAGTKLE LKR (SEQ ID NO: 987)
VL	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQRPKLLIYRAST LASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQCYSSSNVDNTFGGGTE VVVKR (SEQ ID NO: 990)
D組	
VH	MEWSWIFLFLLSGTAGVLSEVELQQFGIEMVKPGASVKISCKASGYIFTDYHM DWVRQSHGKSLEWIGDIDPKYDRVTYNQKFKGKASLTADKSSSTAYMELRS LTSEDTAVYYCAKTGAYGDYLAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 444)
VH	MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTSYW INWVKLRPGQGLEWIGDIYPGSGSTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSL ASEDSALYYCARSAYRYDWFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 445)

VH	MLLGLKWVFFVVFYQGVHCEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTY AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYL QMNNLKTEDTAMYYCVAYGSRNYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 446)
VH	MGWSWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPEVVKPGASMKMSCKTSGYKFTGY YMDWVKQSLGASFEWIGRVIPSNGDTRYNQKFEGKATLTVDRSSSTAYMEL NSLTSEDSAVYYCARKPLSGNAADYWGQGTSVTVST (SEQ ID NO: 447)
HC	EVQLQQSGPEVVKPGASMKMSCKTSGYKFTGYYMDWVKQSLGASFEWIGR VIPSNGDTRYNQKFEGKATLTVDRSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARKPLSG NAADYWGQGTSVTVSTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 448)
VL	MKLPVRLLVLMFWIPASSSDLVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSDG NTYFYWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSAGGSGTYFTLKISRVEAED LGVYFCSQTTHFPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 449)
VL	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNL AWYQQKQGKSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGS YYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 450)
VL	MESQTQVLMSLLFWVSGTCGDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNS GNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQ AEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 451)
VL	MTMLSLAPLLSLLLLCVSDSRAETTVTQSPASLSVATGEKVTIRCITSTDIDDD MNWYQQKPGEPPKLLISDGNTLRPGVPSRFSSSGYGTDFVFTIENTLSEDITDY YCMQSDNMPFTFGSGTKLEIKR (SEQ ID NO: 452)
LC	ETTVTQSPASLSVATGEKVTIRCITSTDIDDDMNWYQQKPGEPPKLLISDGNTL RPGVPSRFSSSGYGTDFVFTIENTLSEDITDYYCMQSDNMPFTFGSGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 453)
E組	
VH	MEWSWVMLFLLSGTAGVRSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGY TMNWVKQSHGENLEWIGRINPHNGGTDYNQKFKDKAPLTVDKSSNTAYMEL LSLTSEDSAVYYCARGYYYYSLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 454)
VL	MDFQVQIFSFLLISASVILSRGQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSIDYIH WYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYY CHQRNSYPWTFGGGTRLEIR (SEQ ID NO: 455)
F組	

VH	MAQVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFNTEYMAWVRQAPGKGLEWVS AIKEQSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAQM HHEAEVKFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 456)
VH	MAQVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFKFSAEYMSWVRQAPGKGLEWVS TIKMNNGSTYYADSVKGRFTISRDNSKHTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPM AWRGNVVRAENLRFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 457)
G組	
VH	MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTIYW IHWVKQRPGQGLEWIATIYPGNSDIIYNQKFKGKAKLTAVTSASTAYMELSSL TNEASAVYYCTRQGYDYYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 458)
VL	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDVQITQSPSYLAASPGETIIINCRASKSISKY LAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPQDFAMY YCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 459)
VL	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLTCKASENVVTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGAS NRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQGYSYPYTFGGGTKL EIKR (SEQ ID NO: 460)
VL	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDVQITQSPSYLAASPGETIIINCRASKSISKY LAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPQDFAMY YCQQHNEYPWTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 461)
VL	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDVQITQSPSYLAASPGETIIINCRASKSISKY LAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPQDFAMY YCQQHNEYPWTFGGGTKLQIK (SEQ ID NO: 462)
VL	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLTCKASENVVTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGAS NRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQGYSYPYTFGGGTKL QIKR (SEQ ID NO: 463)
VL	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDVQITQSPSYLAASPGETIIINCRASKSISKY LAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPQDFAMY YCQQHNEYPWTFGGGTKLQIKR (SEQ ID NO: 464)
H組	
VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYTMHWVRQAPGKGLEWVADI AYDGSTKYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAVA GEGYFDLWGRGTLVTVS (SEQ ID NO: 465)
VH	QVQLQQSGGGVVQPGGSLRLSCAASEFTFSASGMHWVRQAPGKGLEWMAFI AYDGNQKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRGEDTAVYYCAKEMQR EGYFDYWGQGTLVTVS (SEQ ID NO: 466)
VH	QVQLAESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIS TSGSSIYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMDSLRDDDTAVYYCARDLHGDY AFDSWGQGTLVTVS (SEQ ID NO: 467)
VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSSSWS HFDYWGQGTLVTVS (SEQ ID NO: 468)

VH	QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNYAINWVRQAPGKGLEWVANIH HDGNGKYYVDSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMDSLRAEDTAIYYCARDGYGG YLDLWGQGTLVTVS (SEQ ID NO: 469)
VH	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSG YGDYPDYWGQGTLVTVS (SEQ ID NO: 470)
VL	SNFMLTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGK NNRPSGIPDRFSGSKSGNSASLDISGLQSEDEADYYCATWDDNLSGPIFGGGT KVTVLG (SEQ ID NO: 471)
VL	SQSALTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQLPGTAPKLLIYRNN QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAWVFGGGT KLTVLGA (SEQ ID NO: 472)
VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNN RPSGIPDRFSGSKSGNSASLDISGLQSEDEADYYCATWDDNLSGPIFGGGTKVT VLG (SEQ ID NO: 473)
VL	SDVVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQYISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQESYNTPLFTFGPGTKLEI KR (SEQ ID NO: 474)
VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNN RPSGIPDRFSGSGSGNTASLTITGAQAEDEADYYCAAWDDSLSGPVFGGGTKV TVLG (SEQ ID NO: 475)
VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRN ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTK LTVLG (SEQ ID NO: 476)
VH / VL	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYTMHWVRQAPGKGLEWVADI AYDGSTKYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAVA GEGYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQDPAVSVALGQTV RITCQGDSLRSYYASWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAWVFGGGTKLTVLGA (SEQ ID NO: 477)
VH / VL	QVQLQQSGGGVVQPGGSLRLSCAASEFTFSASGMHWVRQAPGKGLEWMAFI AYDGNQKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRGEDTAVYYCAKEMQR EGYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQDPAVSVALGQTV RITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSKSGNSAS LDISGLQSEDEADYYCATWDDNLSGPIFGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 478)
VH / VL	QVQLAESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIS TSGSSIYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMDSLRDDDTAVYYCARDLHGDY AFDSWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQ GDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSKSGNSASLDISG LQSEDEADYYCATWDDNLSGPIFGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 479)
VH / VL	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSSSWS HFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASQYISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFATYYCQESYNTPLFTFGPGTKLEIKR (SEQ ID NO: 480)

VH / VL	QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNYAINWVRQAPGKGLEWVANIH HDGNGKYYVDSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMDSLRAEDTAIYYCARDGYGG YLDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITC QGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSGSGNTASLTIT GAQAEDEADYYCAAWDDSLSGPVFGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 481)
VH / VL	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSG YGDYPDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQDPAVSVALGQTVR ITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVMYGRNERPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLQPEDEANYYCAGWDDSLTGPVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 482)
I組	
VH	MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTIYW IHWVKQRPGQGLEWIATIYPGNSDIIYNQKFKGKAKLTAVTSASTAYMELSSL TNEASAVYYCTRQGYDYYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 483)
VL	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDVQITQSPSYLAASPGETIIINCRASKSISKY LAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPQDFAMY YCQQHNEYPWTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 484)
J組	
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAHETMVWVRQAPGKGLEWVSHIP PVGQDPFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALLPKRGP WFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 485)
K組	
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAHETMVWVRQAPGKGLEWVSHIP PVGQDPFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALLPKRGP WFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 485)
VH / VL	MASYELTQPPSVSVAPGQTARITCSGDALGNKYASWYQQKPGQAPVLVIYED SKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSSGDSPCRAFGGGTKLT VLGSGGSTITSYNVYYTKLSSSGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARHSIYRCFFAVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 487)
L組	
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFKSYGMQWVRQAPGKGLEWVAVI SFDGSSRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVS (SEQ ID NO: 999)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1000)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SFDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1001)

VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SFDGGSRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1002)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFKSYGMQWVRQAPGKGLEWVAVI SFDGGSRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1003)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMQWVRQAPGKGLEWVAVI SFDGGSRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1004)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPGKGLEWVAVI SFDGGSRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1005)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMQWVRQAPGKGLEWVSVI SFDGGNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGAL WGGYYSPVDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1006)
VH	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMQWVRQAPGKGLEWVSIV SFDGGNRYYADSIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGALW GGYYSPIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1007)
VL	DFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQ RPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWVFGGGTK LAVL (SEQ ID NO: 1008)
VL	DFMLTQPQSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQ RPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNQWVFGGGTK LAVL (SEQ ID NO: 1009)
VL	QSXLTQPPSVSGSPGQSVTISCTGSSSNIGSXNYVSWYQQXPGTAPKLMIYEN NKRPSGVPDRFSGSKXXSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSWDSSLSX (SEQ ID NO: 1010)
VL	DSALTQPPSVSGSPGQSVTISCTGSSSNIIASNSVQWYQQLPGTAPKTVIYEDTQ RPSGVPDRFSGSKDSSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSAYHWVFGGGT KLAVL (SEQ ID NO: 1011)
VL	DSALTQPPSVSGSPGQSVTISCTGSSSNIIASNSVQWYQQLPGTAPKTVIYENTQ RPSGVPDRFSGSKDSSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDSAYHWVFGGGT KLAVL (SEQ ID NO: 1012)
VL	DFMLTQPHSVSESPGKTVIISCTRSDGTIAGYYVQWYQQRPGRAPTTVIFEDTQ RPSGVPDRFSGSIDRSSNSASLTISGLQTEDEADYYCQSYDRDHWVFGGGTKL TVLG (SEQ ID NO: 1013)
VL	DFMLTQPHSVSESPGKTVIISCTRSDGTIAGYYVQWYQQRPGRAPTTVIFEDTQ RPSGVPDRFSGSIDRSSNSASLTISGLQTEDEADYYCQSYDSRDHWVFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 1014)
VL	DFMLTQPQSVSESPGKTVIISCTRSTGTIASNSVQWYQQRPGRAPTTVIFDETQ RPSGVPDRFSGSIDRSSNSASLTISGLQTEDEADYYCQSYDSRDQWVFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 1015)

VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSLPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1016)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGKAPKTVIYEDTQ LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYDSAYHWVFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1017)
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYS (SEQ ID NO: 1018)
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGKAPKTVIYEDTQ LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYDSAYHWVFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1019)
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGKAPKTVIYEDTQ LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYNSAYHWVFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1020)
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGKAPKTVIYEDTQ LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYNSAYQWVFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1021)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLTWYQQKPGTAPKRLIYGATS LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCLQYSSFPWTFGQGTKVEVK (SEQ ID NO: 1022)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGTAPKTVIYEDTQ LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCQSYDSAYHWVFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1023)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGTAPKTVIYEDTQ LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCQSYNSAYHWVFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1024)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIASNSVQWYQQKPGTAPKTVIYEDTQ LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCQSYNSAYQWVFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1025)

(VH/VL = 結合至 VL 的 VH)

[0326] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體包含示於表 13 之 CDR 重鏈序列、選自由列於表 13 單一橫列之組合所組成的 VL CDR 序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)組合、選自由列於表 13 單一橫列之組合所組成的 VH CDR 序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)組合或選

自由列於表 13 之組合所組成的 VL CDR 和 VH CDR 序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)組合。

表 13：結合 CD71 之可活化之抗體的 CDR 序列

A組

VH			VL		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
TSGMGL (488)	ASIWNNDNYY NPSLKS (489)	AWRERTM VTTSMLWT (490)	RASENIYS YLA (491)	KEKTLAE (492)	QHHYGIPWT (493)
	GISTYFGRTNY NQKFKG (494)	GLSGNYVM DY (495)	RASESVDS YGNSFMH (496)	RASNLES (497)	QQSNEAPPT (500)
	VIS(F/P)YSGKT NYSQNFMG (501)	GLSGNFVV DF (502)	RASESVDD YPNSFMH (503)	DATNLAD (504)	QHSNE(G/D)PPT (505)
	EINPTNGRTNY IEKFKS (506)	YGYGNPAT RYFDV (507)	RASENLYS NLA (508)	DATDLAD (509)	QHFWGTPLT (510)
	EINP(I/S)NGRT NY(N/S)E(N/T) FKK (511)	GLSGNYVM DY (495)	RASDNIYS NLA (513)	YASIQES (514)	GGYDSRAWFR GAMAY (515)
	NIYPGSGSTKY DERFKS (516)	GLSGNYVV DY (517)	RARQSVST SSYSFMH (518)	STS(N/R)L(A/H) S (519)	(Q/R)G(A/G)(L/Y)(Y/G)(D/Y)(G/D)(Y/ G)(Y/G)(F or Absent)DH (520)
	(S/G)I(S/L)NGG DNTYY(P/N)D(K/T)VKG (521)	GLSGNFVM DF (522)	TT(S/G)S(V/ D)(P/I)(S/T) NY(F/L)N (523)		QQSNEAPPT (524)

	VISPYSGRTNY NQNFKG (525)	GTRAYHY (526)			QQSNEGPPT (527)
	EIAPTNGRTNY IEKFKS (528)	GTRAYHF (529)			GISTYFGRTNY NQKFK (530)
	VISFYSGKTNY NQKFMG (531)	GTRAYHY (526)			QHSNEDPPT (533)
	VISPYSGKTNY SQKFKG (534)	GTRAYHF (529)			QHFWGTPLT (510)
	EINPTNGRTNY IEKFK (537)	GGYDSRAW FAY (538)			QHFWGTPLM (539)
	EINPTNGRTNY NENFKS (540)	GGYDSRAW FAH (541)			QQHNEYPWT (542)
	EINPINGRTNY SEKFKK (543)	QGALYDGY YRGAMDY (544)			QHTWEIPFT (545)
	YISYSGTTSYN PSLKS (546)	RGGYGYDG EFAY (547)			HQYHRSPFT (548)
	NIYPGSGSTKY DERFKS (516)				QQANTLPYT (550)
	NIYPGSGSTKY DEKFKS (551)				QHTWEIPFT (552)
	SISNGGDNTY YPDTVK (553)				HQ(Y/A)(H/N)(R /T)(S/L)PYT (554)
	EILPGSGSTKY NEKFKG (555)				QQSNEAPPT (556)
					QHFAGTPLT (557)

B 組

VH			VL		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
GFTFSNYGM H (558)	MIYYDS SKMNYA DTVKG (559)	PTSHYVVDV (560)			

GFTFSNYGMH (561)	MIYYDSSKMNYADTVKG (559)	PTSHYVVDV (563)			
GYTFTNYDIH (564)	MIYYDSSKMNYADTVKG (559)	PTSHYVVDV (566)			
	WIYPGDGSTKYNEKFKG (567)	YWGQGTTV (578)			

C 組

VH			VL		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
TYTMH (579)	DIAYDGSTKYYADSVKG (580)	DAVAGEGYFDL (581)	QGDSLRSYYAS (582)	RNNQRPS (583)	AAWDDSLSAWV (584)
ASGMH (585)	FIAYDGNQKFYADSVKG (586)	EMQREGYFDY (587)	QGDSLRSYYAS (582)	GKNNRPS (589)	ATWDDNLSGPI (590)
DYYMS (591)	YISTSGSSIYYVDSVKG (592)	DLHGDYAFDS (593)	QGDSLRSYYAS (582)	GKNNRPS (589)	ATWDDNLSGPI (590)
SYAMS (597)	AISGSGGSTYYADSVKG (598)	VSSSWSHFDY (599)	RASQYISNWLA (600)	KASSLES (601)	QESYNTPLFT (602)
NYAIN (603)	NIHHDGNGKYYVDSVEG (604)	DGYGGYLDL (605)	QGDSLRSYYAS (582)	GKNNRPS (589)	AAWDDSLSGPV (608)
SYAMH (609)	VISYDGSNKYYADSVKG (610)	DLSGYGDYPDY (611)	QGDSLRSYYAS (582)	GRNERPS (613)	AGWDDSLTGPV (614)

D 組

VH			VL		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)

Any of the VH CDR combinations shown in paragraphs [0060] , [00150] and/or [00151] of US Patent Application Publication No. 2014/0114054		
TSGVGVG (439)	LIYWDDDK HYSPSLKS (441)	NGDYGIEFD Y (486)
SYSMN (535)	SISSSSSYIY YADSVKG (536)	ARESVDAFDI (562)
SYAMS (597)	AISGSGGST YYADSVK G (598)	GYYGSNYYY GMDV (595)
DFVFS (606)	WISAHDGN TNYAQKL QD (607)	DTFTNLLGD YSYDAMDV (612)
NYGMS (912)	WISAYNGN TNYGEKLQ G (913)	DDYYGSGVD AFDI (914)
SYGMH (918)	VISFDGSSK YYADSVK G (919)	DSNFWSGYY SPVDV (920)
SYWLS (924)	KIDPSDSYT QYSPSFEG (925)	HGYDAFHV (926)
DYAMH (930)	GISWNSGSI GYADSVK G (931)	DQHREFYYY GMDV (932)
SYWIG (933)	IIYPGDSDT RYSPSFQG (934)	QGTNWGVG DAFDI (935)
SYAMS (597)	AISGSGGST YYADSVK G (598)	DRYYYGSGS YYDAFDI (938)
SYSMN (535)	VISYDGSN KYYADSV KG (610)	VDPGDRGWY FDL (940)

Any of the VL CDR combinations shown in paragraph [0060] , [00150] and/or [00151] of US Patent Application Publication No. 2014/0114054		
GGNNIGSK SVH (512)	YDSDRPS (568)	QVWDSSSDHV V (532)
QGDSLRSY DAS (565)	GLSDRPS (588)	ISRDSGGNPH (594)
SGSSSNIGS NYVY (596)	RNNQRPS (583)	AAWDDSLSGP V (608)
GSSTGAVT SGHYPY (909)	DTTEKHS (910)	LLSSGDGRAV (911)
GGNKIGSK SVH (915)	YDRDRPS (916)	QVWDSSSDVV (917)
TRSSGSIAS NSVQ (921)	YEDTQRPS (922)	QSYDSAYHWV (923)
SGSSSNIG NNAVN (927)	YDDLLPS (928)	AAWDDSLNGW V (929)
SGSSSNIGS NYVY (596)	RNNQRPS (583)	AAWDDSLSGP V (608)
GGNNIGSK SVH (512)	DDSDRPS (936)	QVWDISSDHVV (937)
QGDSLRSY YAS (582)	GKNNRPS (589)	NSRDSSGNHVV (939)
SGSSSNIGS NTVN (941)	SNNQRPS (942)	AAWDDSLNGW V (929)

SSPYYWG (943)	SVYYSGNT YYNPSLTR (944)	HSWGINDAF DV (945)	SGSSSNIG NNYVS (946)	DNNKRPS (947)	GTWDSSLSVW V (948)
DYAMH (930)	GISWNSGSI DYADSVK G (949)	ENLAVAGLD Y (950)	QGDSLRG YYAS (951)	DKNTRPS (952)	QSRDNSGEMV V (953)
ELSMH (954)	GFDPEDGE TIYAQKFQ G (955)	DAYYGSGSP RDAFDI (956)	GGDNVGG KSLH (957)	DDRDRPS (958)	QVWDDISRLVI (959)
SYYIH (960)	IINPRGGGT DFAQKFQG (961)	GDCTNGVCY SGGLDV (962)	SGSSSNIG NNYVS (946)	DNDKRPS (963)	GTWDNSLSGV (964)
DYAMH (930)	GISWNSGSI GYADSVK G (931)	DVDLWFGEY YFDY (965)	SGSSSNIG NNYVS (946)	DNNKRPS (947)	GTWDSSLSAPY V (966)
DYAMY (967)	GINWNSAII GYADSVK G (968)	EALYYSAFFD S (969)	SGSSSNIG NNYVS (946)	DNNKRPS (947)	GTWDSSLSAW V (970)
DYAMH (930)	GINWNGGS TDYADSVE G (971)	DYADLGSGS DY (972)	SGSRSNIGS NYVH (973)	RNDQRPS (974)	ASWDDKMSGR L (975)
SYEMN (976)	YISSSGSTI YYADSVK G (977)	HSNYDILTGY STDAFDI (978)	TGTSSDIGF YDSVS (979)	DVSNRPS (980)	TSNTKTNTLYV (981)
RGNYWW T (982)	SVHYSGST NYNPSLKS (983)	DSDYGDYYF DY (984)	QGDSLRSY YAS (582)	GKNNRPS (589)	NSRDSSGNHVV (939)

E組

VH			VL		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
SYGMH (918)	VISFDGSSK YYADSVK (1038)	DGNFWSGYY SPVDV (1026)	TRSSGSIAS NSVQ (921)	YEDTQRPS (922)	QSYDSAYHWV (923)
SYGMH (918)	VISFDGSSK YYADSVK (1038)	DSAFWSGYY SPVDV (991)			

SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DSNLWSGYYSPVDV (992)			
SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DSNFWGGYYSPVDV (993)			
SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DSALWGGYYSPVDV (994)			
SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DGNLWGGYYSPVDV (995)			
SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DGAFWGGYYSPVDV (996)			
SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DGALWSGYYSPVDV (997)			
SYGMH (918)	VISFDGSSKYYADSVK (1038)	DGALWGGYYSPVDV (998)			
SYGMH (918)	VISYDGSSKYYADSVKG (1027)	DSNFWSGYYSPVDV (920)			
SYGMH (918)	VISYDGSNKYYADSVKG (610)	DSNFWSGYYSPVDV (920)			

F組

VH			VL		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
FSLSSY (1028)	WS	GTSYPDYGDANGFD (1029)	SQSISSY (1030)	RAS (1031)	CYSSSNVDN (1032)
GFNIKDT (1033)	ANG	YLYPYYFD (1034)	SESVDTY (1035)	GAS	TYNYPL (1036)

[0327] 在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 係包含或衍生自由融合瘤所製造、分泌或以其他方式產生的抗體，其中舉例來說，稱為 BA120 之融合瘤係如同美國專利案號 7,736,647 所揭露並於 2005 年 6 月 14 日存放於 Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) (Institut Pasteur, Paris, France, 25, Rue du Docteur Roux, F-75724, Paris, Cedex 15)，序號為 CNCM I-3449；美國專利案號 7,572,895 揭露之融合瘤係在 PTA-6055 下存放於 ATCC 中；專利合作條約公告案號 WO 2014/020140 及 WO 2005/111082 所揭露之融合瘤係於 2001 年 5 月 10 日存放在 CNCM，序號為 1-2665 ；美國專利案號 4,434,156 所揭露之融合瘤係在 HB-8094 存放於 ATCC；美國專利案號 5,648,469 所揭露之融合瘤係在 HB-11011 和 HB-11010 下存放於 ATCC。

[0328] 本發明之抗 CD-71 抗體和可活化之抗體中 AB 專一性結合至 CD71 標的，舉例而言，哺乳類 CD71、和/或人類 CD71。本發明亦包含會結合至與本發明和/或此處所述活化的可活化之抗體之 CD71 抗原決定位相同的抗 CD71 抗體和 AB。本發明亦包含與抗 CD71 抗體和/或此處所述活化的可活化抗 CD71 抗體競爭與 CD71 標的結合的抗 CD71 抗體和 AB。本發明亦包含與抗 CD71 抗體和/或此處所述活化的抗 CD71 可活化之抗體交叉競爭與 CD71 標的，例如人類 CD71，結合的抗 CD71 抗體和 AB。

[0329] 本發明提供的活化的可活化抗 CD71 抗體包含掩蔽部分。在一些實施態樣中，掩蔽部分係為與抗 CD71 抗體共軛或以其他方式附著且位於可活化的抗 CD71 抗體建構物的胺基酸序列，其中掩蔽部分減少抗 CD71 抗體和 CD71 專一性之結合的能力。合適的掩蔽部分係以任何種類已知的技術鑑定。舉例來說，胜肽掩蔽序列係以 Daugherty 等人之專利合作條約公告案號 WO 2009/025846 所述之方法來鑑定，將此揭示內容併入本文以供參考。

[0330] 本發明提供的可活化抗 CD71 抗體包含可切割部分。在一切實施態樣中，可切割部分包含為蛋白酶受質的胺基酸序列，通常為胞外蛋白酶。合適的受質係以任何種類已知的技術鑑定。舉例來說，胜肽受質係以 Daugherty 等人之美國專利案號 7,666,817 以及 La Porte 等人之專利合作條約公告案號 WO 2014/026136 中所述的方法鑑定；將此揭示內容併入本文以供參考(亦見 Boulware 等人之“Evolutionary optimization of peptide substrates for proteases that exhibit rapid hydrolysis kinetics.” Biotechnol Bioeng. 106.3 (2010): 339-46)。

[0331] 實例性受質包含但不限於被下列列於表 4 中一或多種酵素或蛋白酶切割的受質。

表 4：實例性蛋白酶和/或酵素

ADAMS, ADAMTS, *e.g.*	絲胺酸蛋白酶 *如*	絲胺酸蛋白酶, *如.*,
ADAM8	克魯茲蛋白酶	活化的蛋白質
ADAM9	豆蛋白酶	組織蛋白酶 A
ADAM10	Otubain-2	組織蛋白酶 G
ADAM12		凝乳酶
ADAM15	KLKs, *e.g.*,	蛋白酶凝聚因子
ADAM17/TACE	KLK4	如 FVIIa、FIXa、FXa、FXIa,
ADAMDEC1	KLK5	FXIIa)
ADAMTS1	KLK6	彈性蛋白酶
ADAMTS4	KLK7	顆粒酶 B
ADAMTS5	KLK8	Guanidinobenzoatase
	KLK10	HtrA1
Aspartate proteases, *e.g.*,	KLK11	人類嗜中性球彈性蛋白酶
BACE	KLK13	運鐵蛋白
Renin	KLK14	Marapsin
		NS3/4A
天門冬胺酸組織蛋白酶，如	金屬蛋白酶，如	PACE4
組織蛋白酶 D	甲基多巴	血纖維蛋白溶解酶
組織蛋白酶 E	腦啡肽酶	PSA
	PSMA	tPA
凋亡蛋白酶 s, *e.g.*,	BMP-1	凝血酶
凋亡蛋白酶 1		類胰蛋白
凋亡蛋白酶 2	MMPs, *e.g.*,	uPA
凋亡蛋白酶 3	MMP1	
凋亡蛋白酶 4	MMP2	Type II 穿膜
凋亡蛋白酶 5	MMP3	絲胺酸蛋白酶(TTSPs), *e.g.*,
凋亡蛋白酶 6	MMP7	DESC1
凋亡蛋白酶 7	MMP8	DPP-4

凋亡蛋白酶 8	MMP9	FAP
凋亡蛋白酶 9	MMP10	Hepsin
凋亡蛋白酶 10	MMP11	絲胺酸蛋白酶-2
凋亡蛋白酶 14	MMP12	MT-SP1/絲胺酸蛋白酶
	MMP13	TMPRSS2
絲胺酸組織蛋白酶，如	MMP14	TMPRSS3
組織蛋白酶 B	MMP15	TMPRSS4
組織蛋白酶 C	MMP16	
組織蛋白酶 K	MMP17	
組織蛋白酶 L	MMP19	
組織蛋白酶 S	MMP20	
組織蛋白酶 V/L2	MMP23	
組織蛋白酶 X/Z/P	MMP24	
	MMP26	
	MMP27	

[0332] 本發明所述可活化抗 CD71 抗體克服抗體療法的限制，特別是於活體內抗體療法至少某種程度的毒性。目標介導毒性造成抗體療法發展的主要限制。本發明提供之可活化抗 CD71 抗體係用來對付和透過傳統療法抗體中標的抑制相關的毒性。彼等可活化抗 CD71 抗體維持掩蔽，直到疾病位置為蛋白水解地活化。以抗 CD71 抗體為親代治療抗體作為起始，本發明之可活化抗 CD71 抗體係透過嵌入蛋白酶受體之連接子將抗體共軛至抑制性掩蔽來改造。

[0333] 當 AB 係以 MM 修飾且標的存在時，比起 AB 未經 MM 修飾之專一性結合或親代 AB 對標的的結合，

AB 對其標的之專一性結合係減少或受抑制。

[0334] 經 MM 修飾 AB 相對標的的 K_d 係至少為 5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000 或更高，或介於 5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000、或 100,000-10,000,000 倍高於未經 MM 修飾 AB 相對標的或親代 AB 相對標的的 K_d。相反的，經 MM 修飾 AB 對於標的的結合親和力係至少為 2、3、4、5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000 或更高，或介於 5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000 或 100,000-10,000,000 倍低於未經 MM 修飾 AB 相對標的或親代 AB 相對標的的結合親和力。

[0335] MM 對於 AB 之解離常數(K_d)通常大於 AB 對於標的的 K_d。MM 對於 AB 之 K_d 係至少為 5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000 或甚至 10,000,000 倍大於 AB 對於標的的 K_d。相反的，MM 對於 AB 的結合親和力係通常低於 AB 相對標的的結合親和力。MM 對於 AB 的結合親和力可以至少為 5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000 or even 10,000,000 倍低於 AB 相對標的的結合親和力。

[0336] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 的解離常數(K_d)大致和 AB 對於標的的 K_d 相同。在一些實施態樣中，MM 對於 AB 的解離常數(K_d)不會多於 AB 對於標的的解離常數。

[0337] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 的解離常數(K_d)係少於 AB 對於標的的解離常數。

[0338] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 的解離常數(K_d)係大於 AB 對於標的的解離常數。

[0339] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d 係不大於 AB 對於標的結合的的 K_d。

[0340] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d 係不少於 AB 對於標的結合的的 K_d。

[0341] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d 約等於 AB 對於標的結合的的 K_d。

[0342] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d

不少於 AB 對於標的結合的的 K_d。

[0343] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d 大於 AB 對於標的結合的的 K_d。

[0344] 在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d 係不多於 2、3、4、5、10、25、50、100、250、500 或 1,000 倍高於 AB 對於標的結合的的 K_d。在一些實施態樣中，MM 對於 AB 結合的 K_d 其介於 1-5、2-5、2-10、5-10、5-20、5-50、5-100、10-100、10-1,000、20-100、20-1000 或 100-1,000 倍高於 AB 對於標的結合的的 K_d。

[0345] 在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力少於 AB 結合至標的的親和力。

[0346] 在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力不大於 AB 結合至標的的親和力。

[0347] 在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力大約等於 AB 結合至標的的親和力。

[0348] 在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力不小於 AB 結合至標的的親和力。

[0349] 在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力大於 AB 結合至標的的親和力。

[0350] 在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力係為 2、3、4、5、10、25、50、100、250、500 或 1,000 少於 AB 結合至標的的親和力。在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力係介於 1-5、2-5、2-10、5-10、5-20、5-50、5-100、10-100、10-1,000、20-100、20-1000

或 100-1,000 倍少於 AB 結合至標的的親和力。在一些實施態樣中，MM 結合至 AB 的親和力係為 2 至 20 倍少於 AB 對於標的的親和力。在一些實施態樣中，非共價結合至 AB 且與 AB 為等量分子濃度的 MM 不會抑制 AB 對於標的的結合。

[0351] 相較於未經 MM 修飾的 AB 之結合或親代 AB 和標的專一性之結合，當 AB 經由 MM 修飾且當 AB 標的專一性結合至其標的之存在下係減少或抑制。比較未經 MM 修飾之 AB 的結合或親代 AB 與標的之結合，當 AB 經 MM 修飾後與標的結合之能力以活體內或試管內檢定測量至少 1、2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84 或 96 小時、或 5、10、15、30、45、60、90、120、150 或 180 天或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 月或更長可減少至少 50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%及甚至 100%。

[0352] MM 會抑制 AB 對於標的的結合。MM 會結合至 AB 的抗原結合區域並抑制 AB 對於標的的結合。MM 於空間上抑制 AB 和標的的結合。MM 可異位的抑制 AB 對其標的的結合。在這些實施態樣中，當 AB 係被修飾或與 MM 結合並且在標的存在下，其中 AB 和標的沒有結合或實質上沒有結合，或不超過 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, or 50%AB 和標的的結合，相較於未經

MM 修飾的 AB 之結合、親代 AB 或未和 MM 結合至標的之 AB，以活體內或試管內檢定測量至少 2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84 或 96 小時、或 5、10、15、30、45、60、90、120、150 或 180 天或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 月或更長。

[0353] 當 AB 與 MM 結合或經 MM 修飾，MM「掩蔽」或減少或以其他方式抑制 AB 對於標的專一性之結合。當 AB 係與 MM 結合或經 MM 修飾，該等結合或修飾可造成減少或抑制 AB 對其標的專一性之結合的結構上改變。

[0354] 結合至或經 MM 修飾的 AB 可以下列公式(依序從胺(N)端區域到羧基(C)端區域)表示：

(MM)-(AB)

(AB)-(MM)

(MM)-L-(AB)

(AB)-L-(MM)

其中 MM 係為掩蔽部分，AB 為抗體或彼等抗體片段，且 L 為連接子。在許多實施態樣中，在組合物中插入一或多個連接子以提供彈性，如彈性連接子，係為理想的。

[0355] 在特定實施態樣中，MM 非 AB 的天然結合配偶體。在一些實施態樣中，MM 不包含或不實質上包含和 AB 同源的任何天然結合配偶體。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 的天然結合配偶體不多於 5%、10%、15%、

20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或 80%相似。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 之天然結合配偶體不多於 25%的相同。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 之天然結合配偶體不多於 20%的相同。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 之天然結合配偶體不多於 10%的相同。

[0356] 在一些實施態樣中，可活化之抗體包含一或多個可切割部分(CM)。彼等可活化之抗體顯示可活化/可切換的結合，與 AB 的標的。可活化之抗體大體上包含抗體或抗體片段(AB)，經掩蔽部分(MM)修飾或與之結合和可修飾或可切割部分(CM)。在一些實施態樣中，CM 包含可作為至少一蛋白酶受質的胺基酸序列。

[0357] 可活化之抗體的元素係經安排因此 MM 和 CM 被放置例如在標的存在之下於切割的(或相對活化的)狀態，在標的存在之下當可活化之抗體係處於不可切割(或相對不活化的)狀態時 AB 與標的的結合，AB 與其標的之專一性結合會被減少或抑制。AB 與彼等之標的專一性結合可由於抑制或掩蔽 AB 透過 MM 對其標的之結合的能力被減少。

[0358] 經 MM 和 CM 修飾之 AB 對於標的的 K_d 為至少 5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000 或更高，或介於 5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-

1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000 或 100,000-10,000,000 倍高於未經 MM 和 CM 修飾 AB 或親代 AB 對於標的的 K_d。相反的，經 MM 和 CM 修飾之 AB 對於標的的結合親和力為至少 5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000 或更高，或介於 5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000 或 100,000-10,000,000 倍低於未經 MM 和 CM 修飾之 AB 對於標的的結合親和力。

[0359] 當 AB 係經 MM 和 CM 修飾且在標的存在之下而非修飾劑(例如至少一蛋白酶)存在之下，相較於未經 MM 和 CM 修飾之 AB 或親代 AB 對彼等標的之專一性結合，AB 對其標的之專一性結合係被減少或抑制。當與和親代 AB 結合或未經 MM 和 CM 修飾之 AB 與其標的結合比較，AB 經 MM 和 CM 修飾時與彼等標的結合之能力以活體內或試管內檢定測量至少 1、2、4、6、8、12、28、

24、30、36、48、60、72、84 或 96 小時、或 5、10、15、30、45、60、90、120、150 或 180 天或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 月或更長係被減少 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 和甚至 100%。

[0360] 如同本文所述，術語切割的狀態意指可活化之抗體在 CM 經至少一蛋白酶修飾之下的狀態。如同本文所述，術語不可切割的狀態意指可活化之抗體在沒有經蛋白酶切割之 CM 之下的狀態。如上述，本文使用術語「可活化之抗體」係指在不可切割狀態(天然的)以及可切割狀態的可活化之抗體。對一般熟習本領域技術者在一些實施態樣中，切割的可活化之抗體由於 CM 經蛋白酶切割而缺乏 MM，導致至少 MM 的釋放(如，其中 MM 為透過共價鍵(例如，半胱胺酸殘基之間的雙硫鍵)和可活化之抗體結合)。

[0361] 可活化或可交換係意指當可活化之抗體處於抑制、掩蔽或不可切割狀態(例如第一級構體)具有結合至標的第一級程度的可活化之抗體，和與未抑制、未掩蔽和/或切割的狀態之標的第二級程度的結合，其中第二級程度標的結合係大於第一級程度結合。整體而言，可活化之抗體之 AB 在有能夠切割 CM 的切割劑(例如蛋白酶)存在下比起沒有切割劑存在更能接近標的。因此，當可活化之抗體在未經切割狀態，AB 之標的結合係被抑制的且可被標的結合所掩蔽(例如，第一級構體為 AB 無法結合標

的)，且在切割的狀態 AB 對標的結合是不被抑制或不受掩蔽的。

[0362] 可活化之抗體之 CM 和 AB 係受選擇的故而 AB 代表給予標的之結合部分，且 CM 代表蛋白酶之受質。在一些實施態樣中，蛋白酶係與標的共存於個體中之治療位置或診斷位置。如本文所使用，共存係指同時在相同位置或相對的靠近。在一些實施態樣中，蛋白酶切割 CM 產生結合到位於切割位置附近之活化的抗體。本文所揭露的可活化之抗體有特定的用途，舉例來說，其中能夠切割 CM 位置的蛋白酶(如蛋白酶)係以相對非治療位置組織(例如健康組織)較高程度存在於治療位置或診斷位置中含有標的之組織。在一些實施態樣中，本發明之 CM 係經一或多種其他蛋白酶所切割。在一些實施態樣中，彼等一或多種其他蛋白酶係與標的共存且在活體內造成 CM 之切割。

[0363] 在一些實施態樣中，可活化之抗體提供從當 AB 未經掩蔽或另外抑制和標的之結合時位於非治療位置 AB 之結合減少的毒性和/或惡性副作用。

[0364] 大抵來說，可活化之抗體意圖選擇有興趣知 AB 並建構可活化之抗體之剩餘物，使得當構型受限時，MM 提供 AB 掩蔽或減少 AB 對其標的的結合。彼等功能性特徵可將結構設計準則納入考量。

[0365] 本文提供在受抑制相對未受抑制構型下具有期望動力學範圍的標的結合之可交換表現型的可活化之抗

體。動力學範圍一般意指(a)第一組條件下所測得最大程度係數相對 (b) 第二組條件下所測得最小係數的比例。例如，在可活化之抗體文中，動力學範圍意指(a)在至少一種可切割可活化之抗體 CM 的蛋白酶存在下，所測得標的蛋白質與可活化之抗體結合的最大程度相對(b)在沒有蛋白酶存在下，所測得標的蛋白質與可活化之抗體結合的最小程度的比例。可活化之抗體的動力學範圍可以可活化之抗體切割劑(如酵素)處理的解離常數相對可活化之抗體抗體切割劑處理的解離常數之比例來計算。可活化之抗體的動力學範圍越大，可活化之抗體之可交換表現型越好。具有相對較高動力學範圍值(如大於 1)的可活化之抗體顯示較多期望的可交換表現型，使得受可活化之抗體結合的標的蛋白質在可切割可活化之抗體之 CM 的切割劑(如酵素)存在下比起沒有切割劑之下達到較高程度(如顯著的發生)。

[0366] 可活化之抗體可以多種結構形式存在。可活化之抗體之實例性公式係如下方所列。在可活化之抗體中，AB、MM 和 CM 從 N 至 C 端順序經明確思量後是可以反轉的。同樣經明確思量得知 CM 和 MM 可於胺基酸序列重疊，例如 CM 係被包含於 MM 之中。

[0367] 舉例而言，可活化之抗體可以下列公式表示：(依序從胺(N)端區域到羧基(C)端區域)

(MM)-(CM)-(AB)

(AB)-(CM)-(MM)

其中 MM 係為掩蔽部分，CM 為可切割部分，AB 為

抗體或彼等片段。需注意的是儘管 MM 和 CM 在上列公式顯示為不同組分，在本文揭露所有實例性實施態樣中(包含公式)，MM 和 CM 的胺基酸序列係被預期為可重疊的，例如，CM 為完全或部分包含在 MM 之中。此外，上述公式提供額外的能放置其 N 端或 C 端至可活化之抗體元素的胺基酸序列。

[0368] 在特定實施態樣中，MM 並非 AB 的天然結合配偶體。在一些實施態樣中，MM 係與任何 AB 的天然結合配偶體不大於 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%相同。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 之天然結合配偶體係不大於 50%相同。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 之天然結合配偶體係不大於 25%相同。在一些實施態樣中，MM 與任何 AB 之天然結合配偶體係不大於 10%相同。

[0369] 在許多實施態樣中，可期望在可活化之抗體建構物插入一或多個連接子，例如彈性連接子，如同在一或多個 MM-CM 接合處、CM-AB 接合處或兩者提供彈性。舉例而言，AB、MM 和/或 CM 可能不包含足夠數量的殘基(例如，Gly、Ser、Asp、Asn，特別是 Gly 和 Ser，尤其是 Gly)來提供期望的彈性。於此，彼等可活化之抗體建構物的可交換表現型可透過導入一或多個胺基酸供給彈性連接子而得益。此外，如下述，其中可活化之抗體係以構型受限建構體存在，彈性連接子被可操作地插入

以協助未切割可活化之抗體的環狀構造之形成和維持。

[0370] 舉例而言，在特定實施態樣中，可活化之抗體包含下列公式之一：(其中下述公式係以 N 端到 C 端方向或 C 端到 N 端方向表示)

(MM)-L1-(CM)-(AB)

(MM)-(CM)-L2-(AB)

(MM)-L1-(CM)-L2-(AB)

其中 MM、CM 和 AB 係如上述定義；其中 L1 和 L2 係各自獨立且選擇性存在或不存在，為相同或不同包含至少一彈性胺基酸(如 Gly)的彈性連接子。除此之外，上述公式提供額外的能放置其 N 端或 C 端至可活化之抗體元素的胺基酸序列。實例包含，但不限於目標部分(如存在標的組織細胞的受體之配體)以及血清半衰期延長部分(如與血清蛋白，如免疫球蛋白(如 IgG)和血清白蛋白(如人類白蛋白(HAS))結合的多肽)。

[0371] CM 係在速率約為 0.001-1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$ 或至少 0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250、或 1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$ 下專一性經至少一蛋白酶切割。在一些實施態樣中，CM 係在速率約為 1x10E2 至約 1x10E6 $M^{-1}S^{-1}$ 下專一性被切割。

[0372] 經酵素特殊的切割，酵素和 CM 之間的聯繫被製造。當包含 AB 的可活化之抗體與 MM 共軛且 CM 於標的中存在且有足夠的酵素活性，CM 可被切割。足夠酵

素活性意指酵素之活性可與 CM 接觸且影響切割。鄰近 CM 的酵素卻因為其他酵素的細胞因素或蛋白質修飾而無法切割係可輕易預見的。

[0373] 適合本文所述組合物的連接子一般可提供修飾的 AB 或可活化之抗體彈性以協助 AB 和標的結合的抑制。彼等連接子一般意指彈性連接子。合適的連接子可輕易挑選且可為任何合適的不同長度，例如從 1 個胺基酸(如 Gly)至 20 個胺基酸，從 2 個胺基酸至 15 個胺基酸，從 3 個胺基酸至 12 個胺基酸，從 4 個胺基酸至 10 個胺基酸，從 5 個胺基酸至 9 個胺基酸，從 6 個胺基酸至 8 個胺基酸或從 7 個胺基酸至 8 個胺基酸，且可為長度 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸。

[0374] 實例性彈性連接子包含甘氨酸聚合物(G)n、甘氨酸-絲胺酸聚合物(包括例如(GS)n、(GSGGS)n (SEQ ID NO: 339)及(GGGS)n (SEQ ID NO: 340)，其中 n 為至少 1 的整數)，甘氨酸-丙胺酸聚合物，丙胺酸-絲胺酸聚合物和其他此領域技術中已知的彈性連接子。甘氨酸及甘氨酸-絲胺酸聚合物係相對未組織的，且因此可用於成分之間的中性繫鏈。甘氨酸比起丙胺酸有顯著較多 phi-psi 空間，且比起有較長支鏈的殘基受到較少限制(見 Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992))。實例性彈性連接子包含但不限於 Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 341)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 342)、Gly-

Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 343)、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 344)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 345)、Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO: 346)以及相似的。一般熟知本技術者可辨識包含完全彈性或部分彈性連接子的可活化之抗體，其中連接子可包含能給予期望之可活化之抗體結構較少彈性結構的一或多個部分。

[0375] 本發明亦提供包含含有專一性結合至 CD71 的抗體或抗體片段(AB)之可活化抗 CD71 抗體的組合物和方法，其中 AB 係與掩蔽部分(MM)共軛而減少 AB 與其標的結合的能力。在一些實施態樣中，可活化抗 CD71 抗體進一步包含為蛋白酶受質的可切割部分(CM)。本文提供的組合物和方法可在不折衷可活化抗 CD71 抗體活性(例如掩蔽、活化或結合的活性)之下使一或多種劑與 AB 之間一或多個半胱胺酸殘基能附著。在一些實施態樣中，本文提供的組合物和方法在不減少或不以其他方式干擾 MM 中一或多雙硫鍵之下，使一或多種劑與 AB 之間一或多個半胱胺酸殘基能附著。在一些實施態樣中，本文提供的組合物和方法產生可與一或多種劑結合的可活化抗 CD71 抗體，例如，任何種類的治療、診斷和/或預防劑，舉例來說，在一些實施態樣中沒有任一共軛到可活化抗 CD71 抗體之 MM 的劑。本文提供的組合物和方法產生共軛的可活化抗 CD71 抗體，其中 MM 保留能有效用且有效率掩蔽處於未經切割狀態的可活化之抗體之 AB 的能力。本文提供的組合物和方法產生共軛的可活化抗 CD71 抗體，其中可活化

之抗體仍為活化的，如在能切割 CM 的蛋白酶存在之下為切割的。

[0376] 可活化抗 CD71 抗體具有至少一個給劑的共軛點，但在本文提供的組合物和方法中，可用於共軛至劑的點少於所有可能的共軛結合點。在一些實施態樣中，一或多個共軛點係為和雙硫鍵相關之硫原子。在一些實施態樣中，一或多個共軛點係與鍵間雙硫鍵的硫原子相關。在一些實施態樣中，一或多個共軛點係為半胱胺酸的硫原子或其他含有硫原子的胺基酸殘基。彼等殘基可自然發生於抗體結構中或可經由定位突變、化學轉化或錯誤插入非天然胺基酸插入抗體中。

[0377] 本文亦提供製備具有 AB 間一或多個鍵間雙硫鍵或 MM 間多個鍵間雙硫鍵以及含有對自由硫醇反應之藥物的可活化抗 CD71 抗體共軛物的方法。彼等方法通常包含以還原劑(例如 TCEP)部分還原可活化之抗體中的鍵間雙硫鍵，和將對自由硫醇反應之藥物共軛至部分還原的可活化之抗體。如此處所述，術語部分檢署意指當可活化抗 CD71 抗體與還原劑接觸，少於所有雙硫鍵，例如少於所有可能共軛位置被還原的情形。在一些實施態樣中，少於 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或少於 5%的所有可能共軛位置被還原。

[0378] 仍在其他實施態樣中，一種還原或共軛劑與

可活化抗 CD71 抗體而導致劑之定位選擇性的方法係在此提供。本方法大致包含部分還原帶有還原劑的可活化抗 CD71 抗體，因而任何在掩蔽部分的共軛位置或其他可活化之抗體的非 AB 部份並未還原，並將 AB 中鍵間硫醇與劑共軛。共軛位置係為選擇的使期望之劑的定位可使共軛發生在期望的位置。舉例而言，還原劑相對可活化之抗體的比例、培養長度、培養期間的溫度、還原反應溶液的 pH 值等皆受鑑定可在 MM 保持能夠有效用的並有效率的掩蔽在未經切割狀態下可活化之抗體之 AB 產生共軛的可活化之抗體所決定。還原劑相對於可活化抗 CD71 抗體的比例會根據可活化之抗體而改變。在一些實施態樣中，還原劑相對於可活化抗 CD71 抗體的比例係於範圍從約 20：1 至 1：1、從約 10：1 至 1：1、從約 9：1 至 1：1、從約 8：1 至 1：1、從約 7：1 至 1：1、從約 6：1 至 1：1、從約 5：1 至 1：1、從約 4：1 至 1：1、從約 3：1 至 1：1、從約 2：1 至 1：1、從約 20：1 至 1：1.5、從約 10：1 至 1：1.5、從約 9：1 至 1：1.5、從約 8：1 至 1：1.5、從約 7：1 至 1：1.5、從約 6：1 至 1：1.5、從約 5：1 至 1：1.5、從約 4：1 至 1：1.5、從約 3：1 至 1：1.5、從約 2：1 至 1：1.5、從約 1.5：1 至 1：1.5 或從約 1：1 至 1.5。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約 5：1 至 1：1。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約 4：1 至 1.5：1。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約 8：1 至 1：1。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約 2.5：

1至1：1。

[0379] 在一些實施態樣中，本輪提供還原可活化抗CD71抗體中AB的鍵間雙硫鍵，且將劑，例如含有硫醇的劑(如：藥)與所得到鍵間硫醇鍵結以選擇性的將AB定位的方法。本方法大致包含部分還原含有還原劑的AB在可活化之抗體中不形成所有可能鍵間硫醇下形成至少兩個鍵間硫醇，並將劑共軛至部份還原AB的鍵間硫醇。舉例來說，可活化之抗體之AAB在37°C和期望的還原劑：可活化之抗體比例係部分還原約1小時。在一些實施態樣中，還原劑相對可活化之抗體之比例可為在範圍約從約20：1至1：1、從約10：1至1：1、從約9：1至1：1、從約8：1至1：1、從約7：1至1：1、從約6：1至1：1、從約5：1至1：1、從約4：1至1：1、從約3：1至1：1、從約2：1至1：1、從約20：1至1：1.5、從約10：1至1：1.5、從約9：1至1：1.5、從約8：1至1：1.5、從約7：1至1：1.5、從約6：1至1：1.5、從約5：1至1：1.5、從約4：1至1：1.5、從約3：1至1：1.5、從約2：1至1：1.5、從約1.5：1至1：1.5或從約1：1至1.5。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約5：1至1：1。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約4：1至1.5：1。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約8：1至1：1。在一些實施態樣中，該比例係為範圍從約2.5：1至1：1。

[0380] 含有硫醇的劑可為，例如，半胱胺酸或N-乙

醯基半胱氨酸。還原劑可為，例如，TCEP。在一些實施態樣中，還原的可活化之抗體可藉由例如管柱層析法、透析或滲濾法在共軛前被純化。又或者，還原的抗體在部分還原和共額前係未被純化的。

[0381] 本發明亦提供部分還原的可活化抗 CD71 抗體在至少一可活化之抗體的鍵間雙硫鍵在沒有任何可活化之抗體中的鍵間雙硫鍵受到干擾下被還原劑還原，其中可活化之抗體包含抗體或專一性與 CD71 結合的其抗原結合片段(AB)、會抑制可活化之抗體之 AB 在未經切割狀態下兩 CD71 標的結合的掩蔽部分(MM)、以及共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係做為蛋白質受質的多肽。在一些實施態樣中，MM 係透過 CM 與 AB 共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體的一或多個鍵間雙硫鍵不受到還原劑的干擾。在一些實施態樣中，可活化之抗體中 MM 的一或多個鍵間雙硫鍵不受到還原劑的干擾。在一些實施態樣中，在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N-端到 C-端如下：MM-CM-AB or AB-CM-MM。在一些實施態樣中，還原劑為 TCEP。

[0382] 在一些實施態樣中，修飾的可活化之抗體係經一或多非天然胺基酸之專一性位置修飾，因此在一些實施態樣中劑的共軛係限制至只有在非天然胺基酸的位置。在一些實施態樣中，具有特定數目和位置之離胺酸和/或半胱胺酸的抗 CD-71 抗體或可活化抗 CD71 抗體可被本文討論的還原劑部分還原，以致於任何掩蔽部分的共軛位置

或其他可活化之抗體的非 AB 部分沒有被還原，且將劑共軛至 AB 中的鍵間硫醇。

[0383] 本發明亦提供部分還原的可活化之抗體其中至少一可活化之抗體中的鍵間雙硫鍵係在不干擾任何可活化之抗體中的鍵間雙硫鍵之下經還原劑還原，其中可活化之抗體包含專一性與標的結合的抗體或其抗原結合片段(AB)，例如 CD71、抑制在未經切割狀態下可活化之抗體之 AB 與標的結合的掩蔽部分(MM)和共軛至 AB 的可切割部分(CM)，其中 CM 係為作用為至少一蛋白酶受質的多肽。在一些實施態樣中，MM 係透過 CM 與 AB 共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體的一或多個鍵間雙硫鍵可活化之抗體中 MM 的一或多個鍵間雙硫鍵不受到還原劑的干擾。在一些實施態樣中，在未經切割狀態下的可活化之抗體具有結構排列從 N-端到 C-端如下：MM-CM-AB or AB-CM-MM。在一些實施態樣中，還原劑為 TCEP。

[0384] 在一些實施態樣中，本文所述可活化之抗體亦包含共軛至可活化之抗體的劑。在一些實施態樣中，共軛的劑係為治療劑，例如抗發炎和/或抗癌劑。在一些實施態樣中，共軛的劑係為可活化之抗體的碳水化合物部分，例如，在一些實施態樣中碳水化合物部分係位於抗體的抗原結合部分外側或可活化之抗體的抗原結合部分。在一些實施態樣中，劑係和抗體之硫醇基或可活化之抗體之抗原結合部分共軛。

[0385] 在一些實施態樣中，劑係為細胞毒性劑如毒

素(例如，細菌、黴菌、植物或動物來源或其片段的酵素性活化毒素)。

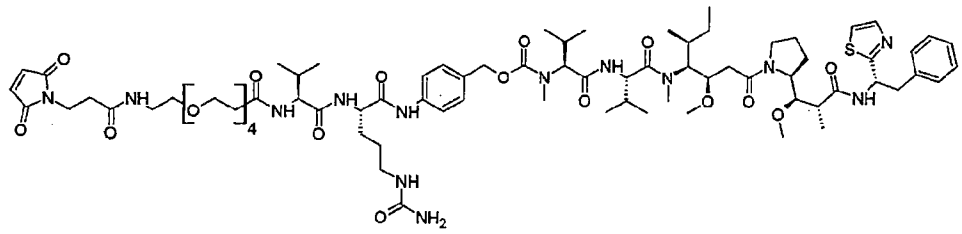
[0386] 在一些實施態樣中劑係為可偵測部分像例如一種標記或其他標記物。例如，劑係為或包含放射性標記胺基酸，一或多個可由被標記的親和素所偵測到的生物素部分(例如可由視覺或熱量方法偵測之包含螢光標記或酵素活性的鏈親和素)、一或多種放射性同位素或放射性核種、一或多種螢光標記、一或多種酵素標記及/或一或多種化學發光劑。在一些實施態樣中，可偵測部分係被間隔分子附著。

[0387] 本發明亦與包含共軛至細胞毒素劑例如毒素(如：細菌、黴菌、植物或動物來源或其片段的酵素性活化毒素)之免疫軛合物或放射性同位素(例如放射性共軛物)相關。合適的細胞毒性劑包含，例如尾海兔素(dolastatin)或其衍生物(例如耳抑素 E、AFP、MMAF、MMAE、MMAD、DMAF、DMAE)。舉例來說，此劑係為單甲基耳抑素 E(MMAE)或單甲基耳抑素 D(MMAD)。在一些實施態樣中，此劑係為選自由表 5 所列出群組所組成之群組。在一些實施態樣中，此劑係為尾海兔素。在一些實施態樣中，此劑係為單甲醇 E 或其衍生物。在一些實施態樣中，此劑係為單甲基單甲醇 E(MMAE)。在一些實施態樣中，此劑係為單甲基單甲醇 D(MMAD)。在一些實施態樣中，此劑係為類美登素(類美登素)或類美登素衍生物。在一些實施態樣中，此劑係為 DM1 或 DM4。在一些實施態樣

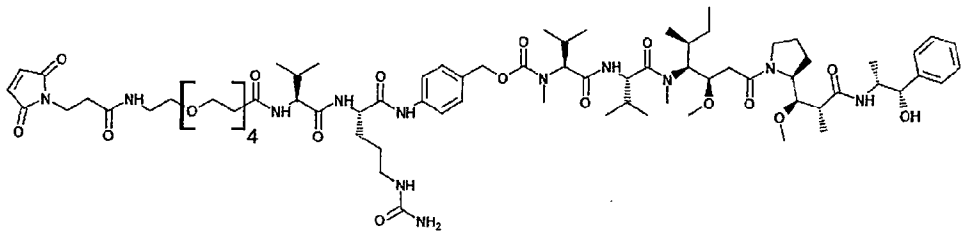
中，此劑係為卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物。在一些實施態樣中，此劑係為**吡咯并苯并二吖呼**。在一些實施態樣中，此劑係為**吡咯并苯并二吖呼 diemr**。

[0388] 在一些實施態樣中，此劑係透過順丁烯二醯亞胺己醯基—纈胺酸—瓜氨酸連接子連結至 AB。在一些實施態樣中，此係係透過順丁烯二醯亞胺 PCG—纈胺酸—瓜氨酸連接子連結至 AB。在一些實施態樣中，此劑係為透過順丁烯二醯亞胺 PCG—纈胺酸—瓜氨酸—對—胺基下氧基碳酰苯連接子連接至 AB 的單甲基單甲醇 D(MMAD)，且彼等連接子酬載建構體係為本文中所指「vc-MMAD」。在一些實施態樣中，此劑係為透過順丁烯二醯亞胺 PCG—纈胺酸—瓜氨酸—胺基下氧基碳酰苯連接子連接至 AB 的單甲基單甲醇 E(MMAE)，且彼等連接子酬載建構體係為本文中所指「vc-MMAE」。在一些實施態樣中，此劑係為透過順丁烯二醯亞胺 PCG—纈胺酸—瓜氨酸連接子連接至 AB。在一些實施態樣中，此劑係為透過順丁烯二醯亞胺雙—PCG—纈胺酸—瓜氨酸—胺基下氧基碳酰苯連接子連接至 AB 的單甲基單甲醇 D(MMAD)，且彼等連接子酬載建構體係為本文中所指「PEG-vc-MMAD」。vc-MMAD、vc-MMAE 和 PEG2-vc-MMAD 之結構如下所示：

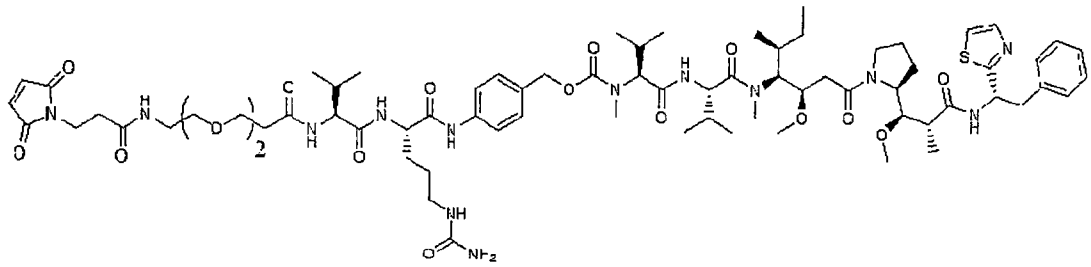
vc-MMAD:



vc-MMAE:



PEG2-vc-MMAD:



[0389] 本發明亦提供包含連接至單甲基單甲醇D(MMAD)酬載之可活化之抗體的共軛可活化之抗體，其中可活化之抗體包含專一性結合至標的的可活化之抗體抗體或其抗原結合片段、抑制可活化之抗體之 AB 在未經切割狀態下與標的之結合的掩蔽部分和共軛至 AB 的可切割部分(CM)，且 CM 係作用為至少一 MMP 蛋白酶受質的多肽。

[0390] 在一些實施態樣中，MMAD—共軛可活化之抗體可透過任何連接劑與 AB 的方法共軛：(a) 附著到 AB

的碳水化合物部分，或(b) 附著到 AB 的羧酸酯基。

[0391] 在一些實施態樣中，MMAD 酬載係透過連接子共軛至 AB。在一些實施態樣中，MMAD 酬載係透過連接子共軛至 AB 中的半胱胺酸。在一些實施態樣中，MMAD 酬載係透過連接子共軛至 AB 中的離胺酸。在一些實施態樣中，MMAD 酬載係透過連接子共軛至 AB 中的其他殘基，例如其他本發明中的殘基。在一些實施態樣中，此連接子係為含有硫醇連接子。在一些實施態樣中，此連接子係為可切割連接子。在一些實施態樣中，此連接子係為不可切割連接子。在一些實施態樣中，此連接子係選自由示於表 6 和表 7 中之連接子組成之群組的連接子。在一些實施態樣中，可活化之抗體和 MMAD 酬載係透過順丁烯二醯亞胺己醯基—纈胺酸—瓜氨酸連接子相連在一些實施態樣中，可活化之抗體和 MMAD 酬載係透過順丁烯二醯亞胺 PEG—纈胺酸—瓜氨酸連接子相連。在一些實施態樣中，可活化之抗體和 MMAD 酬載係透過順丁烯二醯亞胺己醯基—纈胺酸—瓜氨酸—對—胺基下氧基碳酰苯連接子相連接。在一些實施態樣中，可活化之抗體和 MMAD 酬載係透過順丁烯二醯亞胺 PEG—纈胺酸—瓜氨酸—對—胺基下氧基碳酰苯連接子相連接。在一些實施態樣中，MMAD 酬載係透過部份還原和本文所述共軛技術共軛至 AB。

[0392] 在一些實施態樣中，本文所述連接子之聚乙二醇(PEG)元素係由 2 個乙二醇單體、3 個乙二醇單體、4

個乙二醇單體、5 個乙二醇單體、6 個乙二醇單體、7 個乙二醇單體、8 個乙二醇單體、9 個乙二醇單體或至少 10 個乙二醇單體所組成。在本發明之一些實施態樣中，PCG 元素係為分支聚合物。在本發明之一些實施態樣中，PCG 元素係為未分支聚合物。在一些實施態樣中，PEG 聚合物元素係為帶有官能基的，此官能基為胺基或其衍生物、羧基或其衍生物或胺基或其衍生物及羧基或其衍生物兩者。

[0393] 在一些實施態樣中，本發明之連接子的 PEG 元素係為胺-四甘醇-羧基或其衍生物。在一些實施態樣中，本發明之連接子的 PEG 元素係為胺-三甘醇-羧基或其衍生物。在一些實施態樣中，本發明之連接子的 PEG 元素係為胺-二甘醇-羧基或其衍生物。在一些實施態樣中，胺衍生物係為與彼等共軛之羧基和胺基之間產生的醯胺鍵。在一些實施態樣中，羧基衍生物係為與彼等共軛之羧基和羥基之間產生的酯鍵。

[0394] 可使用的酵素活性毒素和彼等之片段包含白喉 A 鏈，白喉毒素的非結合活化片段、外毒素 A 鏈(源自綠膿桿菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、雞母珠毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、alpha-核醣毒素、油桐蛋白質、香石竹毒蛋白質、美洲商陸蛋白質(PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草抑制劑、截短型细胞毒素、絲林黴素、**restrictocin**、酚黴素、新黴素和單端孢霉烯族毒素。許多放射性核苷酸可用來產生放射性共軛抗體。例子包含 ^{212}Bi、^{131}I、^{131}In、^{90}Y 和 ^{186}Re。

[0395] 抗體和細胞毒性劑共軛物係以許多雙功能性蛋白質—共軛劑例如 3-(2-吡啶二硫基)丙酸 N-琥珀醯亞胺基(SPDP)、亞胺基硫烷鹽(IT)、亞胺酸酯的雙功能性衍生物(例如二亞胺代己二酸二甲酯二鹽酸鹽)、活化的酯類(例如辛二酸二琥珀醯亞胺)、醛類(例如戊二醛)、雙-疊氮基化合物(例如雙(對疊氮基苯 甲酯基)己二胺)、雙重氮鹽衍生物(例如雙-(對重氮基苯甲酯基)-乙二胺)、二異氰酸酯類 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯)和雙活性氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例來說，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如 Vitetta 等人於 Science 238: 1098 (1987)中所述來製備。碳-14-標記之 1-異硫氰苄基-3-甲基二甘醇三胺五乙酸(MX-DTPA)是將放射性核甘酸和抗體共軛的實例性螯合劑(見 W094/11026)。

[0396] 表 5 列出一些可被用在本發明所述之實例性藥劑但彼等決對不是意欲為一詳盡的列表。

表 5 ：用於共軛之實例性藥劑

細胞毒性劑	
耳抑素類	渦輪他汀(Turbostatin)
耳抑素 E	非那西汀類(Phenstatins)
單甲基耳抑素 D (MMAD)	羥基非那西汀
單甲基耳抑素 E (MMAE)	海綿抑制素 5
去甲基耳抑素 E (DMAE)	海綿抑制素 7
耳抑素 F	哈利他唑 1
單甲基耳抑素 F (MMAF)	哈利他唑 2
去甲基耳抑素 F (DMAF)	哈利他唑 3

耳抑素衍生物，如其醯胺

耳抑素酯胺

耳抑素喹啉

尾海兔素

尾海兔素衍生物

尾海兔素 16 DmJ

尾海兔素 16 Dpv

類美登素，如 DM-1；DM-4

類美登素

倍癌黴素

倍癌黴素衍生物

Alpha-蠅蕈素

蒽環類藥物

阿黴素

道諾黴素

草苔蟲素

喜樹鹼

喜樹鹼衍生物

7-取代喜樹鹼

10, 11-Difluoromethylenedioxycamptothecin

坎伯達丁類

脫溴尾海兔素

海蛞蝓 -F

Discodermolide

Ecteinascidins

修飾的草苔蟲素

鹵康姆西汀類(halocomstatins)

吡咯并苯并咪唑(PBI)

西伯西汀 6(Cibrostatin6)

Doxaliform

蒽環類類似物

Cemadotin 類似物 (CemCH2-SH)

綠膿桿菌毒素 A (PE38) 變體

綠膿桿菌毒素 A (ZZ-PE38) 變體

ZJ-101

OSW-1

4-Nitrobenzyloxycarbonyl 衍生物 of O6-Benzylguanine

拓樸異構酶抑制劑

哈米特林

膚鹼

高三尖杉酯堿

吡咯并苯并二吖呼二聚物 (PBDs)

Pyrrolobenzodiazepenes

Functionalized pyrrolobenzodiazepenes

Functionalized pyrrolobenzodiazepene 二聚物

卡奇黴素

鬼臼毒素類

紫杉醇

長春花生物鹼

抗病毒

Acyclovir

可共軛偵測劑

Vira A

阿曼他丁

抗真菌

制酶素

抗腫瘤

阿黴素

鹽酸正定黴素

博來黴素

威克癌

硫酸長春鹼

長春新鹼

5-氟尿嘧啶

氨甲蝶呤

噻替哌

蒽二腙

米托蒽醌

硫鳥嘌呤

甲基苄

阿糖胞苷

抗-細菌

胺基醣甘類

鏈黴素

新黴素

康黴素

阿米卡星

慶大黴素

妥布黴素

螢光素和其衍生物

螢光異硫氰酸鹽 (FITC)

放射性藥物

^{125}I

^{131}I

^{89}Zr

^{111}In

^{123}I

^{131}I

^{99}mTc

^{201}Tl

^{133}Xe

^{11}C

^{62}Cu

^{18}F

^{68}Ga

^{13}N

^{15}O

^{38}K

^{82}Rb

^{99}mTc (鍀)

重金屬

銀

金

鉑

抗-黴漿菌

泰黴素

鏈黴素 B　　大觀黴素

大觀黴素

氨苄青黴素

苯磺胺

多黏菌素

氯黴素

[0397] 熟知本領域技術之人員將意識到許多可能部分可與本發明所得之抗體產生共軛。(見例如 J. M. Cruse 和 R. E. Lewis、Jr (eds)之「Conjugate Vaccines」，Contributions to Microbiology and Immunology, Carger Press, New York, (1989)，將此全部內容併入本文以供參考)。

[0398] 共軛可透過兩個分子的任何化學反應進行，只要抗體和另一部分保持原來各自的活性。該連結可包含許多化學機制，例如共價結合、親和力結合、嵌入、配位結合和錯合。在一些實施態樣中，彼等結合係為共價結合。共價結合可透過直接縮合已存在的側鏈或插入外部橋接分子來達成。許多二價的或多價的連接劑可用於蛋白質分子之共軛，例如本發明之抗體與其他分子之共軛。舉例來說，代表性的共軛劑包含有機分子如：硫酯、碳二亞胺、琥珀酰亞胺酯、異氰酸酯、戊二醛、偶氮苯和己二胺。本列表不意欲窮盡本領域已知各種類別的共軛劑，而是較常見共軛劑的示例。(見 Killen 及 Lindstrom 之 Jour. Immun. 133:1335-2549 (1984); Jansen et al.,

Immunological Reviews 62:185-216 (1982); and Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)。

[0399] 在一些實施態樣中，除了本文提供的組合物和方法，共軛的可活化之抗體亦可經由將修飾的胺基酸序列插入或以其他方式包含於可活化之抗體序列中以修飾專一性位置共軛。彼等修飾的胺基酸序列係經設計可讓可活化之抗體內共軛的劑受控制的放置和/或量。舉例而言，可活化之抗體可透過工程改造在輕鏈和重鏈的位置上包含半胱胺酸的置換，其提供反應性硫基且不會對蛋白質摺疊和組裝造成負面影響。在一些實施態樣中，可活化之抗體可經工程改造在可活化之抗體中包含或以其他方式導入一或多個非天然胺基酸殘基以提供共軛合適的位置。在一些實施態樣中，可活化之抗體可經工程改造在可活化之抗體中包含或以其他方式導入酵素性可活化胜肽序列。

[0400] 合適的連接子係如文獻中所述(見例如，Ramakrishnan, S.等人之 Cancer Res. 44:201-208 (1984) describing use of MBS (M-maleimidobenzoyl-N-hydroxysuccinimide ester)。亦可參見美國專利案號5,030,719，描述使用通過寡肽連接子將鹵化的乙醯基醯肼衍生物和抗體共軛。在一些實施態樣中，合適的連接子包括：(i) EDC(1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺) (ii) SMPT (4-琥珀醯亞胺基氧羰基-α-甲基-α-(2 吡啶二硫代)-甲苯(Pierce Chem. Co., Cat. (21558G)；(iii) SPDP (琥珀醯亞胺基-6 [3-(2-吡啶二硫代)丙醯胺基] 己酸(Pierce

Chem. Co., Cat #21651G)；(iv) 磺酸基-LC-SPDP (磺酸基琥珀酰亞胺基 6 [3-(2-吡啶二硫代)-丙醯胺] 己酸(Pierce Chem. Co. Cat. #2165G)和 (v)與 EDC 共軛的磺酸基-NHS (N-羥基磺酸基-琥珀醯亞胺：Pierce Chem. Co., Cat. #24510)。另外的連接子包括但不限於 SMCC ((琥珀酰亞胺基 4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧酸鹽)、磺酸基-SMCC(磺酸基琥珀酰亞胺基 4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧酸鹽)、SPDB(N-琥珀酰亞胺基-4-(2-吡啶二硫代) 丁酸)或磺酸基-SPDB(N-琥珀酰亞胺基-4-(2-吡啶二硫代)-2-磺酸基丁酸)。

[0401] 上述連接子包含具有不同屬性的組分，因此產生具有不同物理-化學性質的共軛物。例如，烷基羧酸之磺酸基-NHS 酯相較芳香烃羧酸之磺酸基-NHS 酯更穩定。具有連接子的 NHS 酯比起磺酸基-NHS 酯較不可溶。進一步，連接子 SMPT 包含空間阻礙的雙硫鍵，且可形成具有增加穩定性的共軛物。雙硫鍵結比起其他鍵結通常較不穩定，因為雙硫鍵係在細胞外被切割，導致獲得較少的共軛物。特別是磺酸基-NHS 可以增加碳二亞胺共軛的穩定性。當用於和磺酸基-NHS 共軛的時，碳二亞胺共軛(例如 EDC)會形成比起碳二亞胺共軛反應本身對水解更具抵抗力的酯。

[0402] 在一些實施態樣中，連接子係為可切割的。在一些實施態樣中，連接子係為不可切割的。在一些實施態樣中，存在二或更多連接子。彼等二或多個連接子係完

全相同，如可切割或不可切割，或二或多個連接子係不同的，如至少一個為可切割且至少一個為不可切割。

[0403] 本發明利用不同方式將劑附著至 AB 上：(a) 附著至 AB 的碳水化合物部分，或(b) 附著至 AB 的硫基，或(c) 附著至 AB 的胺基部分，或(d)附著至 AB 的羧酸基。根據本發明，AB 可透過具有至少兩個反應基的中間連接子共價的附著到劑上，一個和 AB 反應而另一個和劑反應。可包含任何相容的有機化合物之連接子可經選擇後使和 AB (或劑)的反應不會不利影響 AB 的反應性和選擇性。此外，連接子和劑的附著可能不破壞劑的活性。對於和氧化的抗體或氧化的抗體片段反應，適合的連接子包含那些含有選自由下列所組成之群組的胺：一級胺、二級胺、聯氨、醯肼、羥胺、苯肼、氨基脲和氨基脲基團。彼等反應官能基可作為連接子的部分結構存在，或者可以透過不包含彼等基團的連接子之合適的化學修飾而導入。

[0404] 根據本發明，用於附著以減少 AB 之合適的連接子包含含有能與還原的抗體或片段之氫硫基反應的反應基。彼等反應基包含但不限於：反應性鹵代烷基(包含例如鹵代乙醯基)、對-汞基苯甲酸鹽基和能夠 Michael 型加成反應的基團(包含例如端粒酶和 Mitra and Lawton 於 1979, J. Amer. Chem. Soc. 101: 3097-3110 所述類型之基團)。

[0405] 根據本發明，用於連接至非氧化亦非還原的 AB 之合適連接子包含那些具有能夠與存在於 AB 中未修

飾離胺酸的一級胺基反應的特定官能基。彼等反應性官能基包含但不限於 NHS 羧酸或碳酸酯、磺酸基-NHS 羧酸或碳酸酯、4-硝基苯酯羧酸或碳酸酯、五氟苯基羧酸或碳酸酯、咪唑醯基、異氰酸酯和異硫氰酸酯。

[0406] 根據本發明，用於連接至非氧化亦非還原的 AB 之合適連接子包含那些具有能夠與存在於 AB 中天門冬胺酸或穀胺酸殘基的羧酸基團反應的特定官能基，彼等連接子係被合適的劑活化。合適的活化劑包含 EDC、具有或不具有加入 NHS 或磺酸基-NHS 以及其他用於羧醯胺形成的脫水劑。在這些例子中，存在於合適連接子的官能基可包含一級和二級胺、聯氨、羥胺和醯肼。

[0407] 劑可在連接子與 AB 連接之前或之後附著到連接子上。在某些應用中，首先產生 AB-連接子中間物係為需要的，其中連接子係不包含相關的劑。根據具體的應用，特定的劑可共價附著到連接子上。在一些實施態樣中，AB 首先附著到 MM、CM 及相關的連接子，之後再附著到用於共軛目的的連接子。

[0408] 分支連接子：在特定實施態樣中，使用具有多個劑連接位置的分支連接子。對於多位置連接子，與 AB 的單一共價連接可產生能夠在多個位置上與劑結合的 AB-連接子中間體。所述位置可為醛基或硫氫基或任何劑可附著的化學位置。

[0409] 在一些實施態樣中，可透過在 AB 的多個位置附著單一連接位置連接子已獲得教高的專一活性(或較高

劑之於 AB 的比例)。透過兩種方式的任一種，彼等多個位置可導入 AB 之中。第一，可在同一 AB 上產生多個醛基和/或硫氫基。第二，可連接 AB 的醛基或硫氫基與具有多個功能位置的分支連接子。分支連接子的功能位置或多位置連接子可為醛基或硫氫基，或可為任何連接子可附著的化學位置。仍更高專一性活性可透過結合兩種方法獲得，亦即在 AB 的數個位置上附著多位置連接子。

[0410] 可切割連接子：在本發明的的一個實施態樣中，可使用易於被補體系統的酶(例如但不限於尿激酶型纖維蛋白酶原激活劑、組織型血纖維溶解酶原激活劑、胰蛋白酶、纖維蛋白溶酶或其他具有蛋白酶活性的酵素)切割的胜肽連接子。根據本發明的一種方法，劑係經由易被補體切割的連接子附著。抗體係選自可活化補體的類別。因此抗體-劑共軛物活化補體級聯並在標的位置釋放劑。根據本發明之另一個方法，劑係經由易被具有蛋白酶活性之酵素(例如激酶型纖維蛋白酶原激活劑、組織型血纖維溶解酶原激活劑、胰蛋白酶)切割的連接子附著。彼等可切割連接子在共軛的可活化之抗體，其包括胞外毒素，如作為非限制性實例的表 5 中所示的任何胞外毒素，係為有用的。

[0411] 可切割連接子序列之非限制性實例係示於表 6 中。

表 6：用於共軛的實例性連接子序列

可切割序列種類	胺基酸序列
血纖維蛋白溶解酶 cleavable sequences	
尿激酶原	PRFKIIGG (SEQ ID NO: 615)
	PRFRIIGG (SEQ ID NO: 616)
TGFβ	SSRHRRALD (SEQ ID NO: 617)
血纖維蛋白溶解酶 ogen	RKSSIIIRMRDVVL (SEQ ID NO: 618)
葡萄球菌激酶	SSSFDKGKYKKGDDA (SEQ ID NO: 619)
	SSSFDKGKYKRGDDA (SEQ ID NO: 620)
Xa 因子可切割序列	IEGR (SEQ ID NO: 621)
	IDGR (SEQ ID NO: 622)
	GGSIDGR (SEQ ID NO: 623)
MMP 可切割序列	
明膠酶 A	PLGLWA (SEQ ID NO: 624)
膠原蛋白酶可切割序列	
牛皮膠原蛋白 (α1(I) 鏈)	GPQGIAGQ (SEQ ID NO: 625)
牛皮膠原蛋白 (α2(I) 鏈)	GPQGLLGA (SEQ ID NO: 626)
牛軟骨膠原蛋白 (α1(II) 鏈)	GIAGQ (SEQ ID NO: 627)
人類肝膠原蛋白 (α1(III) 鏈)	GPLGIAGI (SEQ ID NO: 628)
人類 α_2M	GPEGLRVG (SEQ ID NO: 629)
人類 PZP	YGAGLGVV (SEQ ID NO: 630)
	AGLGVVER (SEQ ID NO: 631)
	AGLGISST (SEQ ID NO: 632)
大鼠 α_1M	EPQALAMS (SEQ ID NO: 633)
	QALAMSAI (SEQ ID NO: 634)
大鼠 α_2M	AAYHLVSQ (SEQ ID NO: 635)
	MDAFLESS (SEQ ID NO: 636)
大鼠 α_1I_3(2J)	ESLPVVAV (SEQ ID NO: 637)
大鼠 α_1I_3(27J)	SAPAVESE (SEQ ID NO: 638)
人類纖維母細胞膠原蛋白酶	DVAQFVLT (SEQ ID NO: 639)
(自體切割)	VAQFVLTE (SEQ ID NO: 640)
	AQFVLTEG (SEQ ID NO: 641)
	PVQPIGPQ (SEQ ID NO: 642)

[0412] 此外，劑可經由雙硫鍵(例如半胱胺酸分子上的雙硫鍵)附著到 AB 上。因此許多腫瘤天然是釋放高水平的穀胱甘肽(還原劑)，其隨後在傳送定位釋放劑可還原雙硫鍵。在一些實施態樣中，可修飾 CM 的還原劑亦可修飾共軛的可活化之抗體之連接子。

[0413] 間隔和可切割元素：在一些實施態樣中，以優化劑和可活化之抗體之 AB 間的間隔之方式建構連接子係為必須的。可透過使用一般結構之連接子來完成：

$$W - (CH_2)n - Q$$

其中

W 係為 $-NH-CH_2-$ 或 $-CH_2-$

Q 係為胺基酸、胜肽；和

n 係為從 0 到 20 的整數。

[0414] 在一些實施態樣中，連接子可包含間隔元素和可切割元素。間隔元素用於定位可切割元素遠離 AB 的核心使得可切割元素更容易接近負責切割的酶。上述的特定分支連接子可作為間隔元素。

[0415] 在整個論述中，應理解連接子與劑的附著(或間隔元素和可切割元素，或可切割元素和劑)不需要是特定的附著或反應。提供具有合適穩定度和生物相容性的產物的任何反應都是可接受的。

[0416] 血清補體和連接子的選擇：根據本發明的一種方法，當期望釋放劑時，使用可活化補體之類型的抗體之 AB。得到的共軛物同時保留結合抗原和活化補體級聯

的能力。因此，根據本發明的該實施態樣，劑連接可切割連接子的一個末端或可切割元素和另一端連接子基團係與AB 上的特定位置連接。例如，若劑具有羥基或胺基，則可分別透過酯或醯胺鍵與胜肽的羧基端、胺基酸或其他經適當選擇的連接子連接。如果劑包含會干擾連接子的官能基，彼等干擾的官能基可在連接前被阻隔且在產物共軛物或中間物生成後解除阻隔。連接子的相對或氨基端係接著直接或進一步修飾後用於結合可活化補體的 AB。

[0417] 連接子(或連接子的間隔元素)可具有任何需要的長度，其一末端可和可活化之抗體之 AB 上特定位置共價連接。連接子之另一末端或間隔元素可和胺基酸或胜肽連接子連接。

[0418] 因此，當這些共軛物在補體存在的情形下和抗原結合時，連接劑和連接子的酯和醯胺鍵會被切割，造成劑重新被釋放呈其活化狀態。當於個體中投予彼等共軛物時，將在標的位置完成劑的傳送和釋放，且對於活體內藥劑、抗生素、抗代謝物質、抗增殖劑和如表 5 中所列(但不限於)的傳遞特別有效。

[0419] 用於無補體活化下釋放的連接子：仍在另一標的傳遞的應用中，無補體活化的劑釋放係為需要的，因為補體級聯的活化最終會將標的細胞溶解。因此，當劑的傳遞和示範應該在不殺死標的細胞的情況下完成時該方法係為有用的。此為當傳遞細胞調節劑如激素、酶、皮質類固醇、神經傳導物質、基因或酵素至標的細胞係為期望

的。彼等共軛物可透過將劑與不可活化補體之 AB 經由連接子連接來製備，所述連接子係輕微的容易被血清蛋白酶鎖切割。當彼等共軛物投予個體時，抗原-抗體複合物可快速形成，其中劑的切割將緩慢發生，因此導致化合物在標的位置的釋放。

[0420] 生物化學交叉連接子：在一些實施態樣中，可活化之抗體可透過特定生物化學交叉連接子與一種或多種腫瘤治療劑共軛結合。交叉連接劑可形成分子橋將兩個不同分子的官能基綁在一起。為了逐步將兩個不同蛋白質結合在一起，可以異雙官能基交叉連接子來排除不需要的同元聚合物之形成。

[0421] 可以溶解體蛋白酶切割的肽基連接子亦為有用的，例如，Val-Cit、Val-Ala 或其他二肽。除此之外可使用溶小體在低-pH 環境下可切割酸性不穩定連接子，例如：雙-矽醚。其他合適的連接子包含組織蛋白酶不穩定受質，尤其是那些在酸性 pH 下可表現出最佳功能的。

[0422] 實例性異雙官能基交叉連接子在表 7 中提及。

表 7：實例性異雙官能基交叉連接子

異雙官能基交叉連接子

連接子	Reactive Toward	優點和應用	Spacer Arm Length after cross-linking (Angstroms)
SMPT	一級胺 硫醇基	較佳穩定性	11.2 Å
SPDP	一級胺 硫醇基	硫醚化 可切割交叉連結	6.8 Å
LC-SPDP	一級胺 硫醇基	延長的間隔手臂	15.6 Å
磺酸基-LC-SPDP	一級胺 硫醇基	延長的間隔手臂 可溶於水	15.6 Å
SMCC	一級胺 硫醇基	穩定順丁烯二酰亞胺反應基團 酶-抗體共軛 半抗原--載體共軛	11.6 Å
磺酸基-SMCC	一級胺 硫醇基	穩定順丁烯二酰亞胺反應基團 可溶於水 酶-抗體共軛	11.6 Å
MBS	一級胺 硫醇基	酶-抗體共軛 半抗原--載體共軛	9.9 Å
磺酸基-MBS	一級胺 硫醇基	可溶於水	9.9 Å
SIAB	一級胺 硫醇基	酶-抗體共軛	10.6 Å
磺酸基-SIAB	一級胺 硫醇基	可溶於水	10.6 Å
SMPB	一級胺 硫醇基	延長的間隔手臂 酶-抗體共軛	14.5 Å
磺酸基-SMPB	一級胺 硫醇基	延長的間隔手臂 可溶於水	14.5 Å
EDE/磺酸基-NHS	一級胺 羧基	半抗原--載體共軛	0
ABH	碳水化合物 非選擇性	和糖基團反應	11.9 Å

[0423] 非可切割連接子或直接附著：在本發明的一些實施態樣中，共軛物可經設計使劑係被傳遞至標的而不被釋放。可透過將劑與 AB 直接或經由不可切割連接子附著而達成。

[0424] 不可切割連接子可包含胺基酸、胜肽、D-胺基酸或可被本文所述方法修飾以包含具有可以隨後用於與 AB 附著之官能基的有機化合物。彼等有機連接子的一般公式可為：

$W - (CH_2)n - Q$

其中

W 係為酯-NH-CH_2-或-CH_2-

Q 係為胺基酸、胜肽；和

n 係為從 0 到 20 的整數。

[0425] 不可切割共軛物：在一些實施態樣中，化合物可結合到不可活化補體的 AB。當使用不可活化補體之 AB，該連結可透過容易被活化的補體切割之連接子或用不容易被活化的補體切割之連接子達成。

[0426] 本發明所述之抗體可被配製成免疫脂質體。脂質體包含透過本領域已知的方法製備的抗體，如 Epstein 等人於 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985)；Hwang 等人於 Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980)；美國專利案號 4,485,045 和 4,544,545 所述。具有提高循環時間的脂質體係於美國專利案號 5,013,556 中所揭露。

[0427] 特別有用的脂質體可用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇和 PEG-衍生磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)的脂質組合物透過反相蒸發法來產生。脂質體透過特定孔徑濾器擠出。本發明中抗體之 Fab'片段可依照 Martin 等人 J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982)所述之方法透過雙硫互換反應與脂質體共軛。

定義：

[0428] 除非另有其他定義，否則在本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬領域技術者共同瞭解的相同意義。術語「一個(a)」實體或「一個(an)」實體意欲指一或多個該實體。例如，一化合物意指一或多個化合物。因此，術語「一個(a)」、「一個(an)」、「一或多個」、「至少一個」可交換使用。此外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數和複數術語應包含單數。通常，與本文描述的細胞和組織培養、分子生物學和蛋白質和寡核苷酸或多核苷酸之化學和雜交所使用的命名法及其技術係為本領域技術所熟知的。標準技術係用於重組 DNA、寡核苷酸合成和組織培養和轉形(例如電穿孔法、脂轉染法)。酵素反應和純化技術係按照製造商的說明書或本領域技術一般執行方式或本文所述來進行。前述技術和程序通常按照本領域所熟知的常規方法和如本文引用和論述的各種通用方法以及較特定的參考文獻中所述來進行。參見例如，Sambrook 等人於 Molecular Cloning: A

Laboratory Manual (第 2 版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring 化 rbor, N.Y. (1989))。於本文描述的分析化學、合成有機化學和醫用和藥用化學结合使用的命名法及其實驗室程序和技術係本領域技術一般所熟知和使用的。標準技術用於化學合成、化學分析、藥物製備、配製和傳遞，和治療病患。

[0429] 如根據本發明內容所使用，除非另外說明，否則下列術語應理解具有下列含義：

[0430] 術語「抗體」是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig)分子的免疫活性部分，例如，含有可專一性結合抗原(與其免疫反應)的抗原結合位置的分子。「專一性的結合」或「與其免疫反應」意指抗體與所期望抗原的一個或多個抗原決定位反應且不與其他多肽反應或在親和力低許多($K_d > 10^{-6}$)時結合。抗體包含但不限於多株抗體、單株抗體、嵌合抗體、區域抗體、單鏈、Fab 和 $F(ab')_2$ 片段、scFvs 和 Fab 表現庫。

[0431] 基本抗體結構單位已知包含四聚體。各個四聚體係由兩個相同的多肽鏈對所組成，每對具有一個「輕」鏈(大約 25kDa)和一個「重」鏈(大約 50-75kDa)。各鏈的氨基端部分包含大約 100 至 110 或更多個胺基酸之變異區，其主要負責抗原辨識。各鏈的羧基端部分限定了不變異區，其主要負責效應子的功能。通常，源自人類的抗體分子係和 IgG、IgM、IgA、IgE 和 IgD 之中任一類別相關，彼等之間和彼此不同之處在於分子中存在的重鏈之

性質。某些類別亦具有子類別，如 IgG_1, IgG_2 和其他。更進一步，在人類中，輕鏈可為 kappa 鏈或 lambda 鏈。

[0432] 本文所使用之術語「單株抗體(mAb)」或「單株抗體組合物」，係指僅包含一個分子種類之抗體分子的抗體分子群體，所述抗體分子係由獨特輕鏈基因產物和獨特重鏈基因產物所組成。具體而言，單株抗體的互補性決定區域(CDR)在所有群體中之所有分子中係為相同的。Mab 包含能夠和特定抗原決定位抗原結合位置，其特徵在於對抗原有獨特的結合親和力。

[0433] 術語「抗原結合位置」或「結合部分」係指免疫球蛋白分子的一部份，其參與抗原之結合。抗原結合位置由「重」鏈和「輕」鏈之 N 端變異區域(V)之胺基酸殘基所組成。在重鏈和輕鏈的 V 區內三個高度不同的區段稱為「超變區」，彼等係穿插在稱為「架構區」或「FR」的較保守側區段。因此，術語「FR」係指天然存在於免疫球蛋白的超變區或其鄰近位置。在抗體分子中，輕鏈的三個超變區重鏈的三個超變區係在三維空間中彼此相對排列以形成抗原結合表面。抗原結合表面係與結合之抗原係於三維空間互補的，且重鏈和輕鏈各自的三個超變區被稱為「互補性決定區域」或「CDR」。將胺基酸指定到各個區域係按照 Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))之定義或 Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)，Chothia 等人之 Nature 342:878-883

(1989)。

[0434] 如本文所述，術語「抗原決定位」包含任何能夠專一性結合免疫球蛋白、scFV 或 T-細胞受體的抗原決定子。術語「抗原決定位」包含任何能夠專一性結合免疫球蛋白或 T-細胞受體的抗原決定子。抗原決定位決定子包含通常由如胺基酸或糖類側鏈之化學性可活化表面決定群組分子所組成，且通常具有特殊三維結構特徵和特殊的電荷特徵。舉例來說，抗體可針對多肽的 N-端或 C-端胜肽而產生。當解離常數≤ 1 μM 抗體會專一性結合至抗原，在一些實施態樣中為 ≤ 100 nM 且在一些實施態樣中係≤ 10 nM。

[0435] 如本文所述，術語「專一性結合」、「免疫性結合」和「免疫性結合性質」係指免疫球蛋白分子和對其具有專一性的抗原之間形成非共價交互作用。免疫結合性質交互作用的強度和親和力可以交互作用的解離常數(K_d)來表示，其中較小的 K_d 代表較高親和力。被選擇之多肽的免疫結合性質可以本領域技術熟知的方法來定量測量。該等方法要求測定抗原結合位置/抗體複合物形成和解離的速率，其中彼等速率係取決於複合物配偶之濃度，和在兩個方向上同等影響速率的幾何參數。因此，「結合速率常數」和「解離速率常數」可透過計算濃度和結合及解離的實際速率來測定(參見 Nature 361:186-87 (1993))。K_{off} /K_{on} 之比例使得和親和力不相關的所有常數可以消除，且和解離常數 K_d 相等。(一般參見 **Davies** 等人之

(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。透過測定法如放射性配體結合測定法活其他本領域技術人員已熟知之方法所量當結合常數 (K_d)≤1 μM、在一些實施態樣中≤ 100 nM、在一些實施態樣中≤ 10 nM 且在一些實施態樣中≤ 100 pM 至約為 **1pM** 時，本發明之抗體係被認定會專一性結合至標的。

[0436] 本文所使用術語「分離的多核苷酸」係指基因組 DNA 的多核苷酸、cDNA 或合成來源的多核苷酸或一些彼等之組合。根據其來源，「分離的多核苷酸」(1) 存在於天然之「分離的多核苷酸」不和全部或部分的多核苷酸結合，(2) 可和與天然不連接之多核苷酸操作性相連，(3) 不作為較大序列的一部份天然存在。根據本發明之多核苷酸包含編碼本文所示重鏈免疫球蛋白分子的核酸分子和編碼本文所示之輕鏈免疫球蛋白分子之核酸分子。

[0437] 本文提及術語「分離的蛋白」係指 cDNA、重組 DNA 或合成來源的蛋白或一些彼等之組合，其中根據其來源或衍生源，「分離的蛋白」 (1) 不結合天然存在的蛋白，(2) 不含其他相同來源的蛋白，例如不含鼠蛋白，(3) 透過不同物種的細胞表現，或(4) 不天然存在。

[0438] 本文所使用術語「多肽」係指據多肽序列的天然蛋白、片段或類似物。因此，天然蛋白片段和類似物係多肽種類下之種類。根據本發明所述之多肽包含本文所示的重鏈免疫球蛋白分子和本文所示輕鏈免疫球蛋白分子，以及由包含重鏈免疫球蛋白與輕鏈免疫球蛋白例如

kappa 輕鏈免疫球蛋白分子(和反之亦然)所形成的抗體分子和其片段及類似物。

[0439] 本文所使用術語「天然存在的」應用於物體係指物體可在天然中找到的事實。舉例而言，存在於可被從天然來源分離出且未在實驗室經過人為刻意修飾或其他方式修飾的生物體中(包含病毒)之多肽或多核苷酸序列係天然存在的。

[0440] 本文所使用術語「可操作連接的」係指所述組分之位置處於允許它們以預期方式起作用的關係中。與編碼序列「可操作連接的」控制序列使編碼序列的表現在與控制序列相容的條件下達成的方式連接。

[0441] 本文所使用術語「控制序列」係指對彼等所連接之編碼序列的表現和加工的影響為必須的多核苷酸序列。彼等控制序列的性質取決於宿主生物體，在原核生物中彼等控制序列通常包含啟動子、核糖體結合位置和轉錄終止序列；在真核生物中通常彼等控制序列包含啟動子和轉錄終止序列。術語「控制序列」係意欲最少包含其存在係對表現和加工為必要的所有組分，以及亦可包含存在係為有利的額外組分，例如前導序列和融合伴侶序列。本文所提及術語「多核苷酸」係指至少 10 個鹼基長度的核苷酸，可為核糖核苷酸或去氧核糖核苷酸或彼等任一修飾的形式的核苷酸。該術語包含單股或雙股形式 DNA。

[0442] 本文所提及術語寡核苷酸包含聽然存在的和透過天然存在和非天然存在寡核苷酸連結連接在一起修飾

的核苷酸。寡核苷酸通常為包含長度 200 個或更少鹼基的多核苷酸子集。在一些實施態樣中，寡核苷酸係為 10 至 60 個鹼基長，且在一些實施態樣中為 12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 至 40 個鹼基長。寡核苷酸通常為單股的，例如用於探針，但亦可為雙股，例如用於建構基因突變。本發明之寡核苷酸可為義股或反義股。

[0443] 本文提及之術語「天然存在的核苷酸」包含去氧核醣核酸和核糖核酸。本文所提及之術語「修飾的核苷酸」包含具有修飾的或取代的糖基團等之核苷酸。本文提及之術語「寡核苷酸鍵結」包含例如硫逐磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、氨苯基硫代磷酸酯、縮苯胺磷酸酯、氨基磷酸酯等。參見例如 LaPlanche 等人之 Nucl. Acids Res. 14:9081 (1986)；Zon 等人之 Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991))；Stec 等人之美國專利案號 5,151,510；Uhlmann 和 Peyman Chemical Reviews 90:543 (1990)。如果需要，寡核苷酸可包含用於檢測的標記。

[0444] 如本文所使用，20 種常規胺基酸和其縮寫係按照常規使用。詳見 Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Green, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))。20 種常規胺基酸的立體異構物(例如，D-胺基酸)、非天然胺基酸例如 4 羥脯胺酸、γ-羧基谷胺酸、ε-N,N,N-三甲基離胺酸、ε -N-乙

醯基離胺酸、O-磷酸絲胺酸、N-乙醯基絲胺酸、N-甲醯甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥離胺酸、σ-N-甲基精胺酸和其他類似胺基酸以及亞胺基酸(例如 4-羥脯胺酸)。在本文所使用的多肽記號中，按照標準用法和慣例，左手方向係為氨基末端方向且又右手方向係為羧基末端方向。

[0445] 類似的，除非另外說明，否則單股多核苷酸序列的左手末端係為 5'端，雙股多核苷酸序列的左手方向係為 5'方向。新生的 RNA 轉錄物之 5'至 3'方向被稱為轉錄方向，具有與 RNA 相同序列且為 5'至 RNA 轉錄物 5'末端的 DNA 鏈上之序列區域被稱為「上游序列」；具有與 RNA 相同序列且為 3'至 RNA 轉錄物 3'末端的 DNA 鏈上之序列區域被稱為「下游序列」。

[0446] 應用於多肽時，術語「本質上相同」意指兩個胜肽序列再利用程式 GAP 或 BESTFIT 使用預設缺口權重做最佳比對時，共同具有至少 80%序列相同，在一些實施態樣中，至少 90%序列相同，在一些實施態樣中，至少 95%序列相同，在一些實施態樣中，至少 99%序列相同。

[0447] 在一些實施態樣中，不相同的殘基位置會因為保守胺基酸取代而不同。

[0448] 如本文所述，抗體或免疫球蛋白分子的胺基酸序列之較少變化係預期包含在本發明之內容中，使得胺基酸序列中的變化維持至少 75%。在一些實施態樣中，至少 80%、90%、95%且在一些實施態樣中，至少 99%。具體而言，保守胺基酸置換係為預期的。保守置換係發生在

和側鏈上相關之胺基酸家族。遺傳編碼胺基酸通常分成下面家族： (1) 酸性胺基酸為天門冬醯胺(Asparagine)和谷胺酸 (2) 鹼性胺基酸為離胺酸、精胺酸、組胺酸 (3)非極性胺基酸為丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸和 (4) 不帶電荷之極性胺基酸為甘胺酸、天門冬醯胺、谷氨醯胺、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸。親水性胺基酸包含精胺酸、天門冬醯胺、天門冬胺酸、谷氨醯胺、谷胺酸、組胺酸、離胺酸、絲胺酸和蘇胺酸。疏水性胺基酸包含丙胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、色胺酸、酪胺酸和纈胺酸。胺基酸其他家族包含 (i)絲胺酸和蘇胺酸，其為脂肪族羥基家族； (ii) 天門冬醯胺和谷氨醯胺，其為含有醯胺家族；(iii) 丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸，其為脂肪族家族；(iv) 苯丙胺酸、色胺酸和酪胺酸，其為芳香族家族。舉例來說，可合理預期單獨置換白胺酸為異白胺酸或纈胺酸，天門冬胺酸為谷胺酸、蘇胺酸為絲胺酸，或以結構相關之胺基酸做類似的置換不會對結果分子造成結合或性質上的主要影響，特別當置換不會牽扯到框架位置內的胺基酸。胺基酸變化是否會產生功能性胜肽可透過測定多肽衍生物的特定活性而輕易確定。本文詳細描述測定法。抗體或免疫球蛋白分子之片段或類似物可透過熟知本領域技術之人員輕易配製。片段或類似物的氨基末端和羧基末端出現在功能結構區域的邊界附近。結構和功能區域可透過將核苷酸和/或胺基酸序列與公開或專有

之序列數據庫做比對來鑑定。在一些實施態樣中，電腦化比較方法係用於鑑定出現在具有已經結構和/或功能的其他蛋白中的序列模組和預期的蛋白質構型區域。鑑定折疊成已知 3 維結構之蛋白質序列的方法係為已知的。Bowie 等人之 Science 253:164 (1991)。因此，前述實例證明本領域技術人員可根據本發明所述來鑑別序列模組和構型區域。

[0449] 合適的氨基酸置換為 (1) 減少對蛋白質水解的易感性，(2) 減少對氧化的易感性，(3) 改變對形成蛋白質複合物的結合親和力，(4) 改變結合親和力，和(5)賦予或修飾彼等之其他物理化學性或功能性性質。類似物可包含具有並非天然存在胜肽序列的各種不同突變。例如，可在天然存在的序列(例如在形成分子間接觸的區域外的多肽部分)形成分子間接觸之間產生單一或多個胺基酸置換(例如保守胺基酸置換)。保守胺基酸置換不應本質上改變母體序列的結構特徵(例如置換胺基酸不應傾向於中斷母體序列中出現的螺旋，或破壞母體序列之特有的其他類型的二級結構)。本領域供認知多肽二級和三級結構之實例細描述於 Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984))； Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；和 Thornton 等人之 Nature 354:105 (1991)。

[0450] 本文所使用術語「多肽片段」係指具有胺基

末段或羧基末端的缺失和/或一個或多個內部缺失的多肽，但其中剩餘的胺基酸序列與從例如全長 cDNA 序列中推論的天然存在的序列相對應之位置相同。片段通常為至少 5、6、8 或 10 個胺基酸長，在一些實施態樣中，至少 20 個胺基酸長。通常至少 50 個胺基酸長，和在一些實施態樣中至少 70 個胺基酸長。本文所使用術語「類似物」意指由至少 25 個胺基酸的區段所構成的多肽，其與推論之胺基酸序列的一部份係為本質上相同且在適當條件下與 EGFR 專一性的結合。一般來說，多肽類似物包含相對於天然存在之序列的保守胺基酸置換(或添加或缺失)。類似物通常為至少 20 個胺基酸長，例如在一些實施態樣中至少 50 個胺基酸長或更長且通常可和天然存在的多肽的全長一樣長。

[0451] 本文所使用之術語「劑」係用於表示化合物，化合物的混合物、生物大分子或自生物材料製備的萃取物。

[0452] 如本文所用，術語「標記」或「標記的」係指嵌入可檢測標記物，例如透過嵌入放射性標記的胺基酸或透過可被標記的抗生物素蛋白(例如，包含可通過光學或熱量方式檢測的螢光標記或酵素活性之鏈霉抗生物素)偵測的生物素部分之多肽的連結。在某些情況下，標記或標記物也可為治療性的。標記多肽和糖蛋白的各種方式係為本領域技術已知和可被使用的。用於標記多肽的實例包含但不限於下列：放射性同位素或放射性核素 (例如，

^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)、螢光標記(例如，FITC、羅丹明、鑭系元素、磷光質)、酵素標記(例如，辣根過氧化物酶、p-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)、化學發光、生物素基團、被二級報告子辨識之預定的多肽抗原決定位(例如白胺酸拉鍊對序列、二級抗體結合位置、金屬結合區域、抗原決定位標籤)。在一些實施態樣中，標記透過與各種長度的間隔臂連接來降低潛在的空間位阻。本文所使用術語「藥劑或藥物」係指當適當投予病患時能夠對起產生所需的治療效果的化合物或組合物。

[0453] 本文所使用的其他化學術語係根據本領域技術之常規使用，如 The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))所示例。

[0454] 如本文所用，「本質上純的」意指對象種類係為主要種類(如在組成成分的莫耳基礎上其量為相較任何其他對象種類更多的)，且在一些實施態樣中，純化的部分係為一組合物其中個體種類至少佔全部存在的高分子之 50%(在莫耳基礎上)。

[0455] 通常本質上純的組合物會包含組合物中存在超過 80%的高分子。在一些實施態樣中，會超過 85%、90%、95%和 99%。在一些實施態樣中，個體種類經純化到本質上均質(透過常規檢測方法無法檢測出組合物中的污染物種類)，其中組合物基本上由單一高分子種類所組

成。

[0456] 術語病患包含人和獸醫個體。

[0457] 本發明之抗體和/或可活化之抗體專一性結合至給予之標的，例如人類標的蛋白如人類 CD71。本發明亦包含和本文所述之抗體和/或可活化之抗體結合至相同抗原決定位的抗體和/或可活化之抗體。本發明亦包含和本文所述抗 CD71 抗體和/或抗 CD71 可活化之抗體競爭與 CD71，如人類 CD71，之結合的抗體和/或可活化之抗體。本發明亦包含和本文所述抗 CD71 抗體和/或抗 CD71 可活化之抗體交叉競爭與 CD71，如人類 CD71，之結合的抗體和/或可活化之抗體。

[0458] 熟知本領域技術之人員將意識到，可能透過確認前者是否阻止後者與標的的結合而無需過度實驗的情況下確定單株抗體(如鼠體單源或人源抗體)具有與單株抗體相同的專一性。如所測試的單株抗體與本發明之單株抗體競爭，如透過本發明之單株抗體的結合降低所示，則兩單株抗體結合到相同或相近的抗原決定位。另一種測定單株抗體是否和本發明之單株抗體具有相同專一性的方法係為將本發明之單株抗體和標的預培養後再加入待測試之單株抗體，以決定待測試之單株抗體和標的的結合是否受到抑制。假設待測試單株抗體受到抑制，則很有可能和本發明之單株抗體具有相同，或功能性相當之抗原決定位專一性。

多專一性可活化之抗體

[0459] 本發明亦提供多專一性抗 CD71 可活化之抗體。本文所提供之多專一性可活化之抗體可辨識 CD71 和至少一或多個抗原或抗原結合位之多專一性抗體，且其中包含至少一個連結到多專一性抗體上至少一抗原-或抗原結合位-結合區域的掩蔽部分(MM)，且和 MM 共軛減少抗原-或抗原結合位-結合區域和其標的結合之能力。在一些實施態樣中，MM 係透過作用為至少一蛋白酶受質的可切割部分(CM)和抗原-或抗原結合位-結合區域共軛。本文所提供可活化多專一性抗體係在循環中穩定的，在治療和/診斷意欲位置被活化，但正常位置如健康組織不會，且當被活化時會具有結合至至少可和相對應未修飾多專一性抗體比較之標的。

[0460] 在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體係被用於吸引免疫效應子細胞，亦於本文中被稱為受免疫效應子細胞吸引之多專一性可活化之抗體。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體係用於吸引白血球，亦於本文中被稱為受白血球吸引之多專一性可活化之抗體。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體係用於吸引 T 細胞，亦於本文中被稱為受 T 細胞吸引之多專一性可活化之抗體。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體係用於吸引白血球上的表面抗原，例如在 T 細胞、在自然殺手(NK)細胞、在骨髓單核細胞、在巨噬細胞和/或在其他免疫效應子細胞。在一些實施態樣中，免疫效應子係為白血

球。在一些實施態樣中，免疫效應子係為 T 細胞。在一些實施態樣中，免疫效應子係為 NK 細胞。在一些實施態樣中，免疫效應子係為巨噬細胞，例如骨髓巨噬細胞。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體係用於結合或和多於一種標的和/或多於一種抗原決定位產生其他交互作用，於本文中亦意指為多-抗原標的可活化之抗體。如本文所用，術語「標的」和「抗原」可互相交換使用。

[0461] 在一些實施態樣中，本發明之免疫效應子吸引之多專一性可活化之抗體包含結合至 CD71 和免疫效應子吸引之抗體或其抗原結合部分的目標抗體或其抗原結合片段，其中至少一目標抗體或其抗原結合片段和/或免疫效應子吸引之抗體或其抗原結合部分係為掩蔽的。在一些實施態樣中，免疫效應子吸引之多專一性可活化之抗體包含結合至一級、免疫效應子吸引之標的的一級抗體或其抗原結合片段(AB1)，其中 AB1 係與掩蔽部分(MM1)結合而彼等 MM1 之共軛減少 AB1 結合到第一標的的能力。在一些實施態樣中，目標抗體或其抗原結合片段包含而及抗體或其片段，彼等包含會結合到 CD71 之二級抗體或其抗原結合片段(AB2)，其中 AB2 係與掩蔽部分(MM2)結合而該 MM2 之共軛減少 AB2 結合到 CD71 的能力。在一些實施態樣中，非免疫效應子抗體係為 IgG。在一些實施態樣中，非免疫效應子細胞吸引之抗體係為 scFv。在一些實施態樣中，CD71-目標抗體(如非免疫效應子抗體)係為 IgG 且免疫效應子細胞吸引之抗體係為 scFv。在一些實施態樣

中，免疫效應子細胞係為白血球。在一些實施態樣中，免疫效應子細胞係為 T 細胞。在一些實施態樣中，免疫效應子細胞係為 NK 細胞。在一些實施態樣中，免疫效應子細胞係為骨髓巨噬細胞。

[0462] 在一些實施態樣中，本發明之 T 細胞吸引之多專一性可活化之抗體包含 CD71-目標抗體或其抗原結合片段以及 T 細胞吸引之抗體或期抗原結合部分，其中至少一 CD71-目標抗體或其抗原結合片段和/或 T 細胞吸引之抗體或其抗原結合部分係為掩蔽的。在一些實施態樣中，T 細胞吸引之抗體或其抗原結合片段包含結合至一級、T 細胞吸引之標的的一級抗體或其抗原結合片段(AB1)，其中 AB1 係與掩蔽部分(MM1)結合而彼等 MM1 之共軛減少 AB1 結合到第一標的的能力。在一些實施態樣中，目標抗體或其抗原結合片段包含結合至 CD71 之二級抗體或其抗原結合片段(AB2)，其中 AB2 係與掩蔽部分(MM2)結合而彼等 MM2 之共軛減少 AB2 結合到 CD71 的能力。在一些實施態樣中，T 細胞吸引之多專一性可活化之抗體包含結合至一級、T 細胞吸引之標的的一級抗體或其抗原結合片段(AB1)，其中 AB1 係與掩蔽部分(MM1)結合而彼等 MM1 之共軛減少 AB1 結合到第一標的的能力，且目標抗體和其抗原結合片段包含與 CD71 結合之二級抗體或其抗原結合片段，其中 AB2 係與掩蔽部分(MM2)結合而彼等 MM2 之共軛減少 AB2 結合到 CD71 的能力，

[0463] 在一些免疫效應子吸引之多專一性可活化之

抗體的實施態樣中，一個抗原為 CD71，另一個抗原典型為存在 T 細胞、天然殺手細胞(NK)、骨髓單核細胞、巨噬細胞和/或其他免疫效應子表面之刺激性或抑制性受體，例如，但不限於，B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3 或 VISTA。在一些實施態樣中，抗原係為存在於 T 細胞或 NK 細胞表面的刺激性受體，彼等刺激性受體實例包含但不限於 CD3、CD27、CD28、CD137 (亦被稱為 4-1BB)、GITR、HVEM、ICOS、NKG2D 和 OX40。在一些實施態樣中，抗原係為存在於 T 細胞表面的刺激性受體，彼等刺激性受體實例包含但不限於 BTLA、CTLA-4、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3 和 NK-表現 KIRs。賦予 T 細胞表面抗原專一性的抗體區域可同時配體或配體區域取代，該配體區域會與 T 細胞受體、天然殺手細胞受體、巨噬細胞受體和/或其他免疫效應子受體，例如但不限於 B7-1、B7-2、B7H3、PDL1、PDL2 或 TNFSF9 結合。

[0464] 在一些實施態樣中，T 細胞吸引之多專一性可活化之抗體包含抗-CD3 epsilon (CD3ε，於此亦稱為 CD3e 和 CD3)scFv 和目標抗體或其抗原結合片段，其中至少一抗 CD3ε scFv 和目標抗體或其抗原結合片段係為被掩蔽的。在一些實施態樣中，CD3ε scFv 包含會與 CD3ε 結合的一級抗體或其抗原結合片段(AB1)，其中 AB1 係與掩蔽

部分(MM1)結合，彼等 MM1 之共軛會減少 AB1 結合到 CD3ε 的能力。在一些實施態樣中，目標抗體 或其抗原結合片段包含會與 CD71 結合之二級抗體或其抗原結合片段(AB2)，其中 AB2 係與掩蔽部分(MM2)結合，彼等 MM2 之共軛會減少 AB2 結合到 CD71 的能力。在一些實施態樣中，CD3ε scFv 包含會與 CD3ε 結合之一級抗體或其抗原結合片段(AB1)，其中 AB1 係與掩蔽部分(MM1)結合，彼等 MM1 之共軛會減少 AB1 結合到 CD3ε 的能力，且目標抗體或其含有會與 CD71 結合的二級抗體或其抗原結合片段(AB2)之片段，其中 AB2 係與掩蔽部分(MM2)結合，彼等 MM2 之共軛會減少 AB2 結合到 CD71 的能力。

[0465] 在一些實施態樣中，多抗原目標抗體和多抗原目標可活化之抗體包含至少一個會與第一目標和/或第一抗原決定位結合的一級抗體或其抗原結合片段和或與第二目標和/或第二抗原決定位結合的二級抗體和其抗原結合片段。在一些實施態樣中，多抗原目標抗體和多抗原目標可活化之抗體會與相同目標上二或多種不同之抗原決定位結合。在一些實施態樣中，多抗原目標抗體和多抗原目標可活化之抗體會與相同目標上二或多種不同目標和二或多種不同的抗原決定位之組合結合。

[0466] 在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體包含具有掩蔽的 IgG 變異區之 IgG。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體包含具有掩蔽的 scFv 變異區之 scFv。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體同時包

含 IgG 變異區和 scFv 區域，其中至少一 scFv 區域係共軛至掩蔽部分。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體同時包含 IgG 變異區和 scFv 區域，其中至少一 IgG 變異區係共軛至掩蔽部分。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體同時包含 IgG 變異區和 scFv 區域，其中至少一 IgG 變異區係共軛至掩蔽部分且至少一 scFv 區域係共軛至掩蔽部分。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體同時包含 IgG 變異區和 scFv 區域，其中每個 IgG 變異區和 scFv 區域係與各自的掩蔽部分共軛。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體的一個抗體區域具有對於目標抗原的專一性且其他抗體區域具有對 T 細胞表面抗原的專一性。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體具有對目標抗原的專一性且其他抗體區域具有對其他目標抗原的專一性。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體具有對目標抗原之抗原決定位的專一性且其他抗體區域具有對其他抗原之抗原決定位的專一性。

[0467] 在多專一性可活化之抗體中，scFv 可和可活化之抗體 IgG 重鏈的羧基端接合、和可活化之抗體 IgG 輕鏈的羧基端接合或和同時和可活化之抗體 IgG 重鏈和輕鏈的羧基端接合。在多專一性可活化之抗體中，scFv 可和可活化之抗體 IgG 重鏈的氨基端接合、和可活化之抗體 IgG 輕鏈的氨基端接合或和同時和可活化之抗體 IgG 重鏈和輕鏈的氨基端接合。在多專一性可活化之抗體中，scFv 可和可活化之抗體 IgG 中一或多個羧基端和一或多個氨基端的

任一組合接合。在一些實施態樣中，連接到可切割部分(CM)的掩蔽部分(MM)係附著到並掩蔽 IgG 的抗原結合區域。在一些實施態樣中，連接到可切割部分(CM)的掩蔽部分(MM)係附著到並掩蔽至少一 scFv 的抗原結合區域。在一些實施態樣中，連接到可切割部分(CM)的掩蔽部分(MM)係附著到並掩蔽 IgG 的抗原結合區域且連接到可切割部分(CM)的掩蔽部分(MM)係附著到並掩蔽至少一 scFv 的抗原結合區域。

[0468] 本發明提供之多專一性可活化之抗體結構實例包含但不限於下列：$(VL\text{-}CL)_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$；$(VL\text{-}CL)_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$；(MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*)$_2$；(MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*)$_2$；$(VL\text{-}CL)_2$:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；$(VL\text{-}CL)_2$:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$；(VL-CL-L4-

VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)2； (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$； or (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$ ，其中：包含在 IgG 內 VL 和 VH 代表第一專一性的輕鏈和重鏈變異區；包含在 scFv 內 VL* 和 VH*代表第二專一性的變異區；L1 為連接掩蔽部分(MM)和可切割部分(CM)的連接子胜肽，L2 為連接可切割部分(CM)的連接子胜肽，和抗體；L3 為連接 scFv 之變異區的連接子胜肽，L4 為連

接第一專一性之抗體和第二專一性之抗體的連接子胜肽，CL 為輕鏈不變異區，且 CH1、CH2、CH3 為重鏈不變異區。第一和第二專一性可針對任何抗原或抗原決定位。

[0469] 在一些 T 細胞吸引之多專一性可活化之抗體的實施態樣中，一抗原為 CD71，且其他抗原典型上為 T 細胞、自然殺手(NK)細胞、骨髓單核細胞、巨噬細胞和/或其他免疫效應子表面的刺激性(於本文中亦指為活化的)或抑制性受體，例如但不限於：B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137 (亦稱為 TNFRSF9)、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3 和 VISTA。

[0470] 在一些實施態樣中，目標抗體係為本發明中之抗 CD71 抗體。在一些實施態樣中，目標抗體可為可活化之抗體之形式。在一些實施態樣中，scFv(s)可為 Pro-scFv 之形式(見例如 WO 2009/025846、WO 2010/081173)。

[0471] 在一些實施態樣中，scFv 係對 CD3ε 之結合有專一性，且包含或衍生於會與 CD3ε 結合之抗體或其片段，例如 CH2527、FN18、H2C、OKT3、2C11、UCHT1 或 V9。

[0472] 在一些實施態樣中，抗-CTLA-4 scFv 包含胺基酸序列：

GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGEIVLTQSPGTLSLSPGE

RATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTF
GGGTKVEIKRSGGSTITSYNVYYTKLSSSGTQVQLVQTGG
GVVQPGRSLRLSCAASGSTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV
SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS (SEQ ID
NO: 643)

[0473] 在一些實施態樣中，抗-CTLA-4 scFv 包含胺基酸序列與 SEQ ID NO: 643 至少為 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高相同。

[0474] 在一些實施態樣中，抗-CD3ε scFv 包含胺基酸序列：

GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGQVQLQQSGAELARPGA
SVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSR
GYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY
CARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKS
GTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAE
DAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINR (SEQ ID NO: 644)

[0475] 在一些實施態樣中，抗-CD3ε scFv 包含胺基酸序列與 SEQ ID NO: 644 至少為 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高相同。

[0476] 在一些實施態樣中，scFv 係對一或多個 T 細胞、一或多個 NK 細胞和/或一或多個巨噬細胞之結合有專

一性。在一些實施態樣中，scFv 係對選自下列所組成之群組的標的結合有專一性：B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3 或 VISTA。

[0477] 在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體亦包含共軛至 AB 的劑。在一些實施態樣中，該劑為治療劑。在一些實施態樣中，該劑為抗癌劑。在一些實施態樣中，該劑為毒素或其片段。在一些實施態樣中，該劑係與多專一性可活化之抗體透過連接子共軛。在一些實施態樣中，該劑係透過可切割連接子與 AB 共軛。在一些實施態樣中，連接子係為不可切割連接子。在一些實施態樣中，該劑係為微小管抑制劑。在一些實施態樣中，該劑為核苷酸破壞劑，例如 DNA 烷化劑或 DNA 插入劑或其他破壞劑在一些實施態樣中，連接子維可切割連接子。在一些實施態樣中，該劑係選自由列於表 5 之群組。在一些實施態樣中，該劑為尾海兔素(尾海兔素)。在一些實施態樣中，該劑為單甲醇或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑為單甲醇 E 或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑為單甲基單甲醇 E(MMAE)或其衍生物。在一些實施態樣中，該劑為單甲基單甲醇 D(MMAD)或其衍生物。在一些實施態樣中，此劑係為類美登素(類美登素)或類美登素衍生物。在一些實施態樣中，此劑係為 DM1 或 DM4。在一些實施態樣中，此劑係為倍癌黴素(duocarmycin)或其衍生物。在一些

實施態樣中，此劑係為卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物。在一些實施態樣中，此劑係為**吡咯并苯并二吖呯**。在一些實施態樣中，此劑係為**吡咯并苯并二吖呯二聚物**。

[0478] 在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體亦包含可偵測部分。在一些實施態樣中，可偵測部分係為診斷劑。

[0479] 在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體天然的包含一或多個雙硫鍵。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體可經工程的改造包含一或多個雙硫鍵。

[0480] 本發明亦提供編碼本文中多專一性可活化之抗體分離的核苷酸分子，以及包含分離的核苷酸序列之載體。本發明提供利用在會導致抗體或可活化之抗體表現的條件下培養細胞的方法，其中細胞包含該核苷酸分子。在一些實施態樣中，細胞包含該載體。

[0481] 本發明亦提供生產本發明之多專一性可活化之抗體的方法，其係為透過 (a) 在會導致多專一性可活化之抗體的條件下培養包含編碼多專一性可活化之抗體之核苷酸建構物，和(b)回復多專一性可活化之抗體。合適的 AB、MM 和/或 CM 包含任一本發明所述之 AB、MM 和/或 CM。

[0482] 本發明亦提供多專一性可活化之抗體和/或多專一性可活化之抗體組合物。該組合物包含至少一個一級抗體或專一性結合至一級抗體或一級抗原決定位之彼等抗原結合片段(AB1)和二級抗體或專一性結合至二級抗體或

二級抗原決定位之彼等抗原結合片段(AB2)，其中 AB1 係共軛或以其他方式附著至掩蔽部分(MM1)，該 MM1 之共軛會減少 AB1 與其標的結合的能力。在一些實施態樣中，MM1 係透過第一可切割部分(CM1)序列共軛至 AB1，該可切割部分係包含蛋白酶的受質，例如於個體中在治療位置或診斷位置與 AB1 之標的共存的蛋白酶。本文所提供知多專一性可活化之抗體在循環系統係為穩定的，在治療和/診斷意欲位置被活化，但正常位置如健康組織不會，且當被活化時會具有結合至 AB1 其至少可和相對應未修飾多專一性抗體比較之標的。合適的 AB、MM 和/或 CM 包含任一本發明所述之 AB、MM 和/或 CM。

[0483] 本發明亦提供組合物和包含含有至少一個一級抗體或專一性結合至標的的抗體片段(AB1)或抗體片段(AB2)，其中至少多專一性可活化之抗體中的 AB 會共軛至掩蔽部分(MM)而減少 AB 和標的的結合。在一些實施態樣中，每個 AB 係共軛至 MM 而減少其彼等和相對應之 AB 的結合能力。舉例來說，在雙專一性可活化之抗體實施態樣中，AB1 係共軛至會減少 AB1 結合其標的能力的第一掩蔽部分(MM1)，同時 AB2 會共軛至會減少 AB2 結合其標的能力的第二掩蔽部分(MM2)，AB2 會共軛至會減少 AB3 結合其標的能力的第三掩蔽部分(MM3)，對每個多專一性可活化之抗體之 AB 皆可以此類推。合適的 AB、MM 和/或 CM 包含任一本發明所述之 AB、MM 和/或 CM。

[0484] 在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體進一步包含至少一個為蛋白酶受質的可切割部分(CM)，其中 CM 將 MM 連結到 AB。例如，在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體包含至少一個一級抗體或專一性結合至標的的抗體片段(AB1)和二級抗體或抗體片段(AB2)，其中至少多專一性可活化之抗體中的一級 AB 會透過第一可切割部分(CM1)共軛至掩蔽部分(MM1)而減少 AB1 和其標的的結合能力。在雙專一性可活化之抗體實施態樣中，AB1 係透過 CM1 共軛至 MM1 且 AB2 係透過第二可切割部分(CM2)共軛至第二掩蔽部分(MM2) 而減少 AB2 和標的的結合能力。在一些實施態樣中，多專一性可活化之抗體包含多於兩個 AB 區域，在這些實施態樣中，AB1 係透過 CM1 共軛至 MM1，AB2 係透過 CM2 共軛至 MM2 且 AB3 係透過第三可切割部分(CM3)共軛至會減少 AB3 和其標的的結合能力的第三掩蔽部分(MM3)。對每個多專一性可活化之抗體之 AB 皆可以此類推。合適的 AB、MM 和/或 CM 包含任一本發明所述之 AB、MM 和/或 CM。

具有非結合立體部分或非結合立體部分之結合配偶體的可活化之抗體

[0485] 本發明亦提供包含非結合立體部分(NB)或非結合立體部分之結合配偶體(BP) 的可活化之抗體，其中 BP 吸收或以其他方式吸引 NB 至可活化之抗體。本文所述可活化之抗體包含，例如，含有非結合立體部分(NB)、

可切割連接子(CL)和抗體或結合至標的的抗體部分(AB)之可活化之抗體；含有非結合立體部分之結合配偶體(BP)、CL 和 AB 的可活化之抗體；以及含有吸收 NB 的 BP、CL 和結合標的的 AB 之可活化之抗體。可活化之抗體其中 NB 係共軛連結至 CL 和可活化之抗體之 AB 或透過和共軛連結至 CL 和可活化之抗體之 BP 的交互作用連接，於本文中稱為「含有 NB 之可活化之抗體」。透過可活化或可交換表示可活化之抗體在當可活化之抗體被抑制、掩蔽或未經切割狀態(如一級構型)時表現一級結合至標的，可活化之抗體在當可活化之抗體未被抑制、被掩蔽和/或切割狀態(如二級構型，如活化的抗體)時表現二級結合至標的，其中二級結合至標的大於一級結合至標的。可活化之抗體組合物比起常規抗體治療可表現增加的生物可利用率和更多有利的生物分佈。

[0486] 在一些實施態樣中，可活化之抗體提供減少當 AB 未受掩蔽或其他方式抑制其在非治療位置和/或非診斷位置結合而來的毒性和/或有害的副作用。

[0487] 抗 CD71 可活化之抗體包含可透過利用 PCT 公告案號 WO 2013/192546 中所陳述之方法來製造的非結合立體部分，此揭示內容係併入本文以供參考。

抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和共軛的可活化之抗體之使用

[0488] 本發明之治療實體的投予係將以嵌入配方中

以提供改進的轉移、傳遞、耐受性和其他等之合適的載體、賦形劑和其他劑一起給予。大多數合適的配方可在所有製藥化學家熟知的藥典中找到：Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))，尤其是其中的 Blaug, Seymour 的第 87 章。這些配方包含，例如粉末、糊劑、軟膏、凝膠、蠟、油、脂質、包含脂質(陽離子或陰離子)的囊泡(例如 Lipofectin™)、DNA 共軛物、無水吸收糊劑、水包油和油包水乳劑、聚乙二醇乳劑(各種分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠和包含聚乙二醇的半固體混合物。任何前述可適用於本發明的治療和療法的混合物，條件為試劑中的活性成分未被配方失活且配方係與投予途徑為生理學上可相容和耐受的。亦可參見 Baldrick P. 之 "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8 (2000)、Wang W. 之 "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000)、Charman WN 之 "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci.89(8):967-78 (2000)、Powell 等人之 "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311 (1998)和其中的引用已得到更多為藥學化學家所熟知和配方、賦形劑以及載體相關之資訊。

[0489] 本發明的治療配方，其包含抗 CD71 抗體和/或可活化抗 CD71 抗體，例如非限制性實例來說，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係用於防止、治療或其他方式改善疾病或和畸變標的之表現和/或活性的失調。舉例來說，本發明之治療配方，包含抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體，係用於治療或其他方式改善癌症或其他腫瘤情況、發炎、發炎失調和/或自體免疫疾病。在一些實施態樣中，癌症係為實體腫瘤或惡性血液病，其中標的被表現。在一些實施態樣中，癌症係為實體腫瘤其中標的被表現。在一些實施態樣中，癌症係為惡性血液病，其中標的被表現。在一些實施態樣中，標的係被表現在薄壁組織上(例如，在癌症，在器官或組織中常負責其功能的器官或組織的部分)。在一些實施態樣中，標的係被表現在細胞、組織或器官中。在一些實施態樣中，標的係被表現在基質上(如在細胞、組織或器官的結締支撐骨架)。在一些實施態樣中，標的係被表現在成骨細胞上。在一些實施態樣中，標的係被表現在癌症幹細胞上。在一些實施態樣中，和抗體和/或可活化之抗體共軛的劑係為微小管抑制劑。在一些實施態樣中，和抗體和/或可活化之抗體共軛的劑係為核苷酸破壞劑。

[0490] 有效之預防、改善或治療係以和任何已知診斷、治療疾病或失調相關標的表現和/或活性之方法決定，例如，畸變的標的表現和/或活性。延長個體之存活

或其他方式延遲疾病或和與標的表現和/或活性相關之失調的進展，例如，畸變的標的表現和/或活性，在個體中暗示抗體、共軛抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體提供臨床上益處。

[0491] 抗體、共軛抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體可以藥學組合物形式來投予。準備彼等組合物之原則和考量，以及選擇組分的指導係於下列例子提供：in Remington : The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995；Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994；和 Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York。

[0492] 在使用抗體片段的實施態樣中，選擇專一性結合標的蛋白之結合區域的最小片段。例如，根據抗體之變異區序列，胜肽分子可被設計以保留對標的蛋白結合的能力。彼等胜肽係經化學合成和/或以重組 DNA 技術製造。(見例如 Marasco 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993))。配方亦可包含超過一種對於所治療的特定適應症的活性化合物，例如，在一些實施態樣中，彼等具有補體活性且彼此沒有不良影響的。在一些實施態樣中，或在此之外，化合物可包含增加其功能的劑，諸如，例如細胞毒性劑、細胞激素、化學治療劑、或生長

抑制劑。彼等分子係以對預期目的有效的量合適的存在於組合之中。

[0493] 活性成分可被包覆在準備的微膠囊中，例如，利用凝聚(coacervation)技術或界面具合作用，例如羥丙甲纖維素或明膠微膠囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，分別在膠體藥物投遞系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子以及奈米膠囊)或在粗乳液(macroemulsions)中。

[0494] 用於活體內投予之配方必須是無菌的。這可利用使用無菌濾膜過濾而輕易達成。

[0495] 緩釋製備係可達成。緩釋製備的合適實例包含含有固體疏水性聚合物的半穿透性基質，其中基質係為成形製品的形式，例如，薄膜或微膠囊。緩釋基質實例包含聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇)、聚乳酸(美國專利案號 3,773,919)、L-穀胺酸和 γ 乙基-L-麩胺酸共聚合物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物例如 LUPRON DEPOT ™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸和柳菩林組成的可注射的微球)、以及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。雖然聚合物如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸能使分子的釋放超過 100 天，但是某些水凝膠釋放蛋白質的時間為較短的期間。

[0496] 在一些實施態樣中，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體包含可偵測標記。使用完整抗體、或其片段(如 Fab、scFv 或 $F(ab)_2$)。關於

探針或抗體的術語「標記的」係意欲包括透過共軛(如物理性) 可偵測物質至探針或抗體的直接標記，以及透過與直接標記的另一種試劑反應的探針或抗體的間接標記。間接標記實例包含使用螢光標記的二級抗體偵測一級抗體和以生物素末端標記的 DNA，使其可利用螢光標記的鏈親和素來偵測。術語「生物性樣本」意欲包含分離自個體的組織、細胞和生物性流體以及個體內的組織、細胞和生物性流體。因此，包含在術語「生物性樣本」的使用是血液和血液的部分或組分，其包含血清、血漿或淋巴。亦即，本發明之偵測方法可用來偵測活體內以及試管內生物性樣本的被分析物 mRNA、蛋白質或基因組 DNA。例如，用來偵測被分析物 mRNA 的技術包含北方雜交法和原位雜交法。用來偵測被分析物蛋白質的試管內技術包含酵素連結免疫吸附分析法(ELISAs)、西方墨點法、免疫沈澱法、免疫化學染色和免疫螢光法。用來偵測被分析物基因組 DNA 的試管內技術包含南方雜交法。進行免疫檢測的步驟係描述於，例如，ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology,Vol. 42, J. R. Crowther (Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995；Immunoassay, E. Diamandis and T. Christopoulus, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996；以及 Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985。此外，用來偵測被分析物蛋白質的活體內技術包含將標記的抗-被分析物蛋白質抗體導入個體中。例如，可

以用放射性標記抗體，其在個體的存在和定位可透過標準成像技術來檢測。

[0497] 本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係對不同的診斷性以及預防性配方為有用的。在一個實施態樣中，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係在具有發展出一或多種前述失調的風險下投予病患。病患或器官對一或多個前述失調的傾向可利用遺傳型、血清學或生物化學標記來決定。

[0498] 在本發明的一些實施態樣中，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係投予被診斷具有和前述失調相關一個或多個臨床上適應症的人類個體。根據診斷，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係被投予以減輕或逆轉臨床上適應症的效果。

[0499] 本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體亦對偵測病患樣本中標的為有用的且相對應地對診斷為有用的。例如，本發明之抗體和/或可活化之抗體以及其共軛的版本係用於試管內檢測法，如 ELISA 來偵測在病患樣本中標的的值。

[0500] 在一些實施態樣中，本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係固定在固體支撐物上(例如微量滴定板的孔)。固定的抗體、共軛的抗體，可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係做為

任何可存在測試樣本中標的之捕獲抗體。將固定的抗體和/或可活化之抗體、和/或其共軛的版本與病患樣本接觸之前，固體支撐物係經沖洗以及用阻斷劑如牛奶蛋白或白蛋白處理來防止被分析物非專一性的吸收。

[0501] 隨後將孔以懷疑帶有抗原的測試樣本或以包含標準量之抗原的溶液處理。該樣本係，如，來自懷疑具有被認為是病理診斷性循環抗原水平之對象的血清樣本。測試樣本或標準品經過沖洗後，將固體支撐物以可偵測地標記之二級抗體處理。標記的二級抗體係做為偵測抗體。測量可偵測標記的值，並且測量樣本中標的抗原的濃度，透過與來自標準品的標準曲線進行比較來確定。

[0502] 應該理解的是，在試管內診斷性檢測中基於利用本發明之抗體和可活化之抗體得到的結果，以及其共軛的版本，可能基於標的抗原在個體中表現的值來對疾病分級。對給予的疾病，從診斷為在疾病進展之不同階段和/或在疾病治療性處理不同點的個體採取血液樣本。使用對進展或治療的每個階段提供統計學顯著結果的樣本群，可指定考量每個階段特徵的一定範圍的抗原濃度。

[0503] 本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體可用於診斷和/或成像方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為活體內方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為原位方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為活體外方法。例如，可使用酵素性可切割 CM 的可活化之抗體來偵測是否存在能夠切割 CM 的酶。透過

在給予宿主生物體的給予細胞或組織中活化的抗體(如從可活化之抗體切割得到的抗體)測量的累積，彼等可活化之抗體可用於診斷，其可包含活體內偵測(如定性或定量)酵素活性(或，在一些實施態樣中，還原電勢增加的環境，譬如可提供雙硫鍵還原的環境)。彼等活化的抗體之累積指示不僅組織表現酵素活性(或根據 CM 之性質，增加還原電勢)，同時指示組織表現活化的抗體結合的標的。

[0504] 例如，可以選擇 CM 為在腫瘤部位、在生物學限制的位置之細菌或病毒感染部位(例如，諸如在膿瘡、在器官中等)等發現的蛋白酶之受質。AB 可為結合標的抗原的 AB。使用本發明所述之方法，或使用本領域技術人員所熟悉方法，可將可偵測標記(例如，螢光標記或放射性標記或放射性追蹤劑)共軛至 AB 或至抗體和/或可活化之抗體的其他區域。在上述篩選方法的前提下討論合適的可偵測標記，並且在下文中提供額外的具體實例。使用對疾病狀態的蛋白質或胜肽專一性的 AB，以及至少一活性在有興趣之患病組織中活性天升高的蛋白酶，可活化之抗體將顯示相對其中其中不存在可偵測之值的 CM 專一性酶或以比患病組織更低的值存在或無活性(例如，以酶原型式或和抑制劑複合)的組織對患病組織增加的結合率。因此小蛋白質和胜肽係快速透過腎臟過濾系統從血液中迅速被清除，並且由於對 CM 酶專一性不存在可偵測的值(或在非患病組織以更低的值存在，或以無活性構型存

在)，在患病組織中活化的抗體之累積相對於非患病組織係被增強。

[0505] 在其他例子，可活化之抗體可用來偵測樣本中切割劑的存在或不存在。例如，當可活化之抗體包含易被酶切割之 CM 時，可活化之抗體可用來偵測樣本中酶的存在(定性或定量)。在其他例子中，當可活化之抗體包含易被還原劑切割之 CM 時，可活化之抗體可用來偵測樣本中還原劑的存在(定性或定量)。為了利於分析彼等方法，可活化之抗體可被偵測性標記，且可被結合至支撐物上(如固體支撐物，如玻片或珠子)。可偵測標記可被定位在不會被下列所切割的可活化之抗體部分，例如，可偵測標記可為消光螢光標記或其他需等切割發生才可被偵測的標記。該檢測法可透過例如在對切割具足夠時間將發生下，將固定的、可偵測標記的可活化之抗體與懷疑含有酶和/或還原劑接觸來進行，之後清洗以移除多餘的樣本和污染物。在樣本中切割劑(如酶或還原劑)的存在或不存在係隨後以可活化之抗體內可偵測訊號在與樣本接觸之前的改變來判定，例如在樣本中因為可活化之抗體被切割劑切割造成之可偵測訊號的存在和/或增加。

[0506] 彼等偵測方法可改變以同時提供偵測能夠結合當受切割時可活化之抗體之 AB 的標的。因此，檢測法亦能改變以評估切割劑的存在或不存在以及有興趣之標的的存在或不存在。切割劑的存在與否可利用前述之可活化之抗體的存在和/或可偵測之值的增加來偵測，且標的的

存在或不存在可透過偵測標的-AB 複合物來偵測，如，利用可偵測標記的抗-標的抗體。

[0507] 可活化之抗體亦對用於確認可活化之抗體之活化的原位成像法為有用的，如透過蛋白酶切割，和與特定標的結合。原位成像法係為能夠定位蛋白水解活性和生物性樣本中的標的諸如細胞培養或組織部分的技術。利用此技術，與給予標的之結合和根據可偵測標記存在的蛋白水解活性事可能被確認的(如螢光標記)。

[0508] 彼等技術係對從疾病位置衍生之冷凍細胞或組織(如癌症組織)或其他健康組織為有用的。彼等技術亦對新鮮細胞或組織樣本為有用的。

[0509] In these techniques, an activatable antibody is labeled with a detectable label. The detectable label can be a fluorescent dye, (e.g. a fluorophore, Fluorescein Isothiocyanate (FITC), Rhodamine Isothiocyanate (TRITC), an Alexa Fluor® label), a near infrared (NIR) dye (e.g., Qdot® nanocrystals), a colloidal metal, a hapten, a radioactive marker, biotin and an amplification reagent such as streptavidin, or an enzyme (e.g. horseradish peroxidase or alkaline phosphatase). 在彼等技術中，可活化之抗體係以可偵測標記來標記。可偵測標記本含螢光染料(如螢光基團、螢光異硫氰酸鹽(FITC)、異硫氰酸羅丹明(TRITC)、Alexa Fluor®標記)、近紅外線(NIR)染料(如Qdot®奈米晶體)、膠體金屬、半抗原、放射性標記、生物

素和擴增劑例如鏈親和素或酶(例如，辣根過氧化物酶或鹼性磷酸酶)。

[0510] 偵測與標記的可活化之抗體共同培養之樣品的標記指示樣本中含標記且包含對可活化之抗體之 CM 具專一性的蛋白酶。在一些實施態樣中，蛋白酶的存在可使用廣效性蛋白酶抑制劑例如本文所描述那些和/或透過對蛋白酶具有專一性的劑(例如抗體如 A11，其係對絲胺酸蛋白酶具專一性且抑制絲胺酸蛋白酶的蛋白質水解活性，參見如 International Publication Number WO 2010/129609, published 11 November 2010)來確認。利用廣效性蛋白酶抑制劑如本文所述者和/或利用更具選擇性的抑制劑可用來鑑定對 CM 具專一性的可活化之抗體。在一些實施態樣中，標的的存在可使用對標的具有專一性的劑來證實，如其他抗體，或者可偵測標記可與未標記標的競爭。在一些實施態樣中，未標記的可活化之抗體可用在透過標記的二級抗體或更複雜的檢測系統進行的檢測。

[0511] 類似的技術對活體內成像亦為有用的，其中在個體中(如哺乳類，包含人類)偵測螢光訊號，指示疾病位置包含標的且包含對可活化之抗體之 CM 具專一性的蛋白酶。

[0512] 彼等技術還可用於套組和/或基於可活化之抗體中蛋白酶-專一性 CM 用作偵測、鑑定或表徵在不同細胞、組織或器官中蛋白酶活性的試劑。

[0513] 本發明提供利用抗體和/或可活化之抗體在不

同種類的診斷和/或預防指示中的方法。例如，本發明提供偵測個體或樣本中之切割劑和有興趣之標的的存在或不存在的方法，利用 (i) 將個體或樣本與可活化之抗體接觸，其中可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；(a) 其中 MM 係為抑制 AB 對 CD71 結合的胜肽，且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列，並且不是 AB 之天然發生結合配偶體的修飾形式；且 (b) 其中，當 AB 為未切割且在非活化狀態時，MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且當 AB 為切割的且在活化的狀態下，MM 不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合；且 (ii) 在個體或樣本中測量活化的可活化之抗體的值，其中在個體或樣本中可偵測活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的係存在於個體或樣本中且其中不可偵測活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的兩者皆不存在於個體或樣本中。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位於 AB。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測量可活化之抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵

測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0514] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑存在或不存在的方法，利用 (i) 在有興趣之標的的存在下，將個體或樣本與可活化之抗體接觸，如標的，其中可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；(a) 其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽，且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列，並且不是 AB 之天然發生結合配偶體的修飾形式；且 (b) 其中，在處於未切割且在非活化狀態時，MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且為切割的且在活化的狀態下，MM 不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合；且 (ii) 在個體或樣本中測量活化的可活化之抗體的值，其中在個體或樣本中可偵測活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的係存在於個體或樣本中且其中不可偵測活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的兩者皆不存在於個體或樣本中。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位於 AB。在一些實施態樣中，在個體或樣本

中測量可活化之抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0515] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑和標的存在或不存在的套組，其中套組包含至少含有掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)的套組，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；(a) 其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列，並且不是 AB 之天然發生結合配偶體的修飾形式；且 (b) 其中，在處於未切割且在非活化狀態時，MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且為切割的且在活化的狀態下，MM 不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合；且 (ii) 在個體或樣本中測量活化的可活化之抗體的值，其中在個體或樣本中可偵測活化的可活化之抗體的值指示切割劑係存在於個體或樣本中且其中不可偵測活化的可活化之抗體的值指示切割劑不存在和/或沒有足夠的存在於個體或樣本中。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位於 AB。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測量可活化之

抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0516] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑存在或不存在的方法，利用 (i) 將個體或樣本與可活化之抗體接觸，其中可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)、和可偵測標記，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列，並且不是 AB 之天然發生結合配偶體的修飾形式；其中，在處於未切割且在非活化狀態時，MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且為切割的且在活化的狀態下，MM 不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合；且其中可偵測標記係定位於可活化之抗體受到 CM 切割後釋放的可活化之抗體部分；且 (ii) 在個體或樣本中測量可偵測標記的值，其中在個體或樣本中可偵測標記的值指示切割劑係不存在和/或不足夠存在於個體或樣本中且其中無可偵測的可偵測標記的值指示切割劑存在存在於個體或樣本中。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些

實施態樣中，可偵測標記係定位於 AB。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測量可活化之抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0517] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑和標的存在或不存在的套組，其中套組包含至少本文所述之可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體(如和治療劑共軛的可活化之抗體)用於接觸個體或生物性樣本以及在個體或生物性樣本中偵測活化的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體的方法，其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的係存在於個體或生物性樣本中且其中在個體或生物性樣本中沒有可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑、標的或兩者為不存在於和/或不足夠的存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的標的結合和/或蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測。

[0518] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑存在或不存在的方法，利用 (i) 在標的的存在下，將個體或樣本與可活化之抗體接觸，和(ii) 在個體或樣本中測量活化的可活化之抗體的值，其中其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係存在於個體或生物性樣本中且其中在個體或生物性樣本中沒有可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑不存在於和/

或不足夠的以可偵測之值存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測。該可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；(a) 其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列，並且不是 AB 之天然發生結合配偶體的修飾形式；且 (b) 其中，在處於未切割之可活化之抗體的 MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且其中可活化之抗體的 MM 在切割的(如活化的)狀態下不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可偵測標記係附著到掩蔽部份。在一些實施態樣中，可偵測標記係附著到可切割部分 N 端至蛋白酶切割位置。在一些實施態樣中，AB 的單一抗原結合位係被掩蔽。在一些實施態樣(其中本發明之抗體具有至少兩個抗原結合位)中，至少一個抗原結合位係被掩蔽而至少一個抗原結合位係不被掩蔽。在一些實施態樣中，所有抗原結合位皆被掩蔽。在一些實施態樣中，測量步驟包含利用含有可偵測標記的第二試劑。

[0519] 本發明亦提供用於在個體或樣本中偵測切割劑和標的存在或不存在之方法的套組，其中套組包含至少

本文所述之可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體用於在標的存在下將個體或生物性樣本和可活化之抗體接觸的方法，並且測量活化的可活化之抗體在個體或生物性樣本中的值，其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係存在於個體或生物性樣本中且其中在個體或生物性樣本中沒有可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係不存在於和/或不足夠的存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的標的結合和/或蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測。彼等可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當可活化之抗體為未切割(如非活化)狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下：MM-CM-AB 或 AB-CM-MM；(a) 其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列；且 (b) 其中，在處於未切割之可活化之抗體的 MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且其中可活化之抗體的 MM 在切割的(如活化的)狀態下不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可偵測標記係附著到掩蔽部份。在一些實施態樣中，可偵測標記係附著到可切割部分 N 端至蛋白酶切割位置。在一些實施態樣中，AB 的單一抗原結合位係被掩蔽。在

一些實施態樣(其中本發明之抗體具有至少兩個抗原結合位)中，至少一個抗原結合位係被掩蔽而至少一個抗原結合位係不被掩蔽。在一些實施態樣中，所有抗原結合位皆被掩蔽。在一些實施態樣中，測量步驟包含利用含有可偵測標記的第二試劑。

[0520] 本發明亦提供用於在個體或樣本中偵測切割劑和標的存在或不存在之方法的套組，其中套組包含至少本文所述之可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體用於接觸個體或生物性樣本以及在個體或生物性樣本中測量活化的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體的值之方法，其中可活化之抗體包含可偵測標記，其係定位在從CM之切割釋放出來的可活化之抗體部分上，其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係不存在於和/或不足夠的存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的標的結合和/或蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測，且其中在個體或生物性樣本中沒有可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係以可偵測的值存在於個體或生物性樣本中。

[0521] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑和標的存在或不存在的方法，利用 (i) 將個體或生物性樣本與可活化之抗體接觸，其中可活化之抗體包含可偵測標記其係定位在從 CM 之切割釋放出來的可活化之抗體部分上，和(ii) 在個體或樣本中測量活化的可活化之抗體的值，其中其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活

化之抗體的值指示切割劑、標的或切割劑和標的兩者係不存在於和/或不足夠的存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的標的結合和/或蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測，且其中在個體或生物性樣本中減少的可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的係存在於個體或生物性樣本中。減少的可偵測標記之值，例如，約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%和/或約 100%的減少。彼等可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下： MM-CM-AB 或 AB-CM-MM; (a) 其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列；且 (b) 其中，在處於未切割之可活化之抗體的 MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且其中可活化之抗體的 MM 在切割的(如活化的)狀態下不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位在 AB 上。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測

量可活化之抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0522] 本發明亦提供用於在個體或樣本中偵測切割劑和標的存在或不存在之方法的套組，其中套組包含至少本文所述之可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體用於接觸個體或生物性樣本以及在個體或生物性樣本中測量活化的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體的值之方法，其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑、標的或切割劑和標的兩者係不存在於和/或不足夠的存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的標的結合和/或蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測，且其中在個體或生物性樣本中減少的可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的係存在於個體或生物性樣本中。減少的可偵測標記之值，例如，約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%和/或約 100%的減少。

[0523] 本發明亦提供在個體或樣本中偵測切割劑存在或不存在的方法，利用 (i) 將個體或樣本與可活化之抗體接觸，其中可活化之抗體包含可偵測標記其係定位在從 CM 之切割釋放出來的可活化之抗體部分上，和(ii) 在個體或樣本中測量活化的可活化之抗體的值，其中其中在

個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係存在於個體或生物性樣本中且其中在個體或生物性樣本中沒有可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑不存在於和/或不足夠的以可偵測之值存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測，且其中在個體或生物性樣本中減少的可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑係存在於個體或生物性樣本中。減少的可偵測標記之值，例如，減少的可偵測標記之值，例如，約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%和/或約 100%的減少。彼等可活化之抗體包含掩蔽部分(MM)、受切割劑切割的可切割部分(CM)如蛋白酶和抗原結合部分或或專一性結合至有興趣之標的的其片段(AB)，其中當可活化之抗體為未切割且在非活化狀態時，包含結構排列從 N 端至 C 端如下： MM-CM-AB 或 AB-CM-MM; (a) 其中 MM 係為抑制 AB 對標的結合的胜肽且其中 MM 不具有 AB 之天然發生結合配偶體的胺基酸序列；且 (b) 其中，在處於未切割之可活化之抗體的 MM 會干擾 AB 對標的的專一性結合，且其中可活化之抗體的 MM 在切割的(如活化的)狀態下不會干擾或競爭 AB 對標的的專一性結合。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在

一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位在 AB 上。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測量可活化之抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0524] 本發明亦提供用於在個體或樣本中偵測有興趣的切割劑存在或不存在之方法的套組，其中套組包含至少本文所述之可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體用於接觸個體或生物性樣本以及在個體或生物性樣本中測量活化的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體的值之方法，其中可活化之抗體包含定位在從 CM 切割下來的可活化之抗體部分的可偵測標記，其中在個體或生物性樣本中可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑、標的或切割劑和標的兩者係不存在於和/或不足夠的存在於個體或生物性樣本中，因此可活化之抗體的標的結合和/或蛋白酶切割在個體或生物性樣本中不可被偵測，且其中在個體或生物性樣本中減少的可偵測之活化的可活化之抗體的值指示切割劑和標的係存在於個體或生物性樣本中。減少的可偵測標記之值，例如，減少的可偵測標記之值，例如，約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%和/或約 100%的減少。

[0525] 在彼等方法和套組的實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在彼等方法和套組的實施態樣中，可偵測標記包含成像劑，對比劑、酶、螢光標記、發色團、染料、一或多種金屬離子或基於配體。在彼等方法和套組的實施態樣中，成像劑包含放射性同位素。在彼等方法和套組的實施態樣中，放射性同位素係為銦或鎝。在彼等方法和套組的實施態樣中，對比劑包含碘、釓或氧化鐵。在彼等方法和套組的實施態樣中，酶包含過氧化物酶、鹼性磷酸酶或 β-半乳糖苷酶。在彼等方法和套組的實施態樣中，在彼等方法和套組的實施態樣中，螢光標記包含黃色螢光蛋白質(YFP)、藍色螢光蛋白質(CFP)、綠色螢光蛋白質(GFP)、修飾的紅色螢光蛋白質(mRFP)、紅色螢光蛋白質 tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED 或銪衍生物。在彼等方法和套組的實施態樣中，冷光標記包含 N-甲基吖啶衍生物。在彼等方法之實施態樣中，標記包含 Alexa Fluor®標記，例如 Alex Fluor® 680 或 Alexa Fluor® 750。在彼等方法和套組的實施態樣中，基於配體之標記包含生物素、抗生物素蛋白、鏈親和素或一或多種半抗原。

[0526] 在彼等方法和套組的實施態樣中，個體係為哺乳類。在彼等方法和套組的實施態樣中，個體係為人類。在一些實施態樣中，個體係為非人哺乳類，例如非人靈長類、寵物(如貓、狗、馬)家畜、役畜或動物園動物。在一些實施態樣中，個體係為齧齒目。

[0527] 在彼等方法和套組的實施態樣中，方法係為

活體內方法。在彼等方法的一些實施態樣中，方法係為原位方法。在彼等方法的一些實施態樣中，方法係為活體外方法。在彼等方法的一些實施態樣中，方法係為試管內方法。

[0528] 在一些實施態樣中，原位成像和/或活體內成像係對鑑定治療哪一個病患的方法係為有用的。例如，原位成像中，可活化之抗體係用於篩選病患樣本來鑑定具有合適的蛋白酶和標的在合適的定位之病患，如在腫瘤位置。

[0529] 在一些實施態樣中，原位成像係用於鑑別或其他方式重新定義適合以本發明之可活化之抗體治療的病患群。例如，檢測後同時對標的(如標的)和切割受測試之可活化之抗體之可切割部分(CM)的蛋白酶(如在疾病位置堆積活化的抗體)皆為陽性係被認定為用彼等含有該 CM 的可活化之抗體來治療的合適的候選者。同樣的，以彼等方法對標的(如標的)和切割在受測試之可活化之抗體中 CM 受質的蛋白酶其中之一或兩者皆為陰性的病患係被認定為對於其他形式治療的合適的候選人。在一些實施態樣中，關於一級可活化之抗體測試為陰性的病患可以其他包含不同 CM 的可活化之抗體測試，直到鑑定出適合治療的可活化之抗體(例如，包含在病患的疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體)。在一些實施態樣中，對測試為陽性的病患，病患係接著被投予治療有效量的可活化之抗體。

[0530] 在一些實施態樣中，活體內成像係用於鑑別

或其他方式重新定義適合以本發明之可活化之抗體治療的病患群。例如，檢測後同時對標的(如標的)和切割受測試之可活化之抗體之可切割部分(CM)的蛋白酶(如在疾病位置堆積活化的抗體)皆為陽性係被認定為用彼等含有該 CM 的可活化之抗體來治療的合適的候選者。同樣的，以彼等方法對標的(如標的)和切割在受測試之可活化之抗體中 CM 受質的蛋白酶其中之一或兩者皆為陰性的病患係被認定為對於其他形式治療的合適的候選人。在一些實施態樣中，關於一級可活化之抗體測試為陰性的病患可以其他包含不同 CM 的可活化之抗體測試，直到鑑定出適合治療的可活化之抗體(例如，包含在病患的疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體)。在一些實施態樣中，對測試為陽性的病患，病患係接著被投予治療有效量的可活化之抗體。

[0531] 在一些方法和套組的實施態樣中，方法或套組係用於鑑別或其他方式重新定義適合以本發明之可活化之抗體治療的病患群。例如，檢測後同時對標的(如標的)和切割受測試之可活化之抗體之可切割部分(CM)的蛋白酶(如在疾病位置堆積活化的抗體)皆為陽性係被認定為用彼等含有該 CM 的可活化之抗體來治療的合適的候選者。同樣的，以彼等方法對標的(如標的)和切割在受測試之可活化之抗體中 CM 受質的蛋白酶其中之一或兩者皆為陰性的病患係被認定為對於其他形式治療的合適的候選人。在一些實施態樣中，彼等病患可以其他可活化之抗體測試，直到鑑定出適合治療的可活化之抗體(例如，包含在病患的

疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體)。在一些實施態樣中，對測試為陽性的病患，病患係接著被投予治療有效量的可活化之抗體。在一些實施態樣中，病患對任一標的(如標的)測試為陰性的係可被認定為以彼等包含 CM 之可活化之抗體治療的合適候選者。在一些實施態樣中，彼等病患可以其他可活化之抗體測試直到鑑定出合適用於治療的可活化之抗體(例如包含在病患疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體)。在一些實施態樣中，可活化之抗體係為與治療劑共軛的可活化之抗體。在一些實施態樣中，可活化之抗體不會與劑共軛。在一些實施態樣中，可活化之抗體包含可偵測標記。在一些實施態樣中，可偵測標記係定位在 AB 上。在一些實施態樣中，在個體或樣本中測量可活化之抗體之值係可透過專一性結合至活化的抗體之第二試劑來達成，其中劑包含可偵測標記。在一些實施態樣中，第二試劑係為包含可偵測標記的抗體。

[0532] 在一些實施態樣中，方法或套組係用於鑑別或其他方式重新定義適合以本發明之抗-標的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體(如與治療劑共軛的可活化之抗體)治療的病患群，接著將可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體投予對其有需求的個體。例如，以彼等方法檢測後同時對標的(如標的)和切割受測試之可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體之可切割部分(CM)的蛋白酶(如在疾病位置堆積活化的抗體)皆為陽性係被認定為用彼等含有該 CM 的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體來治

療的合適的候選者，且病患係接著被投予所測試之治療有效量的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體。同樣的，以彼等方法對標的(如標的)和切割在受測試之可活化之抗體中 CM 受質的蛋白酶其中之一或兩者皆為陰性的病患係被認定為對於其他形式治療的合適的候選人。在一些實施態樣中，彼等病患可以其他可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體測試，直到鑑定出適合治療的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體(例如，包含在病患的疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體)。在一些實施態樣中，對測試為陽性的病患，病患係接著被投予治療有效量的可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體。

[0533] 在彼等方法和套組的實施態樣中，MM 係為具有 4 至 40 胺基酸長度的胜肽。在彼等方法和套組的實施態樣中，可活化之抗體包含連接子胜肽，其中連接子胜肽係定位於 MM 和 CM 之間。在彼等方法和套組的實施態樣中，可活化之抗體包含連接子胜肽，其中連接子胜肽係定位於 AB 和 CM 之間。在彼等方法和套組的實施態樣中，可活化之抗體包含第一連接子胜肽 (L1) 和第二連接子胜肽 (L2)，其中第一連接子胜肽係定位於 MM 和 CM 之間且第二連接子胜肽係定位於 AB 和 CM 之間。在彼等方法和套組的實施態樣中，每一個 L1 和 L2 係為約 1 至 20 個氨基酸長度的胜肽，且其中每一個 L1 和 L2 不需要同樣的連接子。在彼等方法和套組的實施態樣中，一個或

同時 L1 和 L2 包含甘胺酸-絲胺酸聚合物。在彼等方法和套組的實施態樣中，至少 L1 和 L2 之一包含選自由下列群組所組成的胺基酸序列： (GS)n、(GSGGS)n (SEQ ID NO: 339) 和 (GGGS)n (SEQ ID NO: 340)，其中 n 為至少為 1 的整數。在彼等方法和套組的實施態樣中，至少 L1 和 L2 之一包含胺基酸序列帶有配方(GGS)n，其中 n 為至少為 1 的整數。在彼等方法和套組的實施態樣中，至少 L1 和 L2 之一包含選自由下列群組所組成的胺基酸序列：Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 341, Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 342)、Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 343, Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 344)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 345)和 Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO: 346)。

[0534] 在彼等方法和套組的實施態樣中，AB 包含抗體或抗體片段序列選自由本文所述之交叉-反應抗體序列。在彼等方法和套組的實施態樣中，AB 包含 Fab 片段、scFV 或單鏈抗體(scAb)。

[0535] 在彼等方法和套組的實施態樣中，切割劑係為在個體或樣本中與標的共定位蛋白酶且 CM 係為作用為蛋白酶受質的多肽，其中當可活化之抗體暴露在蛋白酶中時，蛋白酶在可活化之抗體中切割。在彼等方法和套組的實施態樣中，CM 係為長度達 15 個胺基酸的多肽。在彼等方法和套組的實施態樣中，CM 係共軛至 AB 的 N 端。在彼等方法和套組的實施態樣中，CM 係共軛至 AB 的 C

端。在彼等方法和套組的實施態樣中，CM 係共軛至 AB 之 VL 鏈的 N 端。

[0536] 本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係用於診斷性和預防性配方。在一個實施態樣中，可活化之抗體係在具有發展出一或多種前述發炎、發炎性失調、癌症或其他失調的風險下投予病患。

[0537] 病患或器官對一或多個前述失調的傾向可利用遺傳型、血清學或生物化學標記來決定。

[0538] 在本發明的一些實施態樣中，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係投予被診斷具有和前述失調相關一個或多個臨床上適應症的人類個體。根據診斷，抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係被投予以減輕或逆轉臨床上適應症的效果。

[0539] 本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係對偵測病患樣本中標的為有用的且相對應的對診斷為有用的。例如，本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體係用於試管內檢測法，如 ELISA 來偵測病患樣本中標的的值。

[0540] 在一些實施態樣中，本發明之抗體和/或可活化之抗體係固定在固體支撐物上(例如微量滴定板的孔)。固定的抗體和/或可活化之抗體係做為任何可存在測試樣

本中標的之捕獲抗體。將固定的抗體和/或可活化之抗體與病患樣本接觸之前，固體支撐物係經沖洗以及用阻斷劑如牛奶蛋白或白蛋白處理來防止被分析物非專一性的吸收。

[0541] 隨後將孔以懷疑帶有抗原的測試樣本或以包含標準量之抗原的溶液處理。該樣本係，如，來自懷疑具有被認為是病理診斷性循環抗原水平之對象的血清樣本。測試樣本或標準品經過沖洗後，將固體支撐物以可偵測地標記之二級抗體處理。標記的二級抗體係做為偵測抗體。測量可偵測標記的值，並且測量樣本中標的抗原的濃度，透過與來自標準品的標準曲線進行比較來確定。

[0542] 應該理解的是，在試管內診斷性檢測中基於利用本發明之抗體和/或可活化之抗體得到的結果，可能基於標的抗原在個體中表現的值來對疾病分級。對給予的疾病，從診斷為在疾病進展之不同階段和/或在疾病治療性處理不同點的個體採取血液樣本。使用對進展或治療的每個階段提供統計學顯著結果的樣本群，可指定考量每個階段特徵的一定範圍的抗原濃度。

[0543] 抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體可用於診斷和/或成像方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為試管內方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為活體內方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為原位方法。在一些實施態樣中，彼等方法係為活體外方法。例如，可使用酵素性可切割 CM 的可活化之抗體來

偵測是否存在能夠切割 CM 的酶。透過在給予宿主生物體的給予細胞或組織中活化的抗體(如從可活化之抗體切割得到的抗體)測量的累積，彼等可活化之抗體可用於診斷，其可包含活體內偵測(如定性或定量)酵素活性(或，在一些實施態樣中，還原電勢增加的環境，譬如可提供雙硫鍵還原的環境)。彼等活化的抗體之累積指示不僅組織表現酵素活性(或根據 CM 之性質，增加還原電勢)，同時指示組織表現活化的抗體結合的標的。

[0544] 例如，可以選擇 CM 為在腫瘤部位、在生物學限制的位置之細菌或病毒感染部位(例如，諸如在膿瘡、在器官中等)等發現的蛋白酶之受質。AB 可為結合標的抗原的 AB。使用本發明所述之方法，或使用本領域技術人員所熟悉方法，可將可偵測標記(例如，螢光標記或放射性標記或放射性追蹤劑)共軛至 AB 或至抗體和/或可活化之抗體的其他區域。在上述篩選方法的前提下討論合適的可偵測標記，並且在下文中提供額外的具體實例。使用對疾病狀態的蛋白質或胜肽專一性的 AB，以及至少一活性在有興趣之患病組織中活性天升高的蛋白酶，可活化之抗體將顯示相對其中其中不存在可偵測之值的 CM 專一性酶或以比患病組織更低的值存在或無活性(例如，以酶原型式或和抑制劑複合)的組織對患病組織增加的結合率。因此小蛋白質和胜肽係快速透過腎臟過濾系統從血液中迅速被清除，並且由於對 CM 酶專一性不存在可偵測的值(或在非患病組織以更低的值存在，或以無活性構型存

在)，在患病組織中活化的抗體之累積相對於非患病組織係被增強。

[0545] 在另一個實施態樣中，可活化之抗體可用來偵測樣本中切割劑的存在或不存在。例如，當可活化之抗體包含易受到酶切割的 CM，可活化之抗體被使用來偵測(定性或定量)樣本中酶的存在。在另一個實例中，當可活化之抗體包含易受到還原劑切割的 CM，可活化之抗體被使用來偵測(定性或定量)樣本中還原條件的存在。為了利於彼等方法中的分析，可活化之抗體可被偵測性標記，且可被結合至支撐物上(如固體支撐物，如玻片或珠子)。可偵測標記可被定位在不會被下列所切割的可活化之抗體部分，例如，可偵測標記可為消光螢光標記或其他需等切割發生才可被偵測的標記。該檢測法可透過例如在對切割具足夠時間將發生下，將固定的、可偵測標記的可活化之抗體與懷疑含有酶和/或還原劑接觸來進行，之後清洗以移除多餘的樣本和污染物。在樣本中切割劑(如酶或還原劑)的存在或不存在係隨後以可活化之抗體內可偵測訊號在與樣本接觸之前的改變來判定，例如在樣本中因為可活化之抗體被切割劑切割造成之可偵測訊號的存在和/或增加。

[0546] 彼等偵測方法可改變以同時提供偵測能夠結合當受切割時可活化之抗體之 AB 的標的的存在或不存在。因此，檢測法亦能改變以評估切割劑的存在或不存在以及有興趣之標的的存在或不存在。切割劑的存在與否可利用前述之可活化之抗體的存在和/或可偵測之值的增加

來偵測，且標的的存在或不存在可透過偵測標的-AB 複合物來偵測，如，利用可偵測標記的抗-標的抗體。

[0547] 可活化之抗體亦對原位成像用於確認可活化之抗體之活化為有用的，例如蛋白酶切割、和結合至特定標的。試管內成像為一種能夠在生物性樣本中如細胞培養或組織切片中定位蛋白水解活性和標的的技術。使用該技術，可能可以同時確認結合至給予之標的和根據可偵測標記存在的蛋白水解活性(例如螢光標記)。

[0548] 彼等技術係對任何冷凍細胞或源自疾病位置(如腫瘤組織)或健康組織的組織為有用的。彼等技術亦對新鮮細胞或組織樣本為有用的。

[0549] 在彼等技術中，可活化之抗體係以可偵測標記來標記。可偵測標記可為螢光染料(如螢光異硫氰酸鹽(FITC)、異硫氰酸羅丹明(TRITC))、近紅外線(NIR)染料(如 Qdot®奈米晶體)、膠體金屬、半抗原、放射性標記、生物素和擴增劑例如鏈親和素或酶(例如，辣根過氧化物酶或鹼性磷酸酶)。

[0550] 偵測與標記的可活化之抗體共同培養之樣品的標記指示樣本中含標記且包含對可活化之抗體之 CM 具專一性的蛋白酶。在一些實施態樣中，蛋白酶的存在可使用廣效性蛋白酶抑制劑例如本文所描述那些和/或透過對蛋白酶具有專一性的劑(例如抗體如 A11，其係對絲胺酸蛋白酶具專一性且抑制絲胺酸蛋白酶的蛋白質水解活性，參見如 International Publication Number WO 2010/129609,

published 11 November 2010)來確認。同樣方式利用廣效性蛋白酶抑制劑如本文所述者和/或利用更具選擇性的抑制劑可用來鑑定對 CM 具專一性的可活化之抗體。在一些實施態樣中，標的的存在可使用對標的具有專一性的劑來證實，如其他抗體，或者可偵測標記可與未標記標的競爭。在一些實施態樣中，未標記的可活化之抗體可用在透過標記的二級抗體或更複雜的檢測系統進行的檢測。

[0551] 類似技術係對活體內成像亦為有用的，其中在個體內偵測螢光訊號，如哺乳類，包含人類，指示在疾病位置具有標的且包含對可活化之抗體 CM 有專一性的蛋白酶。

[0552] 根據在可活化之抗體中的蛋白酶-專一性 CM，彼等技術亦對套組和/或用於偵測、鑒定和特徵化在不同細胞、組織和器官內蛋白酶活性為有用的。

[0553] 在一些實施態樣中，原位成像和/或活體內成像係對鑑定治療哪一個病患係為有用的。例如，原位成像中，可活化之抗體係用來篩選病患樣本以鑑別哪些病患在合適的位置具有合適的蛋白酶和標的，如在腫瘤位置。

[0554] 在一些實施態樣中，原位成像係用於鑑別或其他方式重新定義適合以本發明之可活化之抗體治療的病患群。例如，檢測後同時對標的(如標的)和切割受測試之可活化之抗體之可切割部分(CM)的蛋白酶(如在疾病位置堆積活化的抗體)皆為陽性係被認定為用彼等含有該 CM 的可活化之抗體來治療的合適的候選者。同樣的，以彼等

方法對標的(如標的)和切割在受測試之可活化之抗體中CM 受質的蛋白酶其中之一或兩者皆為陰性的病患係被認定為對於其他形式治療的合適的候選人(如，不適合以測試的可活化之抗體做治療)。在一些實施態樣中，關於一級可活化之抗體測試為陰性的病患可以其他包含不同 CM 的可活化之抗體測試，直到鑑定出適合治療的可活化之抗體(例如，包含在病患的疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體)。

[0555] 在一些實施態樣中，活體內成像係用於鑑別或其他方式重新定義適合以本發明之可活化之抗體治療的病患群。例如，檢測後同時對標的(如標的)和切割受測試之可活化之抗體之可切割部分(CM)的蛋白酶(如在疾病位置堆積活化的抗體)皆為陽性係被認定為用彼等含有該 CM 的可活化之抗體來治療的合適的候選者。同樣的，測試為陰性的病患係被認定為對於其他形式治療的合適的候選人(例如，不適合以測試的可活化之抗體做治療)。在一些實施態樣中，關於一級可活化之抗體測試為陰性的病患可以其他包含不同 CM 的可活化之抗體測試，直到鑑定出適合治療的可活化之抗體(例如，包含在病患的疾病位置被切割之 CM 的可活化之抗體)。

藥學組成物

[0556] 本發明之抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體(亦即本文所述之「活性化合

物」)及其衍生物、片段、類似物和其同源物，可插入適合於投予的藥學組合物。彼等組合物典型上包含抗體、共軛的抗體、可活化之抗體和/或共軛的可活化之抗體以及藥學上可接受之載體。如本文所述，術語「藥學上可接受之載體」意欲包含任何和所有與藥學投予相容的溶劑、分散介質、包覆、抗細菌和抗真菌劑、等滲劑和延緩吸收劑及等。合適的載體係描述於本領域標準參考文獻之最新版本的雷明頓氏藥物科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)，且併入本文以供參考。彼等載體或稀釋劑的合適實例包含但不限於水、鹽水、林格氏溶液、葡萄糖溶液及 5%人血清白蛋白。亦可使用脂質體和非水性賦形藥例如固定油。彼等對於藥學活性物質的介質和試劑的用途係為本技術領域所熟知的。除非任何常規介質或試劑與活性化合物不相容，否則其在組合中的使用係可預期的。補充的活性化合物可被摻入組合物中。

[0557] 本發明之要學組合物係被配製成與預期投予途徑相容。投予途徑之實例包含 腸胃外的，例如靜脈內、皮膚內、皮下的、口服(如吸入)、皮膚滲透(如局部的)、黏膜和直腸投予。用於腸胃外的皮膚內或皮下應用溶液或懸浮液可以包含以下組分：無菌稀釋劑例如注射用水、鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑例如苯醇或羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽和用於調

節張力的劑例如氯化鈉或右旋糖。pH 可用酸或鹼，例如鹽酸或氫氧化鈉。腸胃外的製備可封裝在安瓶、一次性注射器或玻璃或塑膠製成的多劑量小瓶中。

[0558] 適合於注射使用的藥學組合物包含無菌水溶液(其中水為可溶的)或分散體和用於無菌注射溶液或分散體臨時製備的無菌粉末。對於靜脈內投予，合適的載體包括生理食鹽水、抑菌性用水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，組合物必須是無菌的，並且應該達到存在易於注射之程度的流體。在製造和儲存的條件下，彼等需要是穩定的，並且保存在免於諸如細菌和真菌的微生物污染作用。載體可為溶劑或分散介質，例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液體乙二醇等)，以及其合適的混合物。可以透過例如包覆如卵磷脂的使用、透過在分散體的情況下維持所要求的粒子尺寸和透過表面活性劑的使用來維持適當的流動性。防止微生物的作用可透過各種抗菌劑和抗真菌劑來達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞等。在一些實施態樣中，組合物中係期望包含等滲劑，例如糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)、氯化鈉。注射組合物的延長吸收可透過在組合物中包含延遲吸收的試劑，例如單硬脂酸鋁和明膠來達成。

[0559] 可以利用將所需量的活性化合物在適當的劑中摻入以上列舉之一種成分或多種成分的組合，如需要，可隨後過濾滅菌來製備無菌注射液。一般來說，透過將活

性化合物摻入包含基本分散介質和來自上述列舉所需之其他成分的無菌媒介來製備分散體。在用於無菌注射液之製備的無菌粉末的情況下，製備方法係為真空乾燥和冷凍乾燥，以獲得來自其先前無菌過濾的溶液的活性成分加上任何另外所需成分的粉末。

[0560] 口服組成物通常包含惰性稀釋劑或可食用的載體。他們可被封入明膠膠囊或壓成片劑。對於口服治療的投予目的，活性化合物可以和賦形劑混合並以片劑、錠劑或膠囊形式使用。口服組合物亦可使用流體載體製備，做為漱口水，其中流體載體中的化合物係口服使用，並涮洗和吐出或吞下。藥學上相容的結合劑和/或佐劑材料可被包含作為組合物的一部份。所述片劑、丸劑、膠囊、錠劑等可包含下列成分或類似性質的化合物：黏合劑如微晶纖維素、黃著膠或明膠；賦形劑例如澱粉或乳糖；崩解劑例如藻酸、Primogel 或玉米澱粉；潤滑劑如硬脂酸鎂或 Sterotes；助流劑例如膠體二氧化硅；甜味劑如蔗糖或糖精；或調味劑如薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

[0561] 對於吸入投予，化合物係以氣溶膠噴射形式從包含合適推進器，如氣體，諸如二氧化碳的加壓容器或分配器、或噴霧器中傳遞。

[0562] 全身性投予可透過黏膜或經皮膚方法。對於黏膜或經皮膚投予，適用於待滲透屏障的滲透劑係用於組分中。彼等滲透劑係為本技術領域所熟知者，且包括，例如，對於經黏膜投予，去垢劑、膽鹽和夫西地酸衍生物。

經黏膜投予可透過使用鼻噴霧劑或栓劑來達成。用於經皮膚投予，活性化合物係為配製成軟膏劑、油膏劑、凝膠劑或本技術領域通常以熟知的。

[0563] 所述化合物亦可以栓劑 (例如以常規栓劑基質諸如可可脂和其他甘油酯)或用於直腸傳遞的保留灌腸形式製備。

[0564] 在一個實施態樣中，活性化合物係與載體一起製備，所述載體可保護化合物免於從身體內快速被清除，例如控釋制劑，包含植入物和為囊化傳遞系統。可使用可生物降解的、生物相容性聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用於製備彼等配方之方法係對本領域技術人員為顯而易見的。材料亦可從 Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc.購得。脂質體的懸浮液(包含用單株抗體對病毒抗原標靶受感染細胞的脂質體)亦可做為藥學可接受載體。這些可根據本領域技術人員已知的方法製備，例如美國專利案號 4,522,811 中所述。

[0565] 特別有利的係以計量單位形式配製口服或腸胃外組合物以利於投予和劑量均勻。本文所使用劑量單位形式係指適合在待治療對象中作用為單一劑量的物理上離散單位；每個單位含有經計算產生所需的藥物載體組合物所需要達到預期治療效果的活性化合物的預定量。對於本發明的劑量單位形式說明是由活性化合物的獨特性質和要達成的特定治療效果，以及在配製彼等活性化合物用於個

體治療的領域中固有的限制所決定且直接根據於此的。

[0566] 藥學組合物可包還在容器、包裝或分配器中，連同投予說明書。

[0567] 本發明將在下列實施例中進一步描述，所述實施例不限制請求相中所描述本發明之範圍。

實施例 1.抗 CD71 抗體之特性分析

[0568] 在此處所提供之研究係經設計以評估本發明之抗 CD71 抗體之結合。

[0569] 本發明之抗 CD71 的 M21 單株抗體係使用根據本技術領域中已知的小鼠融合瘤技術而獲得。小鼠以人 CD71 的胞外結構域(ECD)免疫化，且之後的融合瘤係使用細胞毒性背馱分析(cytotoxicity piggyback assay)來篩選，並將來自此分析之細胞毒性陽性株藉由 ELISA 來確認結合人 CD71 ECD 多肽，及藉由 FACS 來確認結合至細胞表面。本發明之抗 CD71 的 M21 單株抗體包括 SEQ ID NO: 1 之重鏈變異區(VH)及 SEQ ID NO: 2 的輕鏈變異區(VL)，且若在本文中敘述，係使用作為陽性對照。

[0570] 測試下列基於抗 CD71 小鼠單株抗體 M21 之人化抗 CD71 抗體：Ab21.10 LcB:HcA (SEQ ID NO: 3 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)、Ab21.11 LcB:HcB (SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)、Ab21.12 LcB:HcC (SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)及 M21 (SEQ ID NO: 1 之 VH 及 SEQ ID NO: 2 之 VL)。本發明之

各種抗 CD71 抗體之結合係藉由 FACS 確認(圖 1)。

[0571] 如圖 1 所示，所有人化抗 CD71 抗體均顯示結合至人 CD71，其與 CD71 M21 小鼠抗體所示之結合相當。該人化抗 CD71 抗體之結合係藉由 FACS 在 BxPC3 細胞株上確認。簡言之，BxPC3 細胞於所指示之濃度下經標示以小鼠單株 Mab21 或 huCD71(Ab21.10、Ab21.11 及 Ab21.12)抗體，且後續分別以經 lexa Fluor 647 標示之山羊抗小鼠或抗人 IgG Alexa Fluor 647 偵測。

實施例 2.掩蔽(mask)之開發

[0572] 在此處所提供之研究係經設計以鑑定及特性分析用於本發明之可活化之抗 CD71 抗體的掩蔽部分。

[0573] 抗 CD71 21.12 抗體，其包含 SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL，係用於篩選總歧異度(total diversity)為 $6x10^{10}$ 之隨機 X_{15} 胜肽庫，其中 X 係任何胺基酸，使用的是類似於 2010 年 7 月 15 日公開的 PCT 國際專利第 WO 2010/081173 號中所述之方法。該篩選由一輪 MACS 及五輪 FACS 分選組成。初始 MACS 分選係以蛋白質 A Dynabeads (Invitrogen)及抗 CD71 21.12 抗體在 200 nM 的濃度下而完成。針對 MACS，約 $1x10^{12}$ 細胞經篩選結合與否，並收集 $1x10^{7}$ 細胞。將抗 CD71 21.12 與 DyLight-488 (ThermoFisher)共軛，確認 CD71 結合活性，且於所有 FACS 輪次，均使用抗 CD71 21.12-488 作為螢光探針。將細菌細胞染色，且陽性株係收集如下：在 FACS

第 1 輪，20 nM 的抗 CD71 21.12-488，收集 $1x10^6$ 細胞；在 FACS 第 2 輪，5 nM 的抗 CD71 21.12-488，收集 $6.2x10^4$ 細胞；及在 FACS 第 3 輪，5 nM 的抗 CD71 21.12-488，收集 $5x10^3$ 細胞，且 1 nM 的抗 CD71 21.12-488，收集 $5x10^2$ 細胞；在 FACS 第 4 及 5 輪，1 nM 的抗 CD71 21.12-488，收集> $2x10^2$ 細胞。來自第二輪 FACS 的陽性族群確認抑制抗 CD71 21.12-488 抗體對重組 CD71 蛋白質的結合。個別胜肽株藉由序列分析來自 FACS 第 3 輪的 5 nM 結合者及 FACS 第 3、4 及 5 輪的 1 nM 結合者而鑑定出。

[0574] 抗 CD71 掩蔽部分的序列係列於表 A 中。

表 A. 抗 CD71 遮蔽部分(MM)

MM	胺基酸序列	SEQ ID
TF01	QFCPWSYYLIGDCDI	16
TF02	NLCTEHSFALDCRSY	17
TF03	APMPCTSPGCWLTLR	18
TF04	QSACIFPMTNSCTYS	19
TF05	ASQFCTANPECNYAG	20
TF06	THRCLPMQNFCHNPF	21
TF07	ICSFESWHQFSNCNP	22
TF08	RYSPACYSTCNSINW	23
TF09	NRWCAPMQNYCHHST	24

TF10	AHCVQMSNHPYCNHG	25
TF11	LSHVCLITPMCNAMQ	26
TF12	AWWCAPMQNACQHYQ	27
TF13	RSPCAVPMSNSCYII	28
TF14	STRCLPMQNYCHFSD	29
TF15	PNCLPMQNAQRCHSP	30
TF16	NTAFCTHNPFCNRPT	31
TF17	MYSPYCYSMCNNIYP	32
TF18	IMRSCTSPGCYLYNT	33
TF19	TRCFPMSNNPNCMNY	34
TF20	NCGNFYYTMMANCNY	35
TF21	NPNCWAPMMNSCNAF	36
TF22	WNCENVNLYLPACMQ	37
TF23	TWCPPMSNHPTCTLK	38
TF24	GYPCVPMQNRCAWKS	39
TF25	LLSPFCTQMCNPKLQ	40
TF26	MSRFCTHNPECNFTY	41
TF27	MSTCWTQMTNRCTYN	42
TF28	RKSPNCYSMCNYYFN	43
TF29	TGQCWAPMQNCTHNK	44
TF30	TKMGCSKANLCNGAM	45
TF31	AHWCAPMQNRCTNAP	46
TF32	ASCPLMSNKPTCRQP	47
TF33	DQCWAPMMNNFHCNK	48
TF34	EYCEYTRPVPMGCWG	49
TF35	GMCPLMSNNPNCNNY	50
TF36	GSCPLMSNRPSCHSS	51
TF37	HGDCAPMTNRCTNTT	52
TF38	KLPCWTLHQNSCTEY	53
TF39	LASCAPMQNRCYGLN	54
TF40	MDRFGCLQMCNWPKN	55

TF41	MMHCAMMQNRCSEYH	56
TF42	MRSCHSPMMNQCNHI	57
TF43	MTHCLPMQNRCTTYM	58
TF44	QSKCWTTMMNGCHIN	59
TF45	RECMPMQNNPACHMY	60
TF46	RPSPACKIMCNMYQH	61
TF47	SNRCWAPMTNMCTYN	62
TF48	SRKCFPMENRCNHHT	63
TF49	TPFCLPMQNSCKHTS	64
TF50	TTHCMPMQNKCNRPN	65
TF51	TTSCIMPMTNRCTIH	66
TF52	VYSPLCHNMCNPRNT	67
TF53	WCNNRYIAPMSNCAS	68
TF54	WEYCHNTEFIGCTYK	69
TF55	WTSFCTHNIFCNMNG	70
TF56	YLRGCYEYNMCNGYY	71
TF57	YSCAPMQNHPQCNQT	72
TF58	ACVNSNYPFDSNCMY	73
TF59	ADCQIFAMTNRCMNN	74
TF60	AECSPMSNRPQCHIH	75
TF61	AISCMPMQNSCYHTY	76
TF62	AKCWTEYMNHPECRI	77
TF63	ALHVLCYNFCNGPTT	78
TF64	AMCVGCSRECCWLGK	79
TF65	AQPCAPMQNSCHQSV	80
TF66	ARLGCTKFNMCNFYS	81
TF67	ASCPLMSNKPQCLKH	82
TF68	ASTFCTHNPACAYIP	83
TF69	ATCPLMSNRPSCISA	84
TF70	ATSMYCYSMCNTNNY	85
TF71	AYRCMPMQNSCYSTN	86

TF72	AYTGCTANNMCNAAY	87
TF73	CASLCKNQPCSSNRN	88
TF74	DCPMSYYLPMVNCMH	89
TF75	DCWRYLGNMNNWCYL	90
TF76	DLTFCTANPFCSREF	91
TF77	DNSFCTHNYYCMLNK	92
TF78	DSRCWTGHQNRCNTI	93
TF79	EACMHSLHWRSWCKV	94
TF80	ECENLYKAPMENCLR	95
TF81	ECRLRNQPMMSNCSM	96
TF82	EHPCMPMENRCYTLN	97
TF83	ESVCMPMQNVCTWTT	98
TF84	EYCNMIPMTNYCSYN	99
TF85	EYLWCELMVSCSRLM	100
TF86	FKHFCTHNPECKYNT	101
TF87	FPQCSPMQNKCGEGR	102
TF88	FRSQYCQSMCNYYNN	103
TF89	FRWCAPMQNYCHHST	104
TF90	FSCTAMSYAEDCWSW	105
TF91	FSQGCFHDNMCNRYQ	106
TF92	GCFQLCETCCIHSFD	107
TF93	GGHCAPMQNNCYYNS	108
TF94	GKYCKMPMVNRCYIM	109
TF95	GMYCTRMQNSCAHNN	110
TF96	GPFFCTHSPECQFDK	111
TF97	GQCFCSSLFCRPLKP	112
TF98	GQYCNLPMVNSCNYL	113
TF99	GRSCWTSFMNRCTND	114
TF100	GTCSWGSPGGQLCGR	115
TF101	GVCLLGLETYLLCFS	116
TF102	GWSYCINIYCRIDDN	117

TF103	HCANHHPTPMQNCKT	118
TF104	HCKEAPWTLYMNCNT	119
TF105	HCWWPQNIPMNNCIS	120
TF106	HFCQNHWQMVNACTA	121
TF107	HGQCMPMQNRCSNSY	122
TF108	HISPYCQQMCNKWYN	123
TF109	HLMECSYENMCNRYY	124
TF110	HMYCAPMQNACTKNT	125
TF111	HNCWTMMMNKPYCSN	126
TF112	HNYCWAPMQNNCMIE	127
TF113	HPPCMPMQNRCVSDH	128
TF114	HPVFCTHNPNCHHNY	129
TF115	HRGCMPMQNSCSTKN	130
TF116	HSSCWAPHTNRCHMG	131
TF117	HSTFCTHNRNCNNHS	132
TF118	HTCHYNTPMTNCHYS	133
TF119	HVSPSCTMMCNSYNF	134
TF120	IAAECTKHNMCNNAM	135
TF121	ICDSSAAPMTNRCMN	136
TF122	INVCMPMQNRCIGQN	137
TF123	IPCHGQWNFSNCKYQ	138
TF124	IPTCVPMQNHCYHSA	139
TF125	IVSKHCTSMCNPWNY	140
TF126	IYCPPMSNNIACQNN	141
TF127	KCALSNQPLMSNCLM	142
TF128	KCHDNNFCRNNMCNC	143
TF129	KCSLKHTLPMSNCMA	144
TF130	KCTNAFRMPMENCMS	145
TF131	KFCQQPQTPMQNCSS	146
TF132	KGCYTWTTMMNCIPK	147
TF133	KHSPYCFSMCNLQIS	148

TF134	KPRCSPMQNMCYNKQ	149
TF135	KTPCWTSMMNGCNHY	150
TF136	KYCPLMSNKPPCKPK	151
TF137	KYSPMCFAHCNSQIK	152
TF138	LCELSASTWSELCRR	153
TF139	LCGVYEMPMTNACAA	154
TF140	LDTFCTHNFNCSKHN	155
TF141	LEKNCTYNNMCNGYH	156
TF142	LESFCTHSPACVKHR	157
TF143	LGTCLPMQNGCTGSR	158
TF144	LHDCRSPAWDCFSLG	159
TF145	LHGFCTHNYSCSLEK	160
TF146	LKCLAEQISLDCRST	161
TF147	LKCQQPYTLMQNCAI	162
TF148	LMCTQLPMLNGPCHT	163
TF149	LQRFCTHNMLCQHNS	164
TF150	LRSPYCMGMCNFMTY	165
TF151	LSSFCTSNPFCNPYH	166
TF152	LTSPACRIMCNMDMS	167
TF153	LYNFCTHNNQCNNTF	168
TF154	MHDCRMPMTNSCTYP	169
TF155	MKSPACKSMCNLYIN	170
TF156	MKYFCTHNYNCNNNH	171
TF157	MPCHLMPMHNKCQST	172
TF158	MPGCMPMQNGCKHYN	173
TF159	MTEFCTHNRNCMMIS	174
TF160	MTICAPMQNYCPNAN	175
TF161	MYAPTCQQMCNPVSK	176
TF162	MYCWTAMMNKPCRFN	177
TF163	MYSSYCQLMCNPVPK	178
TF164	NCTMDQILPMSNCNM	179

TF165	NCVNIHYTMMSNCNF	180
TF166	NDYCLPMQNKCNMLS	181
TF167	NFCSIPMSNHPTCNN	182
TF168	NFNCWYNPNSDCNYY	183
TF169	NPACMPMQNSCSHYD	184
TF170	NRPCWTDMMNACNHG	185
TF171	NSNFCTANYNCNWIN	186
TF172	PCHTGTYMPMMNCHT	187
TF173	PECPPMSNNPHCNKL	188
TF174	PMCWEFYMMNKCIPY	189
TF175	PSCPPMSNQPACNRT	190
TF176	PSRCFVPMQNYCHNY	191
TF177	PTCREHFAMHNRCHD	192
TF178	PTHCAPMQNACTPHI	193
TF179	PTNCLPMQNRCKMNH	194
TF180	QASFCTHNYNCRTNN	195
TF181	QCGFLPTDKFSNCKN	196
TF182	QNHCWTTMINGCSWT	197
TF183	QQSFCTHSPACIASY	198
TF184	QSICWTYMTNGCMNY	199
TF185	QSQCAPMQNSCAQKH	200
TF186	QSYCYYWTMHCNDRY	201
TF187	QWYCSPMQNGCSNDN	202
TF188	QYCAVMSNNPYCRIN	203
TF189	QYSPYCYSMCNGHKN	204
TF190	RANCSQLGWSHCNIP	205
TF191	RCGNTYYTQMANCNN	206
TF192	RCPAYQHMAHVNCAN	207
TF193	RCSNLVNTPMQNCNM	208
TF194	REPCNVPMTNSCMRN	209
TF195	RGPCAVPMTNHCYSL	210

TF196	RISPGCTLMCNHYMY	211
TF197	RLCPPMSNKTACNNR	212
TF198	RMSCMPMQNSCHNTT	213
TF199	RNICLPMQNYCNNNN	214
TF200	RPCVPMQNDPTCTHI	215
TF201	RPMPCTSPGCTIGVH	216
TF202	RPSFCTHNKNCNHNR	217
TF203	RSTFCTHNPYCTQKL	218
TF204	RTATCSSFGTCSSLW	219
TF205	RTCQLMQNHPDCTMK	220
TF206	RTHCMPMQNHCMDSK	221
TF207	RTWVGCENHCYMLEK	222
TF208	RYGCVPMQNACGGPW	223
TF209	SAQCAPMQNSCHSIK	224
TF210	SCLNAHYQPMSNCNG	225
TF211	SCTPVDDNYFNGCSK	226
TF212	SDYCFPMQNQCAMWS	227
TF213	SFSEKCQNMCNPFNQ	228
TF214	SGCLPMSNNPVCNNR	229
TF215	SIGCLLPMTNGCNYK	230
TF216	SMCLPMQNNPYCNHK	231
TF217	SMFCFWHPDVCHDQE	232
TF218	SMHCSPMQNFCSNNF	233
TF219	SPPCDNMRNWCHPNM	234
TF220	SRECWAMMQNCSRNM	235
TF221	SRVCLPMQNYCKMNH	236
TF222	SSFCSPMQNFCATSI	237
TF223	SSLCMPMQNYCMNHK	238
TF224	STNACNMRNYCMWHQ	239
TF225	STNCIMPMTNGCRLN	240
TF226	STRCNFQAQMHCNYM	241

TF227	STSPACNHMCNPWNG	242
TF228	SVCSRSSPGGVLCRE	243
TF229	SVSPVCMSLCNRYHH	244
TF230	SWTCVPMQNACMHRT	245
TF231	SYCLPMTNKPMCNMY	246
TF232	SYCPHMAMAESCNEW	247
TF233	SYSSSCTQMCNHSYY	248
TF234	TAMPCTSPGCAMEPN	249
TF235	TAMRNCFDFCNNMTN	250
TF236	TASRSCFTMCNLYNH	251
TF237	TCHFPMYYQFANCIP	252
TF238	TCHSNYGPMQNSCYM	253
TF239	TCMHPNTGFYENCTI	254
TF240	TCSIDNYTSSKNCM	255
TF241	TDNCYGSRWIKCPQT	256
TF242	TEACSPMQNKCTHIY	257
TF243	TFDCVPMQNWCWSNN	258
TF244	TGRCQSPMTNGCHYK	259
TF245	THCSPMQNHPSCLHQ	260
TF246	TMQCMPMQNKCNYAN	261
TF247	TNPCIMPMVNHCHPL	262
TF248	TPWCAPMQNACPKGQ	263
TF249	TQMFCTHNPECQINL	264
TF250	TRCLPMSNHPRCAMP	265
TF251	TRFCAPMQNHCMGHN	266
TF252	TRKPCHSPGQCIAMY	267
TF253	TTCPMWAPMTNCTKS	268
TF254	TTHCSPMQNGCTINR	269
TF255	TWSPYCLSMCNLRYP	270
TF256	VAFCLEPMTNKCAQV	271
TF257	VATWCTVGPACAIKG	272

TF258	VCSNTQNFPMMNCNY	273
TF259	VGGCYVDDLGCMRMY	274
TF260	VHLCAPMQNGCMNTQ	275
TF261	VKSPFCFSTCNMRMN	276
TF262	VSCSHGSPDGLMCRG	277
TF263	VSRECTHLNHCNRLS	278
TF264	VTCPLMSNRPACNYH	279
TF265	VTSPACQNMCNTYNN	280
TF266	VVGCGFWDFGCQRHF	281
TF267	VVSPSCFSFCNTHWV	282
TF268	VWCPRMSNNPHCASM	283
TF269	VYSPLCKSFCNPIYY	284
TF270	WGKCSPMQNKCTNNS	285
TF271	WRGGCFSPGSCLGLL	286
TF272	WSQCQFPMVNQCMVR	287
TF273	WTSPNCMSMCNNWIR	288
TF274	WWGCVPMSNRCEGGR	289
TF275	YGNRCNMINSCMNNY	290
TF276	YKAFCTHNYNCISKN	291
TF277	YLFPTCIEFCNSSRQ	292
TF278	YQCPPMSNHPHCIVT	293
TF279	YQYCPPMSNRCAIKA	294
TF280	YSAYCNYSNMCNRNS	295

[0575] TF01 及 TF02 的掩蔽係經截斷(truncate)及經丙胺酸掃描(alanine scan)，以產生具有不同掩蔽效率之可活化之抗體的家族：

表 B. 掩蔽胜肽之截切及丙胺酸掃描

	TF01	QFCPWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO:16)
01	TF01.01	QFCaWSYYLIGDCDI (SEQ ID NO:297)
02	TF01.02	QFCPaSYYLIGDCDI (SEQ ID NO:298)
03	TF01.03	QFCPWaYYLIGDCDI (SEQ ID NO:299)
04	TF01.04	QFCPWSaYLIGDCDI (SEQ ID NO:300)
05	TF01.05	QFCPWSYaLIGDCDI (SEQ ID NO:301)
06	TF01.06	QFCPWSYYaIGDCDI (SEQ ID NO:302)
07	TF01.07	QFCPWSYYLaGDCDI (SEQ ID NO:303)
08	TF01.08	QFCPWSYYLIGaCDI (SEQ ID NO:304)

	TF02	NLCTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO:17)
09	TF02.09	NLCaEHSFALDCRSY (SEQ ID NO:305)
10	TF02.10	NLCTaHSFALDCRSY (SEQ ID NO:306)
11	TF02.11	NLCTEaSFALDCRSY (SEQ ID NO:307)
12	TF02.12	NLCTEHaFALDCRSY (SEQ ID NO:308)
13	TF02.13	NLCTEHSaALDCRSY (SEQ ID NO:309)
14	TF02.14	NLCTEHSFAaDCRSY (SEQ ID NO:310)
15	TF02.15	NLCTEHSFALaCRSY (SEQ ID NO:311)
16	TF02.16	NLCTEHSFALDCaSY (SEQ ID NO:312)
17	TF02.17	CTEHSFALDCRSY (SEQ ID NO:313)
18	TF02.18	CTEHSFALDC (SEQ ID NO:314)

[0576] 這些掩蔽胜肽係用於產生本發明之抗 CD71 可活化之抗體。這些抗 CD71 可活化之抗體的部分者之序列係示於下列表 C 中。在一些實施態樣中，如所示，這些抗 CD71 可活化之抗體包括可切割之部分 2001 (ISSGLLSGRSDNH; SEQ ID NO: 406)、可切割之部分 3001 (AVGLLAPPGGLSGRSDNH; SEQ ID NO: 412)、可切割之部分 2007 (ISSGLLSGRSDIH; SEQ ID NO: 684)、可切割之部分 2008 (ISSGLLSGRSDQH; SEQ ID NO: 685)、可切割之部分 2011 (ISSGLLSGRSDNP; SEQ ID NO:

688)、可切割之部分 2012 (ISSGLLSGRSANP; SEQ ID NO: 689)、可切割之部分 2013 (ISSGLLSGRSANI; SEQ ID NO: 690)、可切割之部分 3007 (AVGLLAPPGGLSGRSDIH; SEQ ID NO: 692)、可切割之部分 3008 (AVGLLAPPGGLSGRSDQH; SEQ ID NO: 693)、可切割之部分 3011 (AVGLLAPPGGLSGRSDNP; SEQ ID NO: 696)、可切割之部分 3012 (AVGLLAPPGGLSGRSANP; SEQ ID NO: 697)或可切割之部分 3013 (AVGLLAPPGGLSGRSANI; SEQ ID NO: 698)。

[0577] 雖然下文所示的某些序列包括 SEQ ID NO: 645 之間隔子(spacer)序列，但此所屬技術領域中具有通常知識者可理解本發明之可活化之抗 CD71 抗體可包括任何適合之間隔子序列，例如像是選自由下列所組成的群組之間隔子序列：QGQSGQG (SEQ ID NO: 645)、QGQSGQ (SEQ ID NO: 424)、QGQSG (SEQ ID NO: 646)、QGQS (SEQ ID NO: 647)、QGQ (SEQ ID NO: 648)、QG (SEQ ID NO: 649)、GQSGQG (SEQ ID NO: 666)、QSGQG (SEQ ID NO: 667)、SGQG (SEQ ID NO: 668)、GQG (SEQ ID NO: 669)、G 或 Q。在一些實施態樣中，本發明之可活化之抗 CD71 抗體可不具有接至彼之 N 端的間隔子序列。

表 C. 抗 CD71 可活化之抗體序列

HuCD71_HcC-des

胺基酸序列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVR
QAPGQGLEWIGAIYPGNSETGYAQKFQGRATLTADTSTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCTRENWDPGFAFWGQGTLITVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:699)

HuCD71_HcC-des

核苷酸序列

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA
ACCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGG
CTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGCGACA
GGCTCCAGGCCAGGGCCTCGAATGGATCGGCGCCATCTA
CCCCGGCAACTCCGAGACAGGCTACGCCCAGAAGTTCC
AGGGCAGAGCCACCCTGACCGCCGACACCTCCACCTCCA
CCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGCGGAGCGAGGAC
ACCGCCGTGTACTACTGCACCAGAGAGAACTGGGACCC
CGGCTTCGCCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGATCACCGT

GTCCTCCGCCAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCT

GGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACAGCTGC

CCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGT

GACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCAGCGGAGT

GCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA

CTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTGCCCTCCTCCAGCCT

GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC

CCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG

TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCC

CCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTTCTGTTCCCC

CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCC

GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGA

CCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA

AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGT

ACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC

TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC

AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAA

GACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCC

AGGTGTACACACTGCCACCTAGCCGGGAAGAGATGACC

AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTC

TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG

CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCACCTGTGCT

GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGAC

CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC

CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC
CCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC (SEQ ID
NO:700)

HuCD71_HcC
胺基酸序列
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVR
QAPGQGLEWIGAIYPGNSETGYAQKFQGRATLTADTSTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCTRENWDPGFAFWGQGTLITVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:325)

HuCD71_HcC
核苷酸序列
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA
ACCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGG
CTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGCGACA

GGCTCCAGGCCAGGGCCTCGAATGGATCGGCGCCATCTA

CCCCGGCAACTCCGAGACAGGCTACGCCCAGAAGTTCC

AGGGCAGAGCCACCCTGACCGCCGACACCTCCACCTCCA

CCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGCGGAGCGAGGAC

ACCGCCGTGTACTACTGCACCAGAGAGAACTGGGACCC

CGGCTTCGCCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGATCACCGT

GTCCTCCGCCAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCT

GGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACAGCTGC

CCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGT

GACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCAGCGGAGT

GCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA

CTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTGCCCTCCTCCAGCCT

GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC

CCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG

TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCC

CCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTTCTGTTCCCC

CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCC

GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGA

CCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA

AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGT

ACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC

TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC

AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAA

GACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCC

AGGTGTACACACTGCCACCTAGCCGGGAAGAGATGACC
AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTC
TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG
CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCACCTGTGCT
GGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGAC
CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC
CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC
CCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG (SEQ ID
NO:326)

HuCD71_LcB
胺基酸序列
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPG
KAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPED
FATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:323)

HuCD71_LcB
核苷酸序列
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCAGCCTGTCCGCC
TCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACCTGTTCCGCCAGC
TCCTCCGTGTACTACATGTACTGGTTCCAGCAGAAGCCC

GGCAAGGCCCCCAAGCTGTGGATCTACTCCACCTCCAAC
CTGGCCTCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGC
TCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCATGCAG
CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCGGCGG
AACTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAA
ATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTC
CCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCAG
CGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGC
CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG
GCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAG
GACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC
AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGA
AGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTC
CTTCAACCGCGGCGAGTGC (SEQ ID NO:324)

[間隔子(SEQ ID NO: 645)] [huCD71Lc_TF01_2001 (SEQ ID NO: 650)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG
RSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY

ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:327)

[間隔子(SEQ ID NO: 662)] [huCD71Lc_TF01_2001 (SEQ ID NO: 651)]

核苷酸序列

[CAGGGCCAGTCCGGCCAGGGA] [CAGTTCTGCCCTTGG
TCCTACTACCTGATCGGCGACTGCGACATCGGCGGAGGC
TCCTCCGGCGGCTCCATCTCCTCTGGCCTGCTGTCCGGC
AGATCCGACAACCACGGCGGTGGCAGCGACATCCAGAT
GACCCAGTCCCCATCCAGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGA
CAGAGTGACAATCACCTGTTCCGCCAGCTCCTCCGTGTA
CTACATGTACTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCC
CAAGCTGTGGATCTACTCCACCTCCAACCTGGCCTCCGG
CGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGA
CTACACCCTGACCATCTCCAGCATGCAGCCCGAGGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGCGGCGGAACTACCCCTA
CACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGA
CCGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCG
ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCAGCGTCGTGTGC
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAG
TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCA
GGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT
ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACT
ACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCAC

CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGC
GGCGAGTGC] (SEQ ID NO:328)

[間隔子(SEQ ID NO: 645)] [huCD71Lc_TF01_3001 (SEQ ID NO: 652)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:329)

[間隔子(SEQ ID NO:662)] [huCD71Lc_TF01_3001 (SEQ ID NO:653)]
核苷酸序列
[CAGGGCCAGTCCGGCCAGGGA] [CAGTTCTGCCCTTGG
TCCTACTACCTGATCGGCGACTGCGACATCGGCGGAGGC
TCCTCTGGCGGCTCTGCTGTGGGCCTGCTGGCTCCACCT
GGCGGCCTGTCCGGCAGATCTGACAACCACGGCGGCTCC
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCCGCC
TCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACCTGTTCCGCCAGC
TCCTCCGTGTACTACATGTACTGGTTCCAGCAGAAGCCC

GGAAAGGCCCCCAAGCTGTGGATCTACTCCACCTCCAAC
CTGGCCTCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGC
TCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCATGCAG
CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCGGCGG
AACTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAA
ATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTC
CCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG
CGTGGTCTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGC
CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG
GCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAG
GACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC
AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGA
AGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTC
CTTCAACCGGGGCGAGTGC] (SEQ ID NO:330)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2001 (SEQ ID NO:654)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLS
GRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY

ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:331)

[間隔子(SEQ ID NO:663)] [huCD71Lc_TF02.13_2001 (SEQ ID NO:655)]

核苷酸序列

[CAGGGACAGTCTGGCCAGGGC] [AACCTGTGCACCGAG
CACTCTGCCGCTCTGGACTGCAGATCCTACGGCGGAGGC
TCCTCCGGCGGCTCCATCTCCTCTGGCCTGCTGTCCGGC
AGATCCGACAACCATGGCGGCGGATCCGACATCCAGAT
GACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGA
CAGAGTGACAATCACCTGTTCCGCCAGCTCCTCCGTGTA
CTACATGTACTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCC
CAAGCTGTGGATCTACTCCACCAGCAACCTGGCCTCCGG
CGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGA
CTACACCCTGACCATCTCCAGCATGCAGCCCGAGGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGCGGCGGAACTACCCCTA
CACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGA
CCGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCG
ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCAGCGTGGTCTGC
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAG
TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCA
GGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT
ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACT
ACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCAC

CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG
GGCGAGTGC] (SEQ ID NO:332)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3001 (SEQ ID NO:656)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:333)

[間隔子(SEQ ID NO:664)] [huCD71Lc_TF02.13_3001 (SEQ ID NO:657)]
核苷酸序列
[CAGGGCCAGTCTGGACAGGGC] [AACCTGTGCACCGAG
CACTCTGCCGCTCTGGACTGCAGATCCTACGGCGGAGGC
TCCTCTGGCGGCTCTGCTGTGGGCCTGCTGGCTCCACCT
GGCGGCCTGTCCGGCAGATCTGACAACCACGGCGGCTCC
GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCC
TCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACCTGTTCCGCCAGC

TCCTCCGTGTACTACATGTACTGGTTCCAGCAGAAGCCC
GGCAAGGCCCCCAAGCTGTGGATCTACTCCACCTCCAAC
CTGGCCTCCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGC
TCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCATGCAG
CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCGGCGG
AACTACCCCTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGA
AATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTT
CCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCA
GCGTGGTCTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGG
CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCC
GGCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAA
GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTC
CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCG
AAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGT
CCTTCAACCGGGGCGAGTGC] (SEQ ID NO:334)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2001 (SEQ ID NO:658)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDNH
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO: 335)

[間隔子(SEQ ID NO:665)] [huCD71Lc_TF02.18_2001 (SEQ ID NO:659)]

核苷酸序列

[CAGGGCCAGTCTGGCCAGGGC] [TGCACCGAGCACAGC TTCGCCCTGGACTGTGGCGGCGGATCCTCCGGCGGCTCC ATCTCCTCTGGCCTGCTGTCCGGCAGATCCGACAACCAC GGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCC AGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACC TGTTCCGCCAGCTCCTCCGTGTACTACATGTACTGGTTCC AGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGTGGATCTAC TCCACCTCCAACCTGGCCTCCGGCGTGCCCTCCAGATTC TCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTACACCCTGACCATC TCCAGCATGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CAGCAGCGGCGGAACTACCCCTACACCTTCGGCCAGGG CACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTC CGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGC AGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG

TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC
GTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC] (SEQ ID
NO:336)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3001
(SEQ ID NO:660)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS
GRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:337)

[間隔子(SEQ ID NO:665)] [huCD71Lc_TF02.18_3001
(SEQ ID NO:661)]
核苷酸序列
[CAGGGCCAGTCTGGCCAGGGC] [TGCACCGAGCACAG
CTTCGCCCTGGACTGTGGCGGCGGATCTTCTGGCGGCTC
TGCTGTGGGCCTGCTGGCTCCTCCTGGCGGCCTGTCCGG
CAGATCTGACAACCACGGCGGCTCCGACATCCAGATGA
CCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACA
GAGTGACAATCACCTGTTCCGCCAGCTCCTCCGTGTACT

ACATGTACTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC
AAGCTGTGGATCTACTCCACCTCCAACCTGGCCTCCGGC
GTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAC
TACACCCTGACCATCTCCAGCATGCAGCCCGAGGACTTC
GCCACCTACTACTGCCAGCAGCGGCGGAACTACCCCTAC
ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGAC
CGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGAC
GAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT
GCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTG
GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGG
AATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTAC
TCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA
GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGG
CGAGTGC]　(SEQ ID NO:338)

[間隔子(SEQ ID NO:645)]　[huCD71Lc_TF02.13_2012 (SEQ ID NO:670)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA

LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:671)

[間隔子(SEQ ID NO:674)] [huCD71Lc_TF02.13_2012
(SEQ ID NO:675)]
核苷酸序列
[CAGGGACAGTCAGGCCAGGGC] [AATCTCTGCACGGAG
CATAGCGCCGCACTTGACTGTCGATCTTACGGCGGCGGT
TCCTCTGGAGGCTCTATATCATCCGGACTCCTCTCAGGC
AGAAGCGCTAATCCTGGCGGCGGATCTGATATACAAAT
GACTCAGTCACCAAGCTCCCTGAGTGCGTCAGTTGGTGA
TAGGGTGACGATCACTTGTAGTGCGAGCTCATCTGTTTA
TTATATGTACTGGTTTCAACAGAAACCCGGAAAAGCACC
TAAGTTGTGGATCTACAGTACCTCCAATCTGGCTTCCGG
CGTCCCCAGCCGGTTTTCCGGCTCTGGAAGCGGAACGGA
TTACACGCTCACCATATCCTCTATGCAACCTGAAGATTT
CGCAACTTACTACTGTCAGCAACGCAGGAATTATCCATA
TACATTTGGTCAAGGGACTAAGCTCGAAATCAAGCGTAC
GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT
GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG
AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA
GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA
GCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC

GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA
GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
GAGAGTGT]　(SEQ ID NO:676)

[間隔子(SEQ ID NO:645)]　[huCD71Lc_TF02.13_3011 (SEQ ID NO:672)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]　(SEQ ID NO:673)

[間隔子(SEQ ID NO:677)]　[huCD71Lc_TF02.13_3011 (SEQ ID NO:678)]

核苷酸序列

[CAAGGGCAGTCCGGTCAAGGG] [AACTTGTGTACAGAG
CATTCTGCCGCCCTTGACTGCAGGTCTTACGGCGGAGGG
AGTAGTGGCGGGAGCGCGGTGGGACTTCTGGCACCACC
TGGTGGGTTGTCAGGCAGGAGCGACAATCCAGGGGGGT
CAGACATCCAGATGACACAAAGTCCGAGTAGTCTCTCAG

CTAGTGTGGGCGATAGAGTCACAATTACATGTAGTGCGT
CCAGTAGCGTGTACTACATGTACTGGTTTCAGCAGAAGC
CGGGCAAAGCACCGAAACTGTGGATTTACAGTACCAGC
AACCTCGCCAGCGGTGTTCCCTCTCGATTTTCAGGGAGT
GGGAGTGGGACCGACTACACGCTCACCATCTCAAGTATG
CAGCCAGAAGATTTCGCTACCTACTATTGCCAGCAGCGG
CGGAATTATCCCTACACGTTCGGTCAAGGCACAAAACTG
GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCC
TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG
GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC
GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG
CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT] (SEQ ID NO:679)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2011 (SEQ ID NO:701)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP

SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:702)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3012 (SEQ ID NO:703)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:704)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2011 (SEQ ID NO:705)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDNP
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:706)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3012
(SEQ ID NO:707)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS
GRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:708)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2012
(SEQ ID NO:709)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSANP
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:710)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3011 (SEQ ID NO:711)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS GRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:712)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_NSUB (SEQ ID NO:715)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSGGSGGSG GGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:716)

[間隔子(SEQ ID NO:717)] [huCD71Lc_TF02.13_NSUB

(SEQ ID NO:718)]

核苷酸序列

[CAAGGCCAGTCTGGCCAGGGT] [AATTTGTGCACGGAG
CATAGTGCAGCTCTGGATTGCCGGAGTTATGGAGGTGGC
TCGAGCGGAGGCAGCGGAGGTTCAGGCGGGAGCGGTGG
GGGGTCAGGAGGTGGCTCTGGAGGCTCAGACATCCAGA
TGACCCAGTCCCCCTCTTCCCTCTCTGCCAGCGTGGGTG
ATCGAGTGACAATTACATGTTCCGCCTCTTCTAGCGTAT
ACTATATGTACTGGTTTCAGCAGAAACCTGGAAAAGCCC
CCAAACTGTGGATCTATTCTACTAGCAACCTGGCCTCCG
GAGTCCCATCCCGGTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGAACCG
ACTACACTCTGACCATCTCTTCTATGCAACCAGAGGACT
TTGCTACTTACTACTGTCAACAGAGAAGGAACTATCCTT
ATACTTTCGGTCAGGGAACTAAGCTGGAAATCAAGCGTA
CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTG
ATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC
TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT
CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG
GGGAGAGTGT] (SEQ ID NO:719)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_NSUB (SEQ ID NO:720)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSGGSGGSGGGSGG GSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWF QQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISS MQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:315)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2007 (SEQ ID NO:721)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG RSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:722)

間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2008 (SEQ ID NO:723)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:724)

間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2013
(SEQ ID NO:725)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:726)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3007
(SEQ ID NO:727)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP

PGGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:728)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3008 (SEQ ID NO:729)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:730)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3013 (SEQ ID NO:731)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS

VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:732)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2007 (SEQ ID NO:733)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDIH
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:734)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2008 (SEQ ID NO:735)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDQH
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP

PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:736)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2013 (SEQ ID NO:737)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSANIG
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQ
KPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQ
PEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:738)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3007 (SEQ ID NO:739)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS
GRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:740)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3008 (SEQ ID NO:741)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS GRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:742)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3013 (SEQ ID NO:743)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS GRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:744)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2007 (SEQ ID NO:745)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG RSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:746)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3007 (SEQ ID NO:747)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP GGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:748)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2008 (SEQ ID NO:749)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG
RSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:750)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3008 (SEQ ID NO:751)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:752)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2011 (SEQ ID NO:753)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG

RSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:754)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3011 (SEQ ID NO:755)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:756)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2012 (SEQ ID NO:757)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG
RSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL

TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:758)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3012 (SEQ ID NO:759)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:760)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2013 (SEQ ID NO:761)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG
RSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA

LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:762)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3013 (SEQ ID NO:763)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:764)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2001 (SEQ ID NO:765)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:766)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3001 (SEQ ID NO:767)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP GGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:768)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2007 (SEQ ID NO:769)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG RSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:770)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3007 (SEQ

ID NO:771)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP GGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:772)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2008 (SEQ ID NO:773)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG RSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:774)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3008 (SEQ ID NO:775)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:776)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2011 (SEQ ID NO:777)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:778)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3011 (SEQ ID NO:779)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS

VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:780)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2012 (SEQ ID NO:781)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:782)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3012 (SEQ ID NO:783)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:784)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2013 (SEQ ID NO:785)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:786)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3013 (SEQ ID NO:787)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC] (SEQ ID NO:788)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2001 VL 結構域(SEQ ID NO:809)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG RSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:810)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3001 VL 結構域(SEQ ID NO:811)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAP PGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:812)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2001 VL 結構域(SEQ ID NO:813)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG

RSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:814)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3001 VL結構域(SEQ ID NO:815)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:816)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2001 VL結構域(SEQ ID NO:817)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDNH
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:818)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3001 VL

結構域(SEQ ID NO:819)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS GRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:820)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2012 VL結構域(SEQ ID NO:821)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG RSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:822)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3011 VL結構域(SEQ ID NO:823)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP PGGLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS SVYYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]

(SEQ ID NO:824)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2011 VL結構域(SEQ ID NO:825)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:826)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3012 VL結構域(SEQ ID NO:827)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:828)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2011 VL結構域(SEQ ID NO:829)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDNP

GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID
NO:830)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3012 VL
結構域(SEQ ID NO:831)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS
GRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ
ID NO:832)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2012 VL
結構域(SEQ ID NO:833)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSANP
GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ
QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM
QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID
NO:834)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3011 VL

結構域(SEQ ID NO:835)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS GRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:836)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_NSUB VL 結構域(SEQ ID NO:837)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSGGSGGSG GGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:838)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_NSUB VL 結構域(SEQ ID NO:839)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSGGSGGSGGGSGG GSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYYMYWF QQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISS MQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID

NO:840)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2007 VL結構域(SEQ ID NO:841)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:842)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2008 VL結構域(SEQ ID NO:843)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:844)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_2013 VL結構域(SEQ ID NO:845)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG

RSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ
ID NO:846)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3007 VL
結構域(SEQ ID NO:847)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:848)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3008 VL
結構域(SEQ ID NO:849)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:850)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.13_3013 VL

結構域(SEQ ID NO:851)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSAALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP PGGLSGRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:852)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2007 VL結構域(SEQ ID NO:853)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQ KPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQ PEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:854)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2008 VL結構域(SEQ ID NO:855)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSDQH GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQ QKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSM QPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID

NO:856)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_2013 VL結構域(SEQ ID NO:857)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:858)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3007 VL結構域(SEQ ID NO:859)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:860)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3008 VL結構域(SEQ ID NO:861)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS

GRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:862)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02.18_3013 VL 結構域(SEQ ID NO:863)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [CTEHSFALDCGGGSSGGSAVGLLAPPGGLS GRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:864)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2007 VL 結構域(SEQ ID NO:865)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG RSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:866)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3007 VL 結

構域(SEQ ID NO:867)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAP PGGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:868)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2008 VL 結構域(SEQ ID NO:869)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG RSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:870)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3008 VL 結構域(SEQ ID NO:871)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP GGLSGRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]

(SEQ ID NO:872)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2011 VL 結構域(SEQ ID NO:873)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:874)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3011 VL 結構域(SEQ ID NO:875)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:876)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2012 VL 結構域(SEQ ID NO:877)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG

RSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ
ID NO:878)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3012 VL 結構域(SEQ ID NO:879)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:880)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_2013 VL 結構域(SEQ ID NO:881)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSISSGLLSG
RSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ
ID NO:882)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF01_3013 VL 結

構域(SEQ ID NO:883)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [QFCPWSYYLIGDCDIGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:884)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2001 VL結構域(SEQ ID NO:885)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:886)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3001 VL結構域(SEQ ID NO:887)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP
GGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS
VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]

(SEQ ID NO:888)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2007 VL 結構域(SEQ ID NO:889)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:890)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3007 VL 結構域(SEQ ID NO:891)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:892)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2008 VL 結構域(SEQ ID NO:893)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG

RSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYY
MYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:894)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3008 VL 結構域(SEQ ID NO:895)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAP
PGGLSGRSDQHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASS
SVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]
(SEQ ID NO:896)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2011 VL 結構域(SEQ ID NO:897)]
胺基酸序列
[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG
RSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM
YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL
TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ
ID NO:898)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3011 VL 結

構域(SEQ ID NO:899)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP GGLSGRSDNPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:900)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2012 VL 結構域(SEQ ID NO:901)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSG RSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYM YWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:902)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3012 VL 結構域(SEQ ID NO:903)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPP GGLSGRSANPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK]

(SEQ ID NO:904)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_2013 VL 結構域(SEQ ID NO:905)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:906)

[間隔子(SEQ ID NO:645)] [huCD71Lc_TF02_3013 VL 結構域(SEQ ID NO:907)]

胺基酸序列

[QGQSGQG] [NLCTEHSFALDCRSYGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVYYMYWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQQRRNYPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO:908)

實施例 3.可活化之抗 CD71 抗體的產生及特性分析

[0578] 在此處所提供之研究係經設計以產生本發明之可活化之抗 CD71 抗體之結合。

[0579] 所產生之抗 CD71 可活化之抗體具有不同掩蔽

效率(即，該可活化之抗體之 MM 阻斷該可活化之抗體的 AB 對其標的結合的能力之量測值)。胜肽 TF01 及 TF02 係如實施例 2 中所述的，以截斷(truncation)及丙胺酸掃描(alanine scannig)來突變，且這些掩蔽胜肽變體係用以產生本發明之具有不同程度掩蔽效率的抗 CD71 可活化之抗體家族。

[0580] 本發明之抗 CD71 可活化之抗體對 NCI H292(在本文中亦稱之為 H292)細胞株的結合係使用來評估。簡言之，將細胞以所指示之濃度下的 huCD71 抗體或可活化之抗體來標定，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人 IgG 二級抗體來偵測。如圖 2 中所示，本發明之抗 CD71 可活化之抗體顯示相較於親代抗 CD71 抗體(huCD71 21.12 Ab)的不同程度掩蔽效率。

[0581] 如圖 3A 中所示，本發明之 huCD71 可活化之抗體藥物共軛體表現類似於未經共軛之可活化之抗體，且於蛋白質分解活化(proteolytic activation)時回復 huCD71 抗體結合活性。此研究係使用下列來完成：可活化之抗 CD71 抗體，在此稱為 huCD71 TF01-2001，其經由 val-cit 連接子而共軛至 MMAD(該連接子-毒素在此稱為 vc-MMAD)，且此可活化之抗體構築體包括 SEQ ID NO: 5 之 VH、SEQ ID NO: 7 之 VL、SEQ ID NO: 16 之 MM 及包含序列 ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)之 CM。經 uPA 處理或完整(intact)之 huCD71 TF01-2001 可活化之抗體-經 MMAD 共軛對 H292 細胞之結合係使用標準 FACS 標定實

驗程序(protocol)藉由 FACS 來評估。抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體，在本文中亦稱為“AADC”，係藉由與 uPA 溫育整夜而活化。圖 3B 顯示經由 val-cit 連接子共軛至 MMAD 的經活化之抗 CD71 可活化之抗體 huCD71 TF01-2001 體外殺除細胞之能力(該連接子-毒素在此稱為 v-MMAD 或 vc-MMAD)，係類似於抗 CD71 抗體 21.12-MMAD。當在此等細胞殺除分析中測試經共軛至核酸損壞劑(nucleic acid damaging agent)的本實施態樣之可活化之抗體時，觀察到類似結果。

[0582] H292 異種移植腫瘤以下列者來處理：同型 DM4 對照、huCD71-DM4 ADC 及經共軛之抗 CD71 可活化之抗體 huCD71 TF02.13_2001-DM4 AADC，其具有 SEQ ID NO: 5 之 VH、SEQ ID NO: 7 之 VL、SEQ ID NO: 309 (NLCTEHSAALDCRSY)之 MM 及包含序列 ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)之 CM。腫瘤生長至平均為 150 mm^3；接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 0 日及第 7 日給劑所指示之測試物。此研究之結果顯示於圖 4 中。將各組的平均腫瘤體積 ± SEM 作圖。ADC 及 AADC 兩者均誘發腫瘤退化(tumor regression)。所有本文中所揭示之經 DM4 共軛之可活化之抗體係由 TCRS (The Chemistry Research Solution)所製造。

[0583] 圖 5 係描繪下列結果之圖：乳癌 HCC1806 異種移植腫瘤，以下列者來處理：PBS，作為對照；及二個不同劑量(1 mg/kg 及 3 mg/kg)的經共軛之可活化之抗

CD71 抗體 huCD71 TF02.13-2001-DM4 AADC，其具有 SEQ ID NO: 5 之 VH、SEQ ID NO: 7 之 VL、SEQ ID NO: 309 (NLCTEHSAALDCRSY) 之 MM 及包含序列 ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)之 CM1。將各組的平均腫瘤體積 ± SEM 作圖。圖 5 闡明本發明之經共軛之可活化之抗 CD71 抗體於乳房 HCC1806 異種移植腫瘤中在低於臨床相關劑量下誘發完全的腫瘤退化。

[0584] 圖 6A 係描繪本發明之抗 CD71 抗體(SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)結合食蟹獼猴初代腎上皮細胞之能力的圖，在此例示性研究中，具有觀察到約 3 nM 之 Kd。在此研究中，本發明之抗體對細胞的結合係使用標準 FACS 標定方法來進行。簡言之，將細胞以所指示之濃度下的本發明之抗 CD71 抗體或同型(帕利珠單抗(palivizumab))對照來標定，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人 IgG 二級抗體來偵測。

[0585] 圖 6B 闡示抗 CD71 抗體 huCD71 (SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)結合至人及食蟹獼猴 CD71，但不結合至小鼠 CD71。在此分析中，所示類型之重組 CD71(1 μg/mL)吸附至 ELISA 盤且之後與所示濃度之抗人 CD71 21.12 抗體溫育，接以及之後使用分析及根據熟習本技術領域者已知的方法，以山羊抗人 IgG-HRP 二級抗體及 Ultra TMB (Thermo Fisher Scientific)偵測來偵測。

[0586] 圖 6C 係描繪本發明之鼠抗 CD71 抗體

muM21(“CD71 ms Ab”)(SEQ ID NO: 1 之 VH 及 SEQ ID NO: 2 之 VL)及本發明之人化抗 CD71 抗體 Ab21.12 (“CD71 Hu Ab”)(SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)結合源自人胰癌之 BxPC3 細胞株的能力之圖，在例示性研究中，兩者均具有觀察到約 3 nM 之 Kd。在此研究中，本發明之抗體對細胞的結合係使用標準 FACS 標定方法來進行。簡言之，將細胞以所指示之濃度下的本發明之抗 CD71 抗體或人 IgG1 同型對照抗體(帕利珠單抗(palivizumab)，“同型”)對照來標定，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人或山羊抗小鼠 IgG 二級抗體來偵測。

[0587] 圖 7 係描繪當投予食蟹獼猴時，相較於 CD71 親代抗體，單劑之本發明之抗 CD71 可活化之抗體展現增長的半生期之圖。在此研究中，獼猴在第 0 日注射單劑 5 mg/kg 的指示之抗體，其中“CD71 抗體”係本發明之抗人 CD71 21.12 抗體，且“CD71 可活化之抗體”係本發明之抗人 CD71 TF01.2001 可活化之抗體。各獼猴的血清中總人 IgG 量係於指示之日使用抗人 IgG 以夾層式 ELISA(sandwich ELISA)來分析。

[0588] 在二隻食蟹獼猴中的 huCD71 TF02.13-2001 DM4 藥物共軛之藥物動力學及耐受性係於單一 5 mg/kg 劑量之後評估(圖 8)。總血清人 IgG 量係使用抗人 IgG 夾層式 ELISA 來測量。

[0589] 圖 7、8 及 9 中所描繪之研究執行係 3 週耐受

性研究之一部分(非最終型(non-terminal))；單劑 n=2。所觀察到的完整可活化之抗體之增長的 PK 係與正常組織結合的下降一致。所偵測到的是低的經活化之經共軛之可活化之抗體的循環量。經共軛之可活化之抗體在 5 mg/mg 係耐受性良好。未觀察到在靶(on-target)或脫靶(off-target)毒性之證據。未有臨床徵象、體重減少、臨床化學或血液學發現。

[0590] 圖 9 顯示二隻接受本發明之經共軛之可活化之抗 CD71 抗體(anti-huCD71 TF02.13-2001 DM4)的食蟹獼猴未顯示嗜中性白血球減少(基於嗜中性球計數)或肝毒性(基於丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)量)之證據。

實施例 4：CD71 抗體的結合及抑制活性之特性分析

[0591] 此實施例顯示本發明之抗 CD71 抗體抑制重組 CD71 結合至其配體轉鐵蛋白之能力。

[0592] 圖 10 顯示，使用固相 ELISA 結合分析，重組人轉鐵蛋白(Tf)配體對重組人 CD71 在未存在抗 CD71 抗體之結合。在此研究中，在此實施例中，轉鐵蛋白對人 CD71 經判定約 1.6 nM 之解離常數(K_d)。在此分析中，重組人 CD71 (1 μg/ml)經吸附至 ELISA 盤，且之後與所指示之濃度的經生物素化之轉鐵蛋白配體溫育，接以使用抗生物素蛋白鏈黴菌素(streptavidin)-辣根過氧化酶(HRP)及使用分析及根據熟悉本技術領域者已知之方法的 Ultra TMB

偵測(Thermo Fisher Scientific)來偵測已結合之經生物素化之轉鐵蛋白。

[0593] 圖 11A 顯示使用固相 ELISA 結合分析，在各種條件下，對重組人轉鐵蛋白(Tf)配體及重組人 CD71 之間結合之效果，包括存有本發明之抗 CD71 抗體時之結合。特別地，如圖 11A 中所示，此研究顯示，相較於同型對照，本發明之人化抗 CD71 抗體("CD71 Ab21.12")抑制轉鐵蛋白配體及彼之 CD71 受體之間的結合。結果亦顯示此抑制類似於藉由不同、市售小鼠抗人 CD71 單株抗體("OKT9")所展示之結合抑制。結果亦顯示市售兔子抗人 CD71 多株抗體(LS-C334364, LS Bio)或同型對照均未顯著抑制轉鐵蛋白結合至 CD71，且結合活性藉由加入過量冷轉鐵蛋白而消除。在此分析中，重組人 CD71 蛋白質(1 μg/ml)係經吸附至 ELISA 盤，且之後在存有所指示濃度之抗體或轉鐵蛋白之下與 0.6 nM 的經生物素化之轉鐵蛋白溫育(其中本發明之抗 CD71 21.12 具有 SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)，作為滴定分析(titration assay)之一部分。經結合之轉鐵蛋白係以經抗生物素蛋白鏈黴菌素共軛之 HRP 及使用分析及根據熟悉本技術領域者已知之方法的 Ultra TMB 偵測來偵測。

[0594] 圖 11B 顯示藉由已知之抗 CD71 單株抗體(OKT9)抑制轉鐵蛋白結合至 CD71 程度係顯著小於本發明之抗 CD71 21.12 抗體的抑制程度。在此分析中，重組人 CD71 蛋白質(1 μg/ml)係經吸附至 ELISA 盤，且之後在存

有所指示濃度之 OKT9 抗 CD71 抗體或本發明之抗 CD71 21.12 抗體(抗 CD71 21.12，其具有 SEQ ID NO: 5 之 VH 及 SEQ ID NO: 7 之 VL)之下，與 0.6 nM 的經生物素化之轉鐵蛋白溫育，作為滴定分析之一部分。經結合之轉鐵蛋白係以經抗生物素蛋白鏈黴菌素共軛之 HRP 及使用分析及根據熟悉本技術領域者已知之方法的 Ultra TMB 偵測來偵測。

實施例 5：在多種原發腫瘤及轉移性腫瘤中之 CD71 表現

[0595] 此實施例使用抗 CD71 抗體，藉由免疫組織化學(IHC)染色，顯示 CD71 會在各種不同原發腫瘤及轉移性腫瘤類型中表現。

[0596] 圖 12A、12B 及 12C 顯示，以市售抗 CD71 抗體於多種原發腫瘤及轉移性組織微陣列(TMA)上使用 IHC 染色，CD71 在許多原發腫瘤及轉移性腫瘤樣本中會高度表現。圖 12A 顯示子宮頸癌(1)、頭頸癌(2)、H292 異種移植(3)、淋巴結中的非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(NHL)(4)、結腸中的 NHL(5)及胃中的 NHL(6)中的 CD71 的 IHC 染色。圖 12B 顯示，在由來自轉移性腫瘤的核心組成的 TMA 中之 CD71 的 IHC 染色，於大部分的核心中，展現中量至高量的 CD71 表現。圖 12C 顯示在一個例示性 TMA 的 CD71 的 IHC 染色量總結，其呈現許多源自多種組織來源的轉移性核心顯示強 CD71 訊號。

實施例 6：在 Raji 異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0597] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素(AADC 類)抗人 CD71 可活化之抗體在非何杰金氏淋巴瘤(NHL)小鼠異種移植模式中具療效。這些療效特定於抗人 CD71 抗體且相當於或等效於親代抗人 CD71 藥物共軛體所展示之療效。

[0598] 圖 13A 顯示各種抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體在小鼠 NHL 異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.18-2001-spdb-DM4、CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 及 CD71 TF02.13.3001-spdb-DM4)顯示顯著高於同型對照(帕利珠單抗-spdb-DM4)之療效。該圖亦顯示本發明之可活化之抗體藥物共軛體展示相當於未經掩蔽之抗 CD71 抗體藥物共軛體(CD71 21.12-spdb-DM4)之療效。在此研究中，在小鼠中的非何杰金氏淋巴瘤(NHL) Raji 異種移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日及第 8 日給劑 5 mg/kg 的各個指示之測試物。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

[0599] 圖 13B 顯示各種抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體在小鼠 NHL 異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE 及 CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE)顯示顯著高於同型對照(帕利珠單抗-vc-MMAE)之療效。該圖亦顯示本發

明之可活化之抗體藥物共軛體展示相當於未經掩蔽之抗CD71 抗體藥物共軛體(CD71 21.12-vc-MMAE)之療效。在此研究中，在小鼠中的非何杰金氏淋巴瘤(NHL) Raji 異種移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日及第 8 日給劑 3 mg/kg 的各個指示之測試物。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

[0600] 圖 13C 顯示各種抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體在小鼠 NHL 異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.18-2001-vc-MMAD 及 CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD)顯示顯著高於同型對照(帕利珠單抗-vc-MMAD)之療效。該圖亦顯示本發明之可活化之抗體藥物共軛體展示相當於未經掩蔽之抗CD71 抗體藥物共軛體(CD71 21.12-vc-MMAD)之療效。在此研究中，在小鼠中的非何杰金氏淋巴瘤(NHL) Raji 異種移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日及第 8 日給劑 0.5 或 1 mg/kg 的各個指示之測試物。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 7：食蟹獼猴抗 CD71-ADC 及可活化之抗 CD71-AADC 的耐受性

[0601] 此實施例顯示，基於一或多種血液學讀值，相較於對應之親代抗 CD71ADC 類，本發明之具有經共軛之毒素(AADC 類)的可活化之抗人 CD71 抗體在食蟹獼猴

中具良好耐受性。

[0602] 圖 14A-14G 顯示，本發明之抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體類(AADC 類)，相較於經高或低劑量的對應之親代抗 CD71 之 ADC 處理之獼猴，基於各個血液學讀值中未有明顯改變，在食蟹獼猴中展示較高耐受性。以 5 mg/kg 的親代抗 CD71 的 ADC 處理獼猴時，觀察到下列血液學結果：以高劑量 ADC 處理，總白血球(WBC)明顯減少(圖 14A)；以高及低劑量 ADC 處理，第 8 日及第 11 日嚴重嗜中性白血球減少(圖 14B)；以高劑量 ADC 處理，淋巴球明顯減少(圖 14C)；高及低劑量 ADC 處理均使單核球減少，在低劑量處理動物中，於第 11 日單核球回復(圖 14D)；高及低劑量 ADC 處理均使紅血球(RBC)計數減少(圖 14E)；高及低劑量 ADC 處理，血紅素(HGB)計數明顯減少(圖 14F)；及高及低劑量 ADC 處理，網狀紅血球明顯減少(圖 14G)。經抗 CD71 的 ADC 處理之獼猴顯示正常血小板計數(數據未示出)。相反地，經本發明之可活化之抗 CD71 AADC 類處理之動物在所有這些血液學讀值未顯示明顯改變(圖 14A 至 14F)。在此研究中，單劑的本發明之可活化之抗 CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (“AADC”)，其具有藥物-抗體比(DAR)約 3.4，以 5 mg/kg 給劑食蟹獼猴，且本發明之抗 CD71 21.12-spdb-DM4 (“ADC”)以 5 mg/kg (低劑量)及 7.5 mg/kg (高劑量)給劑。於研究的指示之日，使用本技術領域中已知之技術及方法，自各獼猴獲得血液學結果。

實施例 8：在多種細胞株中的 CD71 表現及對經抗 CD71 調介之細胞毒性之敏感性

[0603] 此實施例顯示 CD71 在許多源自腫瘤之細胞株中高量表現，且這些細胞株中有許多展示對抗 CD71 標靶性細胞毒性之敏感性。

[0604] 圖 15 藉由 FACS 分析顯示在所指示之細胞株中的 CD71 最大結合或相對表現。FACS 染色係使用市售抗 CD71 小鼠單株抗體 OKT9、接以經 Alexa Fluor 647 共軛之山羊抗小鼠二級抗體來進行，給定細胞株的長條高度對應該細胞株的源自 CD71 訊號之相對量。給定細胞株之長條顏色顯示對應之細胞株在體外細胞毒性分析中的相對敏感性，其中在存有經共軛至 MMAE 毒素之抗人二級抗體下，以本發明之抗 CD71 21.12 抗體處理細胞株。若觀察到小於 1 nM EC50 的細胞毒性，則將細胞株分類為“敏感性”。若最大殺除係小於 50%且 EC50 大於 1 nM，則將細胞株分類為“中度敏感性”。若觀察到無或極小細胞毒性，則將細胞株分類為“抗性”。

實施例 9：CD71 在 HT29、BxPc3、Fadu 及 MDA MB 231 細胞株上之表現

[0605] 此實施例顯示本發明之可活化之抗人 CD71 抗體在多種細胞株上結合 CD71，具有高於本發明之未經掩蔽之抗人 CD7 抗體解離常數，由此顯示在活化前掩蔽減

少結合之效果。

[0606] 圖 16A 至 16D 顯示本發明之抗 CD71 可活化之抗體及親代抗體對細胞株 HT29 (圖 16A)、BxPc3 (圖 16B)、FaDu (圖 16C)及 MDA MB 231 (圖 16D)結合的量。在此研究中，本發明之抗體對所指示之細胞株的結合係使用標準 FACS 標定方法來進行。簡言之，將細胞以所示之濃度下之所示之本發明之抗體標定：抗人 CD71 抗體(抗人 CD71 Ab21.12 抗體，“CD71-Ab”)或二種抗人 CD71 可活化之抗體(抗人 CD71 TF02.13-3001，“CD71-ActAb 1”；或抗人 CD71 TF02.18-2001，“CD71-ActAb 2”)中之一者，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人 IgG 二級抗體來偵測。下列表 14 顯示基於圖 14A 至 14D 中所繪示之結合曲線平衡解離常數。這些結果顯示抗人 CD71 21.12 抗體(CD71-Ab)結合所有細胞株，Kd 類似(0.39 to 0.81nM)，而抗人 CD71 TF02.13-3001 (CD71-ActAb 1)及抗人 CD71 TF02.18-2001 (CD71-ActAb 2)對細胞株之結合顯著向右偏移(38 至 46 倍)，這係掩蔽部分之掩蔽效率之表示。

表 14：例示性所觀察之可活化之抗 CD71 的 CD71 結合活性

細胞株	CD71-Ab	CD71-ActAb 1		CD71-ActAb 2		Bmax
	Kd (nM)	Kd (nM)	ME*	Kd (nM)	ME*	(MFI)
FaDu	0.39	14.74	38	15.36	39	1000
HT29	0.51	23.02	45	19.74	39	700
MB231	0.84	38.84	46	31.99	38	500
BxPC3	0.81	35.18	43	36.35	43	400

*ME = 掩蔽效率

實施例 10：在 HT29、BxPc3、FaDu 及 MDA MB 231 細

胞株上之抗 CD71 ADC 細胞毒性

[0607] 此實施例顯示，相較於同型對照 ADC，本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體類展示較高的抗多種細胞株之細胞毒性。

[0608] 圖 17A 至 17D 顯示，相較於同型對照 ADC，經共軛至各種毒素之本發明之抗人 CD71 抗體展示較高的抗各種表現 CD71 細胞株之體外細胞毒性。在此研究中，本發明之抗人 CD71 21.12-ADC(經共軛至 spdb-DM4、vc-MMAE 或 vc-MMAD)或同型對照(帕利珠單抗-ADC，經共軛至 spdb-DM4、vc-MMAE 或 vc-MMAD)，依所指示之濃度施加至 HT29 (圖 17A)、BxPc3 (圖 17B)、FaDu (圖 17C)及 MDA MB 231 (圖 17D)。細胞毒性以作為對照未經處理之細胞族群之百分比判定。

實施例 11：在 NHL Raji 細胞上之可活化之抗 CD71 細胞毒性

[0609] 此實施例顯示，相較於本發明之抗人 CD71 可活化之抗體藥物共軛體類(AADC 類)，本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體類(ADC 類)展示較高的抗 Raji (非何杰金氏淋巴瘤)細胞株的細胞毒性。

[0610] 圖 18 顯示本發明之抗人 CD71 21.12-ADC 藥物共軛體類(ADC 類)(經共軛至 spdb-DM4、vc-MMAE 或 vc-MMAD)顯示抗 Raji 非何杰金氏淋巴瘤衍生之細胞的細胞毒性高於它們的對應抗人 CD71 TF02.18-2001-AADC

可活化之抗體藥物共軛體類(經共軛至 spdb-DM4、vc-MMAE 或 vc-MMAD)或抗人 CD71 TF02.13-3001-AADC 可活化之抗體藥物共軛體類(經共軛至 spdb-DM4、vc-MMAE 或 vc-MMAD)。該等抗人 CD71 ADC 類展示類似彼此之抗 Raji 細胞株的細胞毒性療效(基於與對照樣本之比較，顯示 IC50 係~ 0.1 nM)。比較起來，抗人 CD71 可活化之抗體藥物共軛體(AADC)顯示細胞毒性效果類似於或相當於同型 ADC 對照者。在此研究中，本發明之各種抗人 CD71 抗體藥物共軛體類及可活化之抗體藥物共軛體類以所指示之濃度施加在 Raji 細胞上。細胞毒性以作為對照未經處理之細胞族群之百分比判定。

實施例 12：CD71 結合分析

[0611] 此實施例顯示，相較於本發明之親代抗 CD71 抗體，本發明之抗人 CD71 可活化之抗體展示對重組 CD71 蛋白質的偏移之結合親和力。

[0612] 如圖 19 中所描繪之實施例所示，使用固相結合分析來展示本發明之抗人 CD71 抗體之結合。在此實施例中，重組人 CD71 蛋白質(R&D Systems)以 1 μg/mL 的濃度塗覆於經鎳電鍍之 ELISA 盤，且接著與所示濃度之抗 CD71 抗體(“CD71 21.12”)或可活化之抗 CD71 抗體(“CD71.TF02.13-2001”或“CD71.TF02.18-2001”)溫育，其中可活化之抗體係在它們未蛋白酶分解活化之形式來分析。結合抗體量的偵測，係藉由以經共軛至辣根過氧化酶

的山羊抗人抗體及 Ultra TMB (Thermo Fisher Scientific)偵測來溫育及偵測。

[0613] 如圖 19 中所描繪，該例示性分析展示抗人 CD71 21.12 抗體結合具有~0.3nM 之 Kd。抗人 CD71 TF02.18-2001 及人 CD71 Tf02.13-2001 可活化之抗體之結合常數向右偏移，此乃它們個別的掩蔽效率所致(分別為 9 及 42 倍)。

表 15：例示性所觀察之可活化之抗 CD71 抗體的 CD71 結合活性

抗體	Kd (nM) 1 μg/mL CD71 抗原	ME*
CD71 21.12	0.3	-
CD71 TF02.13-2001	13	42
CD71 TF02.18-2001	3.0	9

*ME = 掩蔽效率

實施例 13：在非何杰金氏淋巴瘤之源於病患異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0614] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素之抗人 CD71 可活化之抗體(AADC)在源自非何杰金氏淋巴瘤(NHL)病患異種移植模式具療效，且此療效相當於或優於親代抗人 CD71 抗體藥物共軛體(ADC)所觀察到的。

[0615] 圖 20A 及 20B 顯示使用非何杰金氏淋巴瘤(NHL)原發腫瘤之源自病患異種移植小鼠模式，以本發明之可活化之抗 huCD71-AADC 處理之小鼠，顯示隨時間之

療效，類似於或高於它們個別的本發明之抗 huCD71-ADC。在此研究中，二個源自病患之 NHL 異種移植(標示為 LY2214 及 LY0257，Crown Bioscience)各以下列處理：同型 ADC 對照(帕利珠單抗，經共軛至 spdb-DM4，“Isotype-ADC”)；本發明之可活化之抗 huCD71 21.12-ADC，經共軛至 spdb-DM4 (“CD71-ADC”)；或本發明之可活化之抗 huCD71 TF02.13.3001，經共軛至 spdb-DM4 (“CD71-AADC”)。在各實施例中，腫瘤異種移植生長至平均體積為 150 mm^3；接著將小鼠隨機分配成 4 組，並於第 1 日及第 7 日給劑 5 mg/kg 所指示之測試物。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 14：在多種源自結腸直腸癌細胞株上的抗 CD71-ADC 細胞毒性

[0616] 此實施例顯示，相較於同型 ADC 對照，本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體類(ADC 類)展示較高的抗多種源自結腸直腸癌(CRC)細胞株之細胞毒性。

[0617] 圖 21A 至 21H 顯示，本發明之經共軛至 spdb-DM4 或 vc-MMAE 的抗人 CD71 21.12 抗體藥物共軛體類(ADC 類)顯示高於經共軛至 spdb-DM4 或 vc-MMAE 的同型抗體(chKTI，嵌合人 IgG1 抗大豆胰蛋白酶抑制劑抗體)之抗各種源自 CRC 細胞株之細胞毒性。以 ADC 類處理的源自 CRC 細胞株係 SW1417、SW48、Ls411N、Lovo、HCT116、DLD1、Ls174T 及 SW480。該等抗人

CD71 ADC 類展示彼此類似抗細胞株的細胞毒性療效。在此研究中，本發明之各種抗人 CD71 抗體藥物共軛體類及同型藥物共軛體類以所指示之濃度施加在細胞。細胞毒性以作為對照未經處理之細胞族群之百分比判定。

[0618] 圖 22A 及 22B 顯示，本發明之經共軛至 vc-MMAE 或 vc-MMAD 的抗人 CD71 21.12-ADC 藥物共軛體類(ADC 類)(CD71 21.12 -vc-MMAE、CD71 21.12 -vc-MMAD)顯示較高抗 HT29 源自 CRC 細胞之細胞毒性，此係相較於它們的對應之經共軛至 vc-MMAE 或 vc-MMAD 的抗人 CD71 TF02.18-2001-AADC 可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE、CD71 TF02.18-2001-vc-MMAD)、經共軛至 vc-MMAE 或 vc-MMAD 的抗人 CD71 TF02.13-3001-AADC 可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE、CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD)或經共軛至 vc-MMAE 或 vc-MMAD 的同型對照(帕利珠單抗-ADC)(同型-vc-MMAE、同型-vc-MMAD)。在此研究中，本發明之各種抗人 CD71 抗體藥物共軛體類及可活化之抗體藥物共軛體類還有同型 ADC 以所指示之濃度施加在 HT29 細胞。細胞毒性以作為對照未經處理之細胞族群之百分比判定。

實施例 15：在非何杰金氏淋巴瘤之異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0619] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素

(AADC 類)抗人 CD71 可活化之抗體在非何杰金氏淋巴瘤(NHL)小鼠異種移植模式中具療效。這些療效特定於抗人 CD71 抗體且相當於或等效於親代抗人 CD71 藥物共軛體類所展示之療效。

[0620] 圖 23A 顯示各種抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體在小鼠 NHL(Raji)異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.18-2001-spdb-DM4、CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 及 CD71 TF02.13.3001-spdb-DM4)顯示顯著高於同型對照(帕利珠單抗-spdb-DM4)之療效。該圖亦顯示本發明之可活化之抗體藥物共軛體展示相當於未經掩蔽之抗 CD71 抗體藥物共軛體(CD71 21.12-spdb-DM4)之療效。在此研究中，在小鼠中的非何杰金氏淋巴瘤(NHL) Raji 異種移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日及第 8 日給劑 5 mg/kg 的各個指示之測試物。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

[0621] 圖 23B 顯示各種抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體在小鼠 NHL(Raji)異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體(CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE 及 CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE)顯示顯著高於同型對照(帕利珠單抗-vc-MMAE)之療效。該圖亦顯示本發明之可活化之抗體藥物共軛體展示相當於未經掩蔽之抗 CD71 抗體藥物共軛體(CD71 21.12-vc-MMAE)之療效。在此研究中，在小鼠中的非何杰金氏淋巴瘤(NHL) Raji 異種

移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日及第 8 日給劑 3 mg/kg 的各個指示之測試物。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 16：在非小細胞肺癌之異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0622] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素(AADC 類)抗人 CD71 可活化之抗體在非小細胞肺癌(NSCLC)小鼠異種移植模式中隨劑量範圍具療效。這些療效特定於抗人 CD71 抗體且相當於或等效於親代抗人 CD71 藥物共軛體所展示之療效。

[0623] 圖 24A 及 24B 顯示抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體類在小鼠 NSCLC 異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體類(CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4、CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4、CD71 TF01-2001-PEG2-vc-MMAD)在所指示之劑量(5 mg/kg、3 mg/kg 及 1 mg/kg)顯示顯著高於同型對照(帕利珠單抗-spdb-DM4 或帕利珠單抗-PEG2-vc-MMAD)於投予 5 mg/kg 劑量之療效。該圖亦顯示本發明之可活化之抗體藥物共軛體展示相當於未經掩蔽之抗 CD71 抗體藥物共軛體(CD71 21.12-spdb-DM4 或 CD71 21.12-PEG2-vc-MMAD)於 5 mg/kg 劑量之療效。在此研究中，在小鼠中的 NSCLC H292 異種移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日及第 8 日依所指示之量的各個指示之

測試物來給劑。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 17：在胰腺癌之異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0624] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素(AADC 類)抗人 CD71 可活化之抗體在 BxPC3 胰腺癌小鼠異種移植模式中隨劑量範圍具療效。這些療效特定於抗人 CD71 抗體且相當於或等效於親代抗人 CD71 藥物共軛體所展示之療效及/或高於同型對照 ADC 療效。

[0625] 圖 25 顯示各種抗 CD71 可活化之抗體藥物共軛體類在 BxPC3 小鼠異種移植模式中之療效，其中本發明之可活化之抗體藥物共軛體類(CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4、CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 及 CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE)各於所指示劑量顯示顯著高於同型對照(5 mg/kg 的帕利珠單抗-spdb-DM4 及 3 mg/kg 的帕利珠單抗-vc-MMAE)之療效。該圖亦顯示本發明之可活化之抗體藥物共軛體類展示相當於未經掩蔽之抗 CD71 抗體藥物共軛體(5 mg/kg 的 CD71 21.12-spdb-DM4 或 3 mg/kg 的 CD71 21.12-vc-MMAE)之療效。在此研究中，在小鼠中的 BxPC3 異種移植腫瘤生長至 150 mm^3 之平均體積。接著將小鼠隨機分配成八組，並於第 1 日依所指示之量的各個指示之測試物來給劑。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 18：在非何杰金氏淋巴瘤之源於病患異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0626] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素之抗人 CD71 可活化之抗體(AADC)在源自非何杰金氏淋巴瘤(NHL)病患異種移植模式具療效，且此療效相當於或優於親代抗人 CD71 抗體藥物共軛體(ADC)所觀察到的。

[0627] 圖 26A 及 26B 顯示使用非何杰金氏淋巴瘤(NHL)原發腫瘤之源自病患異種移植小鼠模式，以本發明之可活化之抗 hu CD71-AADC (CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 及 CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD)處理之小鼠，顯示隨時間之療效，類似於或高於它們個別的本發明之抗 huCD71-ADC。在此研究中，二個源自病患之 NHL 異種移植(標示為 LY2214 及 LY0257，Crown Bioscience)各以下列處理：同型 ADC 對照，經共軛至 spdb-DM4("Isotype-spdb-DM4")或 vc-MMAD("Isotype-vc-MMAD")；本發明之抗體藥物共軛體類抗 huCD71 21.12-spdb-DM4 或抗 huCD71 21.12-vc-MMAD；或本發明之可活化之抗體抗 hu CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 及抗 huCD71 TF02.13-3001-vc-MMAD。在各實施例中，腫瘤異種移植生長至平均體積為 150 mm^3；接著將小鼠隨機分配成 4 組，並於第 1 日及第 7 日依所指示之劑量之所指示之測試物來給劑。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 19：在源於病患異種移植模式中的可活化之抗 CD71-AADC 體內療效

[0628] 此實施例顯示本發明之具有經共軛之毒素之抗人 CD71 可活化之抗體(AADC)在各種源自病患異種移植模式中具療效，且此療效高於同型對照 ADC 者。

[0629] 圖 27A 顯示使用肺腫瘤(CTG-0166)之源自病患異種移植小鼠模式，小鼠以本發明之可活化之抗 hu CD71-AADC (CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4)處理，顯示隨時間之療效高於它們個別同型 ADC 對照(chKTI，嵌合人 IgG1 抗大豆胰蛋白酶抑制劑抗體，經共軛至 spdb-DM4，“同型-spdb-DM4”)。圖 27B 顯示使用子宮內膜腫瘤(CTG-0774)之源自病患異種移植小鼠模式，小鼠以本發明之可活化之抗 hu CD71-AADC (CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4)處理，顯示隨時間之療效高於它們個別同型 ADC 對照(chKTI，經共軛至 spdb-DM4，“同型-spdb-DM4”)。在另一研究中，使用膽管癌腫瘤(膽管癌)(CTG-1941)之源自病患異種移植小鼠模式，小鼠以本發明之可活化之抗 hu CD71-AADC (CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE)處理，顯示隨時間之療效高於同型 ADC 對照(chKTI，嵌合人 IgG1 抗大豆胰蛋白酶抑制劑抗體，經共軛至 spdb-DM4)。在各實施例中，腫瘤異種移植生長至平均體積為 150 mm^3；接著將小鼠隨機分配成 4 組，並於第 1 日針對依所指示之量的各測試物給劑來給劑。針對各時間點作圖平均腫瘤體積 ± SEM。

實施例 20：CD71 結合分析

[0630] 此實施例顯示，相較於本發明之親代抗 CD71 抗體，本發明之抗人 CD71 可活化之抗體展示對重組 CD71 蛋白質的偏移之結合親和力。

[0631] 如圖 28 中所描繪之實施例所示，使用固相結合分析來展示本發明之抗人 CD71 抗體之結合。在此實施例中，重組人 CD71 蛋白質(R&D Systems)以 1 μg/mL 的濃度塗覆於經銅或鎳電鍍之 ELISA 盤，且接著與所示濃度之抗 CD71 抗體(“CD71 21.12”)或可活化之抗 CD71 抗體(“CD71.TF01-2001”、“CD71.TF02-2001”、“CD71.TF02.13-2001”或“CD71.TF02.18-2001”)溫育，其中可活化之抗體係在它們未經切割之形式來分析。結合抗體量的偵測，係藉由以經共軛至辣根過氧化酶的山羊抗人抗體及 Ultra TMB (Thermo Fisher Scientific)偵測來溫育及偵測。

[0632] 如圖 28 中所描繪，該例示性分析展示抗人 CD71 21.12 抗體結合具有~0.14 nM 之 Kd。可活化之抗 CD71 抗體之結合常數向右偏移，此乃它們個別的掩蔽效率所致。

表 16：例示性所觀察之可活化之抗 CD71 抗體的 CD71 結合活性

抗體	Kd (nM) 1 μg/mL CD71 抗原	ME*
CD71 21.12	0.14	-
CD71 TF01-2001	69.99	500
CD71 TF02-2001	21.45	153
CD71 TF02.13-2001	9.14	65
CD71 TF02.18-2001	1.59	11

*ME = 掩蔽效率

實施例 21：正常人及食蟹獼猴組織中的 CD71 表現

[0633] 此實施例使用抗 CD71 抗體，藉由免疫組織化學(IHC)染色，顯示 CD71 會在各種不同正常人及食蟹獼猴組織中表現。

[0634] 表 17 顯示，使用 IHC 染色，以市售抗 CD71 抗體(兔抗 CD71 mAb IgG；D7G9X，Cell Signaling Tech.)，CD71 於某些正常人及食蟹獼猴組織樣本中表現。表 17 顯示各種經福馬林固定、石蠟包埋之正常人及食蟹獼猴組織的 CD71 的 IHC 染色之相對量總結，其中每個加號("+")對應較高量染色，且每個減號("-")。

表 17：在 FFPE 正常組織中 CD71 表現的 IHC 分析

組織類型	食蟹獼猴	人
骨	+	++
乳房	-	-
腦	+	+
結腸	-	-
食道	-	-
心	-	-
腎	+	- / +
肝	-	-
肺	-	++ (在少數細胞中)
神經	+++	++
卵巢	+	+
胰	-	-
前列腺	-	-
皮膚	N/A	-/+
小腸	+	-
脾	-	-
胃	- / +	+
平滑/骨骼肌	-	-
睪丸	-	+
子宮	-	- / +

實施例 22：在多種原發腫瘤及轉移性腫瘤中之 CD71 表現

[0635] 此實施例使用抗 CD71 抗體，藉由免疫組織化學(IHC)染色，顯示 CD71 會在許多及各種不同源自病患之腫瘤中表現。

[0636] 表 18 顯示，以市售抗 CD71 抗體於多種源自病患腫瘤組織微陣列(TMA)上使用 IHC 染色，CD71 在許多及各種源自病患腫瘤樣本中會中度或高度表現。表 18 顯示在 TMA 的 CD71 的 IHC 染色量總結，其呈現許多源自多種源自病患樣本之核心顯示強 CD71 訊號。下列各癌類型後所接的括弧中數字表示個體源自病患樣本數。

表 18：在源自病患的癌中 CD71 表現的 IHC 分析

癌類型(樣本總數)	樣本的 IHC 分數(%)		
	0	**1**	**2/3**
結腸直腸癌(228)	1 (0.4)	20 (8.8)	207 (90.8)
胰癌(1060	0 (0)	26 (24.5)	90 (75.5)
小細胞肺癌(8)	2 (25)	4 (50)	2 (25)
非小細胞肺癌(42)	2 (3.2)	26 (41.9)	34 (54.8)
卵巢癌(53)	3 (7.1)	19 (45.2)	20 (47.6)
頭頸鱗狀細胞癌(53)	3 (5.7)	20 (38)	30 (57)
乳癌(41)	1 (2.4)	15 (36.6)	57 (61.0)
胃癌(17)	0 (0)	6 (35.3)	11 (64.7)
食道癌(14)	0 (0)	7 (50)	7 (50)

實施例 23：CD71 Fab 結合分析

[0637] 此實施例顯示本發明之抗人 CD71 抗原結合片段(Fab)(其係源自本發明之抗人 CD71 抗體)展示對重組人及食蟹獼猴 CD71 蛋白質的結合親和力。

[0638] Fab 抗原結合片段係依據已知的實驗程序藉由以木瓜酵素消化本發明之抗 CD71 21.12 抗體以產生抗 CD71 Fab 片段而產生。藉由測量 1:3 稀釋系列的 Fab 片段對基材固定之(substrate-immobilized)重組 CD71 蛋白質的動力結合及分離之速率(Octet system, ForteBio)，分析本發明之抗 CD71 Fab 片段結合至重組人或食蟹獼猴 CD71

蛋白質。重組 CD71 蛋白質包括六組胺酸(His_6)胜肽標籤(tag)，蛋白質藉此固定至含 Ni-NTA (氮基三醋酸)基材。結果顯示於表 19 中。

表 19：抗 CD71 Fab 對人及食蟹獼猴 CD71 之結合動力學

標的	k_{on} (1/Msec)	k_{dis} (sec^{-1})	K_d (nM)
人 CD71-His_6	6.64×10^5	3.98×10^{-3}	14
食蟹獼猴 CD71-His_6	3.90×10^5	5.59×10^{-3}	6

實施例 24：食蟹獼猴於 ADC 處理後之組織病理學

[0639] 此實施例描述經本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體(ADC)處理之食蟹獼猴展示由 ADC 毒性所致之組織病理學異常之研究。

[0640] 二隻雄性食蟹獼猴各給予單一劑(靜脈內)的本發明之 ADC(CD71 21.12-spdb-DM4)，劑量為 5 mg/kg 或 7.5 mg/kg。給予 7.5 mg/kg 劑量之標本之後由於垂死而於研究的第 11 日安樂死，且檢驗其組織。光學顯微鏡檢查限定選擇組織顯示顯著、具關聯性之腸病灶(例如結腸、十二指腸及空腸中潰瘍、發炎、出血、細菌過度生長及/或纖維壞死性滲出物(fibrino-necrotic exudate))。標本亦呈現肺出血、壞死、發炎及細菌，暗示二次性菌血症(secondary bacteremia)。亦有觀察到舌中潰瘍及細菌。亦有注意到明顯脾淋巴增生。

[0641] 標本的垂死可能歸因於例如猛爆性及大量腸病灶，還有二次全身性病灶(例如肺中)。腸及全身性病灶

的產生可能歸因於例如所觀察之明顯股骨骨髓的骨髓缺乏及/或臨床觀察的嗜中性白血球減少。

實施例 25：CD71 在 HT29、HCC1806 及 MDA MB 231 細胞株上之表現

[0642] 此實施例顯示本發明之抗人 CD71 可活化之抗體及本發明之抗人 CD71 可活化之抗體藥物共軛體類在多種細胞株上結合 CD71，具有高於本發明之未經掩蔽之抗人 CD7 抗體解離常數，由此顯示在活化前掩蔽減少結合之效果。

[0643] 圖 29A、29B 及 29C 顯示本發明之抗 CD71 可活化之抗體、可活化之抗體藥物共軛體類及親代抗體對細胞株 MDA MB 231 (圖 29A)、H292 (圖 29B)及 HCC1806 (圖 29C)之結合量。在此研究中，本發明之抗體對所指示之細胞株的結合係使用標準 FACS 標定方法來進行。簡言之，細胞以所指示之本發明之抗體或可活化之抗體標定：同型對照(帕利珠單抗)、人 CD71 抗體(抗人 CD71 Ab 21.12 抗體)、抗人 CD71 可活化之抗體(抗人 CD71 TF02.13-2001 或抗人 CD71 TF02.13-3001)。此外，細胞亦以指定之濃度的下列者標定：同型 ADC 對照(帕利珠單抗-vc-MMAE)、本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體(ADC)(CD71 Ab21.12-PEG2-vc-MMAD、CD71 Ab 21.12-vc-MMAE 或 CD71 Ab 21.12-spdb-DM4)、或本發明之可活化之抗體藥物共軛體(AADC)：CD71 TF02.13-3001-PEG2-

vc-MMAD、CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE、CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 或 CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4)，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人 IgG 二級抗體來偵測。

[0644] 下列表 20 顯示基於圖 29A 至 29C 中所繪示之結合曲線之平衡解離常數及 Bmax 值。這些結果顯示抗人 CD71 Ab 21.12 抗體以類似 Kd 結合所有細胞株，而本發明之抗人 CD71 可活化之抗體及可活化之抗體藥物共軛體類對細胞株之結合展示顯著較高 Kd，其係本發明之可活化之抗體中的掩蔽部分的掩蔽效率之表示。

表 20：例示性所觀察之抗 CD71 結合物的 CD71 結合活性

測試物	MDA MB231 Kd (nM)	H292 Kd (nM)	H292 Bmax (MFI)	HCC1806 Kd (nM)
Ab 21.12	1.032	1.533	1824	5.0
Ab 21.12-PEG2-vc-MMAD	1.471	-	-	-
Ab 21.12-vc-MMAE	-	1.328	1597	6.4
Ab 21.12-spdb-DM4	1.238	-	-	-
TF02.13-2001	-	92.32	2208	~200
TF02.13-2001-PEG2-vc-MMAD	-	-	-	-
TF02.13-2001-vc-MMAE	-	-	-	-
TF02.13-2001-spdb-DM4	-	-	-	~200
TF02.13-3001	30.60	52.12	1821	~200
TF02.13-3001-PEG2-vc-MMAD	52.58	-	-	-
TF02.13-3001-vc-MMAE	-	53.78	1848	-
TF02.13-3001-spdb-DM4	46.92	-	-	~200
同型	-	-	-	-
同型-vc-MMAE	-	57.05	10.64	-

實施例 26：抗 CD71 可活化之抗體與經修飾之基質的結合

[0645] 此實施例顯示本發明之抗人 CD71 可活化之抗體在細胞株上及體外結合 CD71，具有高於本發明之未經掩蔽之抗人 CD71 抗體解離常數，由此顯示在活化前掩蔽

減少結合之效果。

[0646] 圖 30A 及 30B 顯示本發明之抗 CD71 可活化之抗體及親代抗體對 H292 細胞株之結合量。在此研究中，本發明之抗體對所指示之細胞株的結合係使用標準 FACS 標定方法來進行。簡言之，細胞以所示之本發明之抗體或可活化之抗體標定：同型對照(帕利珠單抗)、人 CD71 抗體(抗人 CD71 Ab 21.12)、抗人 CD71 可活化之抗體(抗人 CD71 TF02.13-3001、TF02.13-3007、TF02.13-3008、TF02.13-3011、TF02.13-3012、TF02.13-3013、TF02.13-2001、TF02.13-2007、TF02.13-2008、TF02.13-2011、TF02.13-2012、TF02.13-2013)，其中該可活化之抗體係以它們未經切割形式分析。這些可活化之抗體包括上列表 C 中所列之對應名稱序列之輕鏈。將細胞以所指示之濃度下的測試物來標定，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人 IgG 二級抗體來偵測。

[0647] 圖 30C 及 30D 顯示，在固相 ELISA 結合分析中，本發明之抗 CD71 可活化之抗體及親代抗體對人 CD71 之結合量。在此實施例中，重組人 CD71 蛋白質(R&D Systems)以 1 μg/mL 的濃度塗覆於經銅或鎳電鍍之 ELISA 盤，且接著與所示濃度之抗 CD71 抗體(抗人 CD71 Ab 21.12)或可活化之抗 CD71 抗體(抗人 CD71 TF02.13-3001、TF02.13-3007、TF02.13-3008、TF02.13-3011、TF02.13-3013、TF02.13-2001、TF02.13-2007、TF02.13-2008、TF02.13-2011、TF02.13-2012、TF02.13-2013)溫

育，其中可活化之抗體係在它們未經切割之形式來分析。結合抗體量的偵測，係藉由以經共軛至辣根過氧化酶的山羊抗人抗體及 Ultra TMB (Thermo Fisher Scientific)偵測來溫育及偵測。

[0648] 下列表 21 顯示基於圖 30A 至 30D 中所繪示之結合曲線平衡解離常數。這些結果顯示抗人 CD71 可活化之抗體及可活化之抗體藥物共軛體類結合至細胞株及結合至固相結合 CD71 以顯著低於親代抗 CD71 抗體之親和力，其係掩蔽部分之掩蔽效率之表示。

表 21：例示性所觀察之抗 CD71 結合物的 CD71 結合活性

測試物	H292 Kd (nM)	ELISA Kd (nM)
Ab 21.12	0.4412	0.2553 0.1624
同型	~22544	-
TF02.13-3001	10.17	0.8132
TF02.13-3007	86.66	2.210
TF02.13-3008	97.79	2.613
TF02.13-3011	67.36	0.7778
TF02.13-3013	78.27	4.912
TF02.13-2001	27.50	2.529
TF02.13-2007	70.27	-
TF02.13-2008	89.99	15.12
TF02.13-2011	57.15	4.274
TF02.13-2012	39.15	1.636
TF02.13-2013	70.27	3.248

實施例 27：在源自皮膚癌及肺癌細胞株上的抗 CD71-AADC 及 ADC 細胞毒性

[0649] 此實施例顯示，相較於同型 ADC 對照，本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體類(ADC 類)及可活化之抗體藥物共軛體類(AADC 類)展示較高的抗源自肺腺癌及皮膚鱗狀細胞癌之細胞株之細胞毒性。

[0650] 圖 31A 至 31J 顯示，本發明之經共軛至 PEG2-vc-MMAD 或 vc-MMAE 之可活化之抗體藥物共軛體類(AADC 類)，展現低於對應之經共軛的親代抗 CD71 抗體藥物共軛體的抗各種源自癌的細胞株之細胞毒性。以 ADC 類或 AADC 類處理之源自癌之細胞株，係源自皮膚鱗狀細胞癌(A431，圖 31A 及 31B)、肺腺癌(A549，圖 31C 及 31D)、咽下癌(hypopharyngeal carcinoma) (FaDu，圖 31E 及 31F)、非小細胞肺癌(NCI-H292，圖 31G 及 31H)及胰腺癌(BxPC3，圖 31I 及 31J)。

[0651] 該等抗人 CD71 ADC 類展示彼此類似抗細胞株的細胞毒性療效。該等抗人 CD71 AADC 類展示低於親代抗 CD71 ADC 之療效，其可能歸因於掩蔽部分之掩蔽效果。在此研究中，本發明之各種抗人 CD71 ADC 類或 AADC 類(TF02.13-3001 或 TF02.18-2001，經共軛至所指示之藥物)及同型藥物共軛體類以所指示之濃度施加在細胞。細胞毒性以作為對照未經處理之細胞族群之百分比判定。

實施例 28：在各種源自癌的細胞株上之抗 CD71 ADC 細胞毒性

[0652] 此實施例顯示，本發明之抗人 CD71 抗體藥物共軛體類(ADC 類)展示顯著的抗各種源自癌細胞株之細胞毒性。

[0653] 表 23 顯示所觀察的本發明之經共軛至 vc-MMAE 的抗 CD71 抗體藥物共軛體(ADC 類)之 EC50。在此研究中，本發明之抗人 CD71 Ab 21-12-vc-MMAE 係以一系列不同濃度施加至所指示之細胞。細胞毒性以作為對照未經處理之細胞族群之百分比判定，且 EC50 係以所觀察之細胞毒性曲線為基礎而計算。

表 23：抗 CD71-vc-MMAE 之細胞毒性 EC50

癌的來源	細胞株	EC50 (nM)
胰癌	Miapaca2	0.2
	HPAF 2	0.2
	BxPC3	0.37
結腸直腸癌	SW480	0.11
	SW1417	0.17
	HT29	0.18
	Ls411N	0.2
	SW48	0.2
	Ls174T	0.23
	Lovo	0.27
	HCT-116	0.54
	DLD1	1.76
	Fadu	0.40
	A253	0.83
頭頸小細胞癌	SCC9	0.69
	KYSE 70	0.6
	SCC1	0.51
	KYSE 150	0.47
	SAS	0.33
	BHY	0.25
	SCC25	0.24
	A431	0.22
	NCI H292	0.3
	Detroit 562	0.3
肺癌	A549	0.49
	NCI H2141	0.5
	NCI-H69	0.57
	NCI H526	0.7
	HS766T	1.02
	NCI H727	1.29
	NCI H889	1.3
非何杰金氏淋巴瘤	Ramos	0.2
	Raji	0.3
卵巢癌	OVCAR3	0.20
	ET201	0.49
乳癌	HCC1806	0.2
	MDA MB231	1.1

實施例 29：在小細胞肺癌細胞株上之 CD71 表現

[0654] 此實施例顯示本發明之 CD71 抗體藥物共軛體類於多種小細胞肺癌細胞株(SCLC)上基本上等效及專一結

合 CD71，同型對照或同型對照 ADC 缺少結合。

[0655] 圖 32A 及 32B 及表 24 顯示本發明之抗 CD71 抗體及 ADC 類對 SCLC 細胞株 DMS 79 及 DMS 153 之結合量。在此研究中，本發明之抗體及 ADC 類對所指示之細胞株的結合係使用標準 FACS 標定方法來進行。簡言之，細胞係以所指示之濃度的所指示之本發明之抗體標定：抗人 CD71 抗體(抗人 CD71 Ab21.12)或經共軛至倍癌黴素之抗人 CD71 抗體(抗人 CD71 Ab21.12-Duoc)或對應同型對照(帕利珠單抗(pavilizumab))，且之後以經 Alexa Fluor 647 標定之山羊抗人 IgG 二級抗體來偵測。下列表 24 顯示基於所觀察之結合曲線之平衡解離常數。這些結果顯示抗人 CD71 21.12 抗體(CD71-Ab)及其對應之 ADC 結合具有基本上等同之親和力。

表 24：例示性所觀察之可活化之抗 CD71 的 CD71 結合活性

測試物	DMS 79 Kd (nM)	DMS 153 Kd (nM)
Ab 21.12	0.8983	4.471
Ab 21-12-Duoc	1.087	2.298

實施例 30：抗 CD71 抗體之抗增生效果

[0656] 此實施例顯示，相較於同型對照，在癌細胞株上結合 CD71 的本發明之抗人 CD71 抗體展示抗增生效果。

[0657] 圖 33A 及 33B 顯示，相較於同型對照，藉由施加本發明之抗 CD71 Ab 21.12 抗體至 H292 及 HCC1806

細胞株，抑制細胞增生。在此研究中，在 96 孔盤中，所指示之細胞以每孔 1000 個細胞之密度種植(plating)，且留置貼附整夜。加入所指示濃度兩倍的等體積測試物，並使孔盤溫育 5 日。之後，使用 Cell Titer Glo 試劑(Promega)測量存活率，且增生的抑制係以用以作為對照的未經處理細胞族群之百分比來判定。結果指出，本發明之抗 CD71 抗體顯示顯著增生抑制(在 H292 細胞，EC50 為~ 4 nM，且在 HCC1806 細胞為~ 10 nM)。

實施例 31：在多種轉移性癌樣本中的 CD71 表現

[0658] 此實施例使用抗 CD71 抗體，藉由免疫組織化學(IHC)染色，顯示 CD71 會在許多及各種不同源自病患之轉移性腫瘤中表現。

[0659] 圖 34 顯示，以市售抗 CD71 抗體於多種源自病患腫瘤組織微陣列(TMA)上使用 IHC 染色，CD71 在許多及各種源自病患轉移性腫瘤樣本中會中度或高度表現。圖 34 顯示在 TMA 的 CD71 的 IHC 染色量總結，其呈現許多源自多種源自病患轉移性樣本之核心顯示強 CD71 訊號。

實施例 32：在小鼠胰癌異種移植模式中的可活化之抗 CD71 抗體之體內影像

[0660] 此實施例藉由體內螢光影像，顯示本發明之可活化之抗 CD71 抗體展示腫瘤相關蛋白酶依賴性體內活

化，且結合至表現於胰癌小鼠異種移植模式中的 CD71。

[0661] 圖 35 顯示具有胰腫瘤異種移植(BxPC3 細胞)活小鼠之體內影像，其係使用經螢光共軛之本發明之抗 CD71 及可活化之抗 CD71 抗體。在此研究中，將 7-8 週大 *nu/nu* 雌鼠於右後側腹皮下植入 5 x 10^6 BxPC3 細胞(源自人胰癌細胞株)。在腫瘤長至 300 至 380 mm^3 後，本發明之抗 CD71 抗體 Ab 21.12(“抗 CD71”)、本發明之可活化之抗 CD71 抗體(“CD71 TF02.13-2012”)或本發明之經掩蔽之抗 CD71 抗體本發明之(缺少 CM 結構域)(“CD71 TF02.13-NSUB”)係以 1 mg/kg 之劑量投予至各小鼠。所投予之抗體藉由共軛至螢光標定物 AlexFluor 750 來標定。在投予抗體 96 小時後，將小鼠予以體內螢光成影，使用 745 nm 激發訊號，並偵測 800 nm 發光訊號。尺標顯示所偵測之螢光訊號之相對強度。

[0662] 此例示性研究之結果顯示來自經標定的本發明之未經掩蔽之抗 CD71 抗體及經標定的本發明之可活化之抗 CD71 抗體螢光訊號累積在異種移植中。相反地，對應之經掩蔽之抗 CD71 抗體且缺少蛋白酶切割位(CM)，在其腫瘤異種移植位中，並未偵測到累積。未受限於任何特定理論，此例示性研究展示本發明之可活化之抗 CD71 抗體可於體內經由腫瘤相關之蛋白酶切割而活化，因此允許經活化之可活化之抗 CD71 抗體在異種移植腫瘤結合 CD71 達相當於本發明之未經掩蔽之抗 CD71 抗體的程度。本發明之缺少蛋白酶切割結構域(CM)的經掩蔽之抗

CD71 抗體，並非以相同方式而可活化，且因此並未明顯結合至腫瘤異種移植。

實施例 33：在乳癌轉移之小鼠模式中的可活化之抗 CD71 抗體之體內影像

[0663] 此實施例藉由體內影像，顯示本發明之可活化之抗 CD71 抗體展示腫瘤相關蛋白酶依賴性體內活化，且結合至表現於乳癌轉移小鼠模式中的 CD71。

[0664] 圖 36 顯示具有源自人乳癌轉移性癌模式的活小鼠之體內影像，其係使用本發明之經螢光共軛之抗 CD71 及可活化抗 CD71 抗體，且其中該癌細胞亦表現生物發光訊號。在此研究中，將 7 至 8 週大的 *nu/nu* 雌鼠左心室注射以 5 x 10^5 MDA-MB-231-luc2-D3LN 細胞，此為源自人乳癌之細胞株，其表現生物發光酵素螢光素酶。具有可偵測之癌細胞之小鼠(藉由偵測生物發光訊號，經由體內成像來判定)接受 5 mg/kg 靜脈注射同型對照抗體帕利珠單抗(“同型”)、本發明之抗 CD71 抗體 Ab21.12(“抗 CD71”)或本發明之可活化之抗體(“CD71 TF02.13-3001”)。所投予之抗體藉由共軛至螢光標定物 AlexFluor 750 來標定。在投予抗體 48 小時後，將小鼠予以體內螢光成影，使用 745 nm 激發訊號，並偵測 800 nm 發光訊號。抗體螢光成影後，小鼠腹膜內注射 3 mg 螢光素，且接著藉由阻斷激發及開始發射，於注射後 10 分鐘予以體內生物發光成影。

[0665] 此例示性研究之結果顯示，如重疊生物發光及螢光訊號所判定，來自經標定的本發明之未經掩蔽之抗 CD71 抗體及經標定的本發明之可活化之抗 CD71 抗體螢光訊號累積在與腫瘤位置相同的位置。相反地，對應之經標定之同型對照抗體，在任何腫瘤位置處或接近處並無可偵測之累積。未受限於任何特定理論，此例示性研究展示本發明之可活化之抗 CD71 抗體可於體內經由腫瘤相關之蛋白酶切割而活化，因此允許經活化之可活化之抗 CD71 抗體在轉移性腫瘤模式中結合 CD71 達相當於本發明之未經掩蔽之抗 CD71 抗體的程度。

實施例 34：可活化之抗 CD71 抗體的原位影像

[0666] 此實施例藉由免疫組織化學(IHC)染色，顯示本發明之可活化之抗 CD71 抗體展示腫瘤依賴性原位活化，且結合至表現於非小細胞肺癌(NSCLC)小鼠異種移植模式中的 CD71。

[0667] 圖 37 顯示 H292 NSCLC 異種移植腫瘤之組織切片的 IHC 染色分析，其使用本發明之抗 CD71 及可活化之抗 CD71 抗體。在此研究中，來自 H292 異種移植腫瘤的組織切片係在存有(+BSPI)或未有(-BSPI)廣譜性蛋白酶抑制劑混合液(broad-spectrum protease inhibitor cocktail) (Protease Inhibitor Cocktail Set III, EDTA-Free (Cat. No. 539134, EMD Millipore)，於 1:15 稀釋且 20 mM EDTA 於 Tris 緩衝液)預溫育。該組織切片接著在室溫下與本發明

之抗 CD71 抗體 Ab 21.12(“抗 CD71”)或本發明之可活化之抗 CD71 抗體(“CD71 TF02.13-3001”、“CD71 TF02.13-2001”或“CD71 TF02.13-2012”)溫育 2 小時。在大量洗滌以移除未結合之材料後，本發明之結合之抗 CD71 抗體或經活化之抗 CD71 抗體的存在係以經標定 AlexaFluor 647 之驢抗人 IgG 二級抗體(Cat. No. 709-605-149, Jackson ImmunoResearch)偵測。未受限於任何特定理論，此例示性研究顯示本發明之可活化之抗 CD71 抗體在異種移植組織切片中展示原位活化及結合至 CD71，其係受以廣譜性蛋白酶抑制劑預溫育之組織抑制。本發明之未經掩蔽抗 CD71 抗體在異種移植組織切片中，不論存有或未有蛋白酶抑制劑預溫育，均展示原位結合至 CD71。

其他實施態樣

[0668] 雖然本發明已結合該發明之詳細說明來描述，但前述說明係意欲為描繪且並非限制本發明之範圍，本發明之範圍係由後附之申請專利範圍所界定。其他態樣、優點、及修飾係在後列之申請專利範圍內。

序列表

<110> 美商 CYTOMX 生物製藥公司(CYTOMX THERAPEUTICS, INC.)

<120> 抗 CD71 抗體、可活化之抗 CD71 抗體及使用彼等之方法

<140> TW 110115271
<141> 2016-05-04

<150> US 62/156,838
<151> 2015-05-04

<150> US 62/257,321
<151> 2015-11-19

<150> US 62/257,484
<151> 2015-11-19

<150> US 62/277,775
<151> 2016-01-12

<150> US 62/310,553
<151> 2016-03-18

<150> US 62/315,276
<151> 2016-03-30

<160> 1038

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Ile Thr Val Ser Ala
115

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
100 105

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 4

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 5
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 5

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

```
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Ile Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 6
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 6

```
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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
```

100 105

<210> 7
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 7

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 8
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 9

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 10

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 11

Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe
1 5

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 12

Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 13

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 14

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 15
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 15

Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 16

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 17

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 18

Ala Pro Met Pro Cys Thr Ser Pro Gly Cys Trp Leu Thr Leu Arg
1 5 10 15

<210> 19

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 19

Gln Ser Ala Cys Ile Phe Pro Met Thr Asn Ser Cys Thr Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 20

Ala Ser Gln Phe Cys Thr Ala Asn Pro Glu Cys Asn Tyr Ala Gly
1 5 10 15

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 21

Thr His Arg Cys Leu Pro Met Gln Asn Phe Cys His Asn Pro Phe
1 5 10 15

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 22

Ile Cys Ser Phe Glu Ser Trp His Gln Phe Ser Asn Cys Asn Pro
1 5 10 15

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 23

Arg Tyr Ser Pro Ala Cys Tyr Ser Thr Cys Asn Ser Ile Asn Trp
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 24

Asn Arg Trp Cys Ala Pro Met Gln Asn Tyr Cys His His Ser Thr
1 5 10 15

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 25

Ala His Cys Val Gln Met Ser Asn His Pro Tyr Cys Asn His Gly
1 5 10 15

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 26

Leu Ser His Val Cys Leu Ile Thr Pro Met Cys Asn Ala Met Gln
1 5 10 15

<210> 27
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 27

Ala Trp Trp Cys Ala Pro Met Gln Asn Ala Cys Gln His Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 28

Arg Ser Pro Cys Ala Val Pro Met Ser Asn Ser Cys Tyr Ile Ile
1 5 10 15

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 29

Ser Thr Arg Cys Leu Pro Met Gln Asn Tyr Cys His Phe Ser Asp
1 5 10 15

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 30

Pro Asn Cys Leu Pro Met Gln Asn Ala Gln Arg Cys His Ser Pro
1 5 10 15

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 31

Asn Thr Ala Phe Cys Thr His Asn Pro Phe Cys Asn Arg Pro Thr
1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 32

Met Tyr Ser Pro Tyr Cys Tyr Ser Met Cys Asn Asn Ile Tyr Pro
1 5 10 15

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 33

Ile Met Arg Ser Cys Thr Ser Pro Gly Cys Tyr Leu Tyr Asn Thr
1 5 10 15

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 34

Thr Arg Cys Phe Pro Met Ser Asn Asn Pro Asn Cys Met Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 35
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 35

Asn Cys Gly Asn Phe Tyr Tyr Thr Met Met Ala Asn Cys Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 36

Asn Pro Asn Cys Trp Ala Pro Met Met Asn Ser Cys Asn Ala Phe
1 5 10 15

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 37

Trp Asn Cys Glu Asn Val Asn Leu Tyr Leu Pro Ala Cys Met Gln
1 5 10 15

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 38

Thr Trp Cys Pro Pro Met Ser Asn His Pro Thr Cys Thr Leu Lys
1 5 10 15

<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 39

Gly Tyr Pro Cys Val Pro Met Gln Asn Arg Cys Ala Trp Lys Ser
1 5 10 15

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 40

Leu Leu Ser Pro Phe Cys Thr Gln Met Cys Asn Pro Lys Leu Gln
1 5 10 15

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 41

Met Ser Arg Phe Cys Thr His Asn Pro Glu Cys Asn Phe Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 42

Met Ser Thr Cys Trp Thr Gln Met Thr Asn Arg Cys Thr Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 43

Arg Lys Ser Pro Asn Cys Tyr Ser Met Cys Asn Tyr Tyr Phe Asn
1 5 10 15

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 44

Thr Gly Gln Cys Trp Ala Pro Met Gln Asn Cys Thr His Asn Lys
1 5 10 15

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 45

Thr Lys Met Gly Cys Ser Lys Ala Asn Leu Cys Asn Gly Ala Met
1 5 10 15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 46

Ala His Trp Cys Ala Pro Met Gln Asn Arg Cys Thr Asn Ala Pro
1 5 10 15

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 47

Ala Ser Cys Pro Leu Met Ser Asn Lys Pro Thr Cys Arg Gln Pro
1 5 10 15

<210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 48

Asp Gln Cys Trp Ala Pro Met Met Asn Asn Phe His Cys Asn Lys
1 5 10 15

<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 49

Glu Tyr Cys Glu Tyr Thr Arg Pro Val Pro Met Gly Cys Trp Gly
1 5 10 15

<210> 50
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 50

Gly Met Cys Pro Leu Met Ser Asn Asn Pro Asn Cys Asn Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 51

Gly Ser Cys Pro Leu Met Ser Asn Arg Pro Ser Cys His Ser Ser
1 5 10 15

<210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 52

His Gly Asp Cys Ala Pro Met Thr Asn Arg Cys Thr Asn Thr Thr
1 5 10 15

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 53

Lys Leu Pro Cys Trp Thr Leu His Gln Asn Ser Cys Thr Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 54

Leu Ala Ser Cys Ala Pro Met Gln Asn Arg Cys Tyr Gly Leu Asn
1 5 10 15

<210> 55
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 55

Met Asp Arg Phe Gly Cys Leu Gln Met Cys Asn Trp Pro Lys Asn
1 5 10 15

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 56

Met Met His Cys Ala Met Met Gln Asn Arg Cys Ser Glu Tyr His
1 5 10 15

<210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 57

Met Arg Ser Cys His Ser Pro Met Met Asn Gln Cys Asn His Ile
1 5 10 15

<210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 58

Met Thr His Cys Leu Pro Met Gln Asn Arg Cys Thr Thr Tyr Met
1 5 10 15

<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 59

Gln Ser Lys Cys Trp Thr Thr Met Met Asn Gly Cys His Ile Asn
1 5 10 15

<210> 60
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 60

Arg Glu Cys Met Pro Met Gln Asn Asn Pro Ala Cys His Met Tyr
1 5 10 15

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 61

Arg Pro Ser Pro Ala Cys Lys Ile Met Cys Asn Met Tyr Gln His
1 5 10 15

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 62

Ser Asn Arg Cys Trp Ala Pro Met Thr Asn Met Cys Thr Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 63

Ser Arg Lys Cys Phe Pro Met Glu Asn Arg Cys Asn His His Thr
1 5 10 15

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 64

Thr Pro Phe Cys Leu Pro Met Gln Asn Ser Cys Lys His Thr Ser
1 5 10 15

<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 65

Thr Thr His Cys Met Pro Met Gln Asn Lys Cys Asn Arg Pro Asn
1 5 10 15

<210> 66
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 66

Thr Thr Ser Cys Ile Met Pro Met Thr Asn Arg Cys Thr Ile His
1 5 10 15

<210> 67
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 67

Val Tyr Ser Pro Leu Cys His Asn Met Cys Asn Pro Arg Asn Thr
1 5 10 15

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 68

Trp Cys Asn Asn Arg Tyr Ile Ala Pro Met Ser Asn Cys Ala Ser
1 5 10 15

<210> 69
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 69

Trp Glu Tyr Cys His Asn Thr Glu Phe Ile Gly Cys Thr Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 70
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 70

Trp Thr Ser Phe Cys Thr His Asn Ile Phe Cys Asn Met Asn Gly
1 5 10 15

<210> 71
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 71

Tyr Leu Arg Gly Cys Tyr Glu Tyr Asn Met Cys Asn Gly Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 72

Tyr Ser Cys Ala Pro Met Gln Asn His Pro Gln Cys Asn Gln Thr
1 5 10 15

<210> 73
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 73

Ala Cys Val Asn Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Ser Asn Cys Met Tyr
1 5 10 15

<210> 74

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 74

Ala Asp Cys Gln Ile Phe Ala Met Thr Asn Arg Cys Met Asn Asn
1 5 10 15

<210> 75
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 75

Ala Glu Cys Ser Pro Met Ser Asn Arg Pro Gln Cys His Ile His
1 5 10 15

<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 76

Ala Ile Ser Cys Met Pro Met Gln Asn Ser Cys Tyr His Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 77
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 77

Ala Lys Cys Trp Thr Glu Tyr Met Asn His Pro Glu Cys Arg Ile
1 5 10 15

<210> 78
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 78

Ala Leu His Val Leu Cys Tyr Asn Phe Cys Asn Gly Pro Thr Thr
1 5 10 15

<210> 79
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 79

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

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 80

Ala Gln Pro Cys Ala Pro Met Gln Asn Ser Cys His Gln Ser Val
1 5 10 15

<210> 81
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 81

Ala Arg Leu Gly Cys Thr Lys Phe Asn Met Cys Asn Phe Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 82

Ala Ser Cys Pro Leu Met Ser Asn Lys Pro Gln Cys Leu Lys His
1 5 10 15

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 83

Ala Ser Thr Phe Cys Thr His Asn Pro Ala Cys Ala Tyr Ile Pro
1 5 10 15

<210> 84
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 84

Ala Thr Cys Pro Leu Met Ser Asn Arg Pro Ser Cys Ile Ser Ala
1 5 10 15

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 85

Ala Thr Ser Met Tyr Cys Tyr Ser Met Cys Asn Thr Asn Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 86

Ala Tyr Arg Cys Met Pro Met Gln Asn Ser Cys Tyr Ser Thr Asn
1 5 10 15

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 87

Ala Tyr Thr Gly Cys Thr Ala Asn Asn Met Cys Asn Ala Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 88
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 88

Cys Ala Ser Leu Cys Lys Asn Gln Pro Cys Ser Ser Asn Arg Asn
1 5 10 15

<210> 89
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 89

Asp Cys Pro Met Ser Tyr Tyr Leu Pro Met Val Asn Cys Met His

1 5 10 15

<210> 90
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 90

Asp Cys Trp Arg Tyr Leu Gly Asn Met Asn Asn Trp Cys Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 91
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 91

Asp Leu Thr Phe Cys Thr Ala Asn Pro Phe Cys Ser Arg Glu Phe
1 5 10 15

<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 92

Asp Asn Ser Phe Cys Thr His Asn Tyr Tyr Cys Met Leu Asn Lys
1 5 10 15

<210> 93
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 93

Asp Ser Arg Cys Trp Thr Gly His Gln Asn Arg Cys Asn Thr Ile
1 5 10 15

<210> 94
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 94

Glu Ala Cys Met His Ser Leu His Trp Arg Ser Trp Cys Lys Val
1 5 10 15

<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 95

Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Lys Ala Pro Met Glu Asn Cys Leu Arg
1 5 10 15

<210> 96
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 96

Glu Cys Arg Leu Arg Asn Gln Pro Met Met Ser Asn Cys Ser Met
1 5 10 15

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 97

Glu His Pro Cys Met Pro Met Glu Asn Arg Cys Tyr Thr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 98

Glu Ser Val Cys Met Pro Met Gln Asn Val Cys Thr Trp Thr Thr
1 5 10 15

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 99

Glu Tyr Cys Asn Met Ile Pro Met Thr Asn Tyr Cys Ser Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 100

Glu Tyr Leu Trp Cys Glu Leu Met Val Ser Cys Ser Arg Leu Met
1 5 10 15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 101

Phe Lys His Phe Cys Thr His Asn Pro Glu Cys Lys Tyr Asn Thr
1 5 10 15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 102

Phe Pro Gln Cys Ser Pro Met Gln Asn Lys Cys Gly Glu Gly Arg
1 5 10 15

<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 103

Phe Arg Ser Gln Tyr Cys Gln Ser Met Cys Asn Tyr Tyr Asn Asn
1 5 10 15

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 104

Phe Arg Trp Cys Ala Pro Met Gln Asn Tyr Cys His His Ser Thr
1 5 10 15

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 105

Phe Ser Cys Thr Ala Met Ser Tyr Ala Glu Asp Cys Trp Ser Trp
1 5 10 15

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 106

Phe Ser Gln Gly Cys Phe His Asp Asn Met Cys Asn Arg Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 107
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 107

Gly Cys Phe Gln Leu Cys Glu Thr Cys Cys Ile His Ser Phe Asp
1 5 10 15

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 108

Gly Gly His Cys Ala Pro Met Gln Asn Asn Cys Tyr Tyr Asn Ser
1 5 10 15

<210> 109
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 109

Gly Lys Tyr Cys Lys Met Pro Met Val Asn Arg Cys Tyr Ile Met
1 5 10 15

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 110

Gly Met Tyr Cys Thr Arg Met Gln Asn Ser Cys Ala His Asn Asn
1 5 10 15

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 111

Gly Pro Phe Phe Cys Thr His Ser Pro Glu Cys Gln Phe Asp Lys
1 5 10 15

<210> 112
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 112

Gly Gln Cys Phe Cys Ser Ser Leu Phe Cys Arg Pro Leu Lys Pro
1 5 10 15

<210> 113
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 113

Gly Gln Tyr Cys Asn Leu Pro Met Val Asn Ser Cys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 114

Gly Arg Ser Cys Trp Thr Ser Phe Met Asn Arg Cys Thr Asn Asp
1 5 10 15

<210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 115

Gly Thr Cys Ser Trp Gly Ser Pro Gly Gly Gln Leu Cys Gly Arg
1 5 10 15

<210> 116
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 116

Gly Val Cys Leu Leu Gly Leu Glu Thr Tyr Leu Leu Cys Phe Ser
1 5 10 15

<210> 117
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 117

Gly Trp Ser Tyr Cys Ile Asn Ile Tyr Cys Arg Ile Asp Asp Asn
1 5 10 15

<210> 118
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 118

His Cys Ala Asn His His Pro Thr Pro Met Gln Asn Cys Lys Thr
1 5 10 15

<210> 119
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 119

His Cys Lys Glu Ala Pro Trp Thr Leu Tyr Met Asn Cys Asn Thr
1 5 10 15

<210> 120
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 120

His Cys Trp Trp Pro Gln Asn Ile Pro Met Asn Asn Cys Ile Ser
1 5 10 15

<210> 121
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 121

His Phe Cys Gln Asn His Trp Gln Met Val Asn Ala Cys Thr Ala
1 5 10 15

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 122

His Gly Gln Cys Met Pro Met Gln Asn Arg Cys Ser Asn Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 123

His Ile Ser Pro Tyr Cys Gln Gln Met Cys Asn Lys Trp Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 124
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 124

His Leu Met Glu Cys Ser Tyr Glu Asn Met Cys Asn Arg Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 125
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 125

His Met Tyr Cys Ala Pro Met Gln Asn Ala Cys Thr Lys Asn Thr
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 126

His Asn Cys Trp Thr Met Met Met Asn Lys Pro Tyr Cys Ser Asn
1 5 10 15

<210> 127
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 127

His Asn Tyr Cys Trp Ala Pro Met Gln Asn Asn Cys Met Ile Glu
1 5 10 15

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 128

His Pro Pro Cys Met Pro Met Gln Asn Arg Cys Val Ser Asp His
1 5 10 15

<210> 129

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 129

His Pro Val Phe Cys Thr His Asn Pro Asn Cys His His Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 130

His Arg Gly Cys Met Pro Met Gln Asn Ser Cys Ser Thr Lys Asn
1 5 10 15

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 131

His Ser Ser Cys Trp Ala Pro His Thr Asn Arg Cys His Met Gly
1 5 10 15

<210> 132
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 132

His Ser Thr Phe Cys Thr His Asn Arg Asn Cys Asn Asn His Ser
1 5 10 15

<210> 133
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 133

His Thr Cys His Tyr Asn Thr Pro Met Thr Asn Cys His Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 134

His Val Ser Pro Ser Cys Thr Met Met Cys Asn Ser Tyr Asn Phe
1 5 10 15

<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 135

Ile Ala Ala Glu Cys Thr Lys His Asn Met Cys Asn Asn Ala Met
1 5 10 15

<210> 136
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 136

Ile Cys Asp Ser Ser Ala Ala Pro Met Thr Asn Arg Cys Met Asn
1 5 10 15

<210> 137
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 137

Ile Asn Val Cys Met Pro Met Gln Asn Arg Cys Ile Gly Gln Asn
1 5 10 15

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 138

Ile Pro Cys His Gly Gln Trp Asn Phe Ser Asn Cys Lys Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 139

Ile Pro Thr Cys Val Pro Met Gln Asn His Cys Tyr His Ser Ala
1 5 10 15

<210> 140
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 140

Ile Val Ser Lys His Cys Thr Ser Met Cys Asn Pro Trp Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 141
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 141

Ile Tyr Cys Pro Pro Met Ser Asn Asn Ile Ala Cys Gln Asn Asn
1 5 10 15

<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 142

Lys Cys Ala Leu Ser Asn Gln Pro Leu Met Ser Asn Cys Leu Met
1 5 10 15

<210> 143
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 143

Lys Cys His Asp Asn Asn Phe Cys Arg Asn Asn Met Cys Asn Cys
1 5 10 15

<210> 144
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 144

Lys Cys Ser Leu Lys His Thr Leu Pro Met Ser Asn Cys Met Ala

1 5 10 15

<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 145

Lys Cys Thr Asn Ala Phe Arg Met Pro Met Glu Asn Cys Met Ser
1 5 10 15

<210> 146
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 146

Lys Phe Cys Gln Gln Pro Gln Thr Pro Met Gln Asn Cys Ser Ser
1 5 10 15

<210> 147
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 147

Lys Gly Cys Tyr Thr Trp Thr Thr Met Met Asn Cys Ile Pro Lys
1 5 10 15

<210> 148
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 148

Lys His Ser Pro Tyr Cys Phe Ser Met Cys Asn Leu Gln Ile Ser
1 5 10 15

<210> 149
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 149

Lys Pro Arg Cys Ser Pro Met Gln Asn Met Cys Tyr Asn Lys Gln
1 5 10 15

<210> 150
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 150

Lys Thr Pro Cys Trp Thr Ser Met Met Asn Gly Cys Asn His Tyr
1 5 10 15

<210> 151
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 151

Lys Tyr Cys Pro Leu Met Ser Asn Lys Pro Pro Cys Lys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 152

Lys Tyr Ser Pro Met Cys Phe Ala His Cys Asn Ser Gln Ile Lys
1 5 10 15

<210> 153
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 153

Leu Cys Glu Leu Ser Ala Ser Thr Trp Ser Glu Leu Cys Arg Arg
1 5 10 15

<210> 154
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 154

Leu Cys Gly Val Tyr Glu Met Pro Met Thr Asn Ala Cys Ala Ala
1 5 10 15

<210> 155
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 155

Leu Asp Thr Phe Cys Thr His Asn Phe Asn Cys Ser Lys His Asn
1 5 10 15

<210> 156
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 156

Leu Glu Lys Asn Cys Thr Tyr Asn Asn Met Cys Asn Gly Tyr His
1 5 10 15

<210> 157
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 157

Leu Glu Ser Phe Cys Thr His Ser Pro Ala Cys Val Lys His Arg
1 5 10 15

<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 158

Leu Gly Thr Cys Leu Pro Met Gln Asn Gly Cys Thr Gly Ser Arg
1 5 10 15

<210> 159
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 159

Leu His Asp Cys Arg Ser Pro Ala Trp Asp Cys Phe Ser Leu Gly
1 5 10 15

<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 160

Leu His Gly Phe Cys Thr His Asn Tyr Ser Cys Ser Leu Glu Lys
1 5 10 15

<210> 161
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 161

Leu Lys Cys Leu Ala Glu Gln Ile Ser Leu Asp Cys Arg Ser Thr
1 5 10 15

<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 162

Leu Lys Cys Gln Gln Pro Tyr Thr Leu Met Gln Asn Cys Ala Ile
1 5 10 15

<210> 163
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 163

Leu Met Cys Thr Gln Leu Pro Met Leu Asn Gly Pro Cys His Thr
1 5 10 15

<210> 164
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 164

Leu Gln Arg Phe Cys Thr His Asn Met Leu Cys Gln His Asn Ser
1 5 10 15

<210> 165
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 165

Leu Arg Ser Pro Tyr Cys Met Gly Met Cys Asn Phe Met Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 166

Leu Ser Ser Phe Cys Thr Ser Asn Pro Phe Cys Asn Pro Tyr His
1 5 10 15

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 167

Leu Thr Ser Pro Ala Cys Arg Ile Met Cys Asn Met Asp Met Ser
1 5 10 15

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 168

Leu Tyr Asn Phe Cys Thr His Asn Asn Gln Cys Asn Asn Thr Phe
1 5 10 15

<210> 169
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 169

Met His Asp Cys Arg Met Pro Met Thr Asn Ser Cys Thr Tyr Pro
1 5 10 15

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 170

Met Lys Ser Pro Ala Cys Lys Ser Met Cys Asn Leu Tyr Ile Asn
1 5 10 15

<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 171

Met Lys Tyr Phe Cys Thr His Asn Tyr Asn Cys Asn Asn Asn His
1 5 10 15

<210> 172
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 172

Met Pro Cys His Leu Met Pro Met His Asn Lys Cys Gln Ser Thr
1 5 10 15

<210> 173
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 173

Met Pro Gly Cys Met Pro Met Gln Asn Gly Cys Lys His Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 174

Met Thr Glu Phe Cys Thr His Asn Arg Asn Cys Met Met Ile Ser
1 5 10 15

<210> 175
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 175

Met Thr Ile Cys Ala Pro Met Gln Asn Tyr Cys Pro Asn Ala Asn
1 5 10 15

<210> 176
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 176

Met Tyr Ala Pro Thr Cys Gln Gln Met Cys Asn Pro Val Ser Lys
1 5 10 15

<210> 177
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 177

Met Tyr Cys Trp Thr Ala Met Met Asn Lys Pro Cys Arg Phe Asn
1 5 10 15

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 178

Met Tyr Ser Ser Tyr Cys Gln Leu Met Cys Asn Pro Val Pro Lys
1 5 10 15

<210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 179

Asn Cys Thr Met Asp Gln Ile Leu Pro Met Ser Asn Cys Asn Met
1 5 10 15

<210> 180
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 180

Asn Cys Val Asn Ile His Tyr Thr Met Met Ser Asn Cys Asn Phe
1 5 10 15

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 181

Asn Asp Tyr Cys Leu Pro Met Gln Asn Lys Cys Asn Met Leu Ser
1 5 10 15

<210> 182
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 182

Asn Phe Cys Ser Ile Pro Met Ser Asn His Pro Thr Cys Asn Asn
1 5 10 15

<210> 183
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 183

Asn Phe Asn Cys Trp Tyr Asn Pro Asn Ser Asp Cys Asn Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 184

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 184

Asn Pro Ala Cys Met Pro Met Gln Asn Ser Cys Ser His Tyr Asp
1 5 10 15

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 185

Asn Arg Pro Cys Trp Thr Asp Met Met Asn Ala Cys Asn His Gly
1 5 10 15

<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 186

Asn Ser Asn Phe Cys Thr Ala Asn Tyr Asn Cys Asn Trp Ile Asn
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 187

Pro Cys His Thr Gly Thr Tyr Met Pro Met Met Asn Cys His Thr
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 188

Pro Glu Cys Pro Pro Met Ser Asn Asn Pro His Cys Asn Lys Leu
1 5 10 15

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 189

Pro Met Cys Trp Glu Phe Tyr Met Met Asn Lys Cys Ile Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 190
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 190

Pro Ser Cys Pro Pro Met Ser Asn Gln Pro Ala Cys Asn Arg Thr
1 5 10 15

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 191

Pro Ser Arg Cys Phe Val Pro Met Gln Asn Tyr Cys His Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 192

Pro Thr Cys Arg Glu His Phe Ala Met His Asn Arg Cys His Asp
1 5 10 15

<210> 193
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 193

Pro Thr His Cys Ala Pro Met Gln Asn Ala Cys Thr Pro His Ile
1 5 10 15

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 194

Pro Thr Asn Cys Leu Pro Met Gln Asn Arg Cys Lys Met Asn His
1 5 10 15

<210> 195
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 195

Gln Ala Ser Phe Cys Thr His Asn Tyr Asn Cys Arg Thr Asn Asn
1 5 10 15

<210> 196
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 196

Gln Cys Gly Phe Leu Pro Thr Asp Lys Phe Ser Asn Cys Lys Asn
1 5 10 15

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 197

Gln Asn His Cys Trp Thr Thr Met Ile Asn Gly Cys Ser Trp Thr
1 5 10 15

<210> 198
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 198

Gln Gln Ser Phe Cys Thr His Ser Pro Ala Cys Ile Ala Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 199
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 199

Gln Ser Ile Cys Trp Thr Tyr Met Thr Asn Gly Cys Met Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 200
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 200

Gln Ser Gln Cys Ala Pro Met Gln Asn Ser Cys Ala Gln Lys His
1 5 10 15

<210> 201
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 201

Gln Ser Tyr Cys Tyr Tyr Trp Thr Met His Cys Asn Asp Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 202
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 202

Gln Trp Tyr Cys Ser Pro Met Gln Asn Gly Cys Ser Asn Asp Asn
1 5 10 15

<210> 203
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 203

Gln Tyr Cys Ala Val Met Ser Asn Asn Pro Tyr Cys Arg Ile Asn
1 5 10 15

<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 204

Gln Tyr Ser Pro Tyr Cys Tyr Ser Met Cys Asn Gly His Lys Asn
1 5 10 15

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 205

Arg Ala Asn Cys Ser Gln Leu Gly Trp Ser His Cys Asn Ile Pro
1 5 10 15

<210> 206
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 206

Arg Cys Gly Asn Thr Tyr Tyr Thr Gln Met Ala Asn Cys Asn Asn
1 5 10 15

<210> 207
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 207

Arg Cys Pro Ala Tyr Gln His Met Ala His Val Asn Cys Ala Asn
1 5 10 15

<210> 208
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 208

Arg Cys Ser Asn Leu Val Asn Thr Pro Met Gln Asn Cys Asn Met
1 5 10 15

<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 209

Arg Glu Pro Cys Asn Val Pro Met Thr Asn Ser Cys Met Arg Asn
1 5 10 15

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

<220>
<223> 化學合成

<400> 210

Arg Gly Pro Cys Ala Val Pro Met Thr Asn His Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15

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

<220>
<223> 化學合成

<400> 211

Arg Ile Ser Pro Gly Cys Thr Leu Met Cys Asn His Tyr Met Tyr
1 5 10 15

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

<220>
<223> 化學合成

<400> 212

Arg Leu Cys Pro Pro Met Ser Asn Lys Thr Ala Cys Asn Asn Arg
1 5 10 15

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

<220>
<223> 化學合成

<400> 213

Arg Met Ser Cys Met Pro Met Gln Asn Ser Cys His Asn Thr Thr
1 5 10 15

<210> 214
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 214

Arg Asn Ile Cys Leu Pro Met Gln Asn Tyr Cys Asn Asn Asn Asn
1 5 10 15

<210> 215
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 215

Arg Pro Cys Val Pro Met Gln Asn Asp Pro Thr Cys Thr His Ile
1 5 10 15

<210> 216
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 216

Arg Pro Met Pro Cys Thr Ser Pro Gly Cys Thr Ile Gly Val His
1 5 10 15

<210> 217
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 217

Arg Pro Ser Phe Cys Thr His Asn Lys Asn Cys Asn His Asn Arg
1 5 10 15

<210> 218
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 218

Arg Ser Thr Phe Cys Thr His Asn Pro Tyr Cys Thr Gln Lys Leu
1 5 10 15

<210> 219
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 219

Arg Thr Ala Thr Cys Ser Ser Phe Gly Thr Cys Ser Ser Leu Trp
1 5 10 15

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 220

Arg Thr Cys Gln Leu Met Gln Asn His Pro Asp Cys Thr Met Lys
1 5 10 15

<210> 221
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 221

Arg Thr His Cys Met Pro Met Gln Asn His Cys Met Asp Ser Lys
1 5 10 15

<210> 222
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 222

Arg Thr Trp Val Gly Cys Glu Asn His Cys Tyr Met Leu Glu Lys
1 5 10 15

<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 223

Arg Tyr Gly Cys Val Pro Met Gln Asn Ala Cys Gly Gly Pro Trp
1 5 10 15

<210> 224
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 224

Ser Ala Gln Cys Ala Pro Met Gln Asn Ser Cys His Ser Ile Lys
1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 225

Ser Cys Leu Asn Ala His Tyr Gln Pro Met Ser Asn Cys Asn Gly
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 226

Ser Cys Thr Pro Val Asp Asp Asn Tyr Phe Asn Gly Cys Ser Lys
1 5 10 15

<210> 227
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 227

Ser Asp Tyr Cys Phe Pro Met Gln Asn Gln Cys Ala Met Trp Ser
1 5 10 15

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 228

Ser Phe Ser Glu Lys Cys Gln Asn Met Cys Asn Pro Phe Asn Gln
1 5 10 15

<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 229

Ser Gly Cys Leu Pro Met Ser Asn Asn Pro Val Cys Asn Asn Arg
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 230

Ser Ile Gly Cys Leu Leu Pro Met Thr Asn Gly Cys Asn Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 231

Ser Met Cys Leu Pro Met Gln Asn Asn Pro Tyr Cys Asn His Lys
1 5 10 15

<210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 232

Ser Met Phe Cys Phe Trp His Pro Asp Val Cys His Asp Gln Glu
1 5 10 15

<210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 233

Ser Met His Cys Ser Pro Met Gln Asn Phe Cys Ser Asn Asn Phe
1 5 10 15

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 234

Ser Pro Pro Cys Asp Asn Met Arg Asn Trp Cys His Pro Asn Met
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 235

Ser Arg Glu Cys Trp Ala Met Met Gln Asn Cys Ser Arg Asn Met
1 5 10 15

<210> 236
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 236

Ser Arg Val Cys Leu Pro Met Gln Asn Tyr Cys Lys Met Asn His
1 5 10 15

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 237

Ser Ser Phe Cys Ser Pro Met Gln Asn Phe Cys Ala Thr Ser Ile
1 5 10 15

<210> 238
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 238

Ser Ser Leu Cys Met Pro Met Gln Asn Tyr Cys Met Asn His Lys
1 5 10 15

<210> 239

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 239

Ser Thr Asn Ala Cys Asn Met Arg Asn Tyr Cys Met Trp His Gln
1 5 10 15

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 240

Ser Thr Asn Cys Ile Met Pro Met Thr Asn Gly Cys Arg Leu Asn
1 5 10 15

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 241

Ser Thr Arg Cys Asn Phe Gln Ala Gln Met His Cys Asn Tyr Met
1 5 10 15

<210> 242
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 242

Ser Thr Ser Pro Ala Cys Asn His Met Cys Asn Pro Trp Asn Gly
1 5 10 15

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 243

Ser Val Cys Ser Arg Ser Ser Pro Gly Gly Val Leu Cys Arg Glu
1 5 10 15

<210> 244
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 244

Ser Val Ser Pro Val Cys Met Ser Leu Cys Asn Arg Tyr His His
1 5 10 15

<210> 245
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 245

Ser Trp Thr Cys Val Pro Met Gln Asn Ala Cys Met His Arg Thr
1 5 10 15

<210> 246
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 246

Ser Tyr Cys Leu Pro Met Thr Asn Lys Pro Met Cys Asn Met Tyr
1 5 10 15

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 247

Ser Tyr Cys Pro His Met Ala Met Ala Glu Ser Cys Asn Glu Trp
1 5 10 15

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 248

Ser Tyr Ser Ser Ser Cys Thr Gln Met Cys Asn His Ser Tyr Tyr
1 5 10 15

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

<220>
<223> 化學合成

<400> 249

Thr Ala Met Pro Cys Thr Ser Pro Gly Cys Ala Met Glu Pro Asn
1 5 10 15

<210> 250
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 250

Thr Ala Met Arg Asn Cys Phe Asp Phe Cys Asn Asn Met Thr Asn
1 5 10 15

<210> 251
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 251

Thr Ala Ser Arg Ser Cys Phe Thr Met Cys Asn Leu Tyr Asn His
1 5 10 15

<210> 252
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 252

Thr Cys His Phe Pro Met Tyr Tyr Gln Phe Ala Asn Cys Ile Pro
1 5 10 15

<210> 253
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 253

Thr Cys His Ser Asn Tyr Gly Pro Met Gln Asn Ser Cys Tyr Met
1 5 10 15

<210> 254
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 254

Thr Cys Met His Pro Asn Thr Gly Phe Tyr Glu Asn Cys Thr Ile

1 5 10 15

<210> 255
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 255

Thr Cys Ser Ile Asp Asn Tyr Thr Ser Ser Lys Asn Cys Met
1 5 10

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 256

Thr Asp Asn Cys Tyr Gly Ser Arg Trp Ile Lys Cys Pro Gln Thr
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 257

Thr Glu Ala Cys Ser Pro Met Gln Asn Lys Cys Thr His Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 258

Thr Phe Asp Cys Val Pro Met Gln Asn Trp Cys Trp Ser Asn Asn
1 5 10 15

<210> 259
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 259

Thr Gly Arg Cys Gln Ser Pro Met Thr Asn Gly Cys His Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 260
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 260

Thr His Cys Ser Pro Met Gln Asn His Pro Ser Cys Leu His Gln
1 5 10 15

<210> 261
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 261

Thr Met Gln Cys Met Pro Met Gln Asn Lys Cys Asn Tyr Ala Asn
1 5 10 15

<210> 262
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 262

Thr Asn Pro Cys Ile Met Pro Met Val Asn His Cys His Pro Leu
1 5 10 15

<210> 263
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 263

Thr Pro Trp Cys Ala Pro Met Gln Asn Ala Cys Pro Lys Gly Gln
1 5 10 15

<210> 264
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 264

Thr Gln Met Phe Cys Thr His Asn Pro Glu Cys Gln Ile Asn Leu
1 5 10 15

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 265

Thr Arg Cys Leu Pro Met Ser Asn His Pro Arg Cys Ala Met Pro
1 5 10 15

<210> 266
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 266

Thr Arg Phe Cys Ala Pro Met Gln Asn His Cys Met Gly His Asn
1 5 10 15

<210> 267
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 267

Thr Arg Lys Pro Cys His Ser Pro Gly Gln Cys Ile Ala Met Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 268

Thr Thr Cys Pro Met Trp Ala Pro Met Thr Asn Cys Thr Lys Ser
1 5 10 15

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 269

Thr Thr His Cys Ser Pro Met Gln Asn Gly Cys Thr Ile Asn Arg
1 5 10 15

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 270

Thr Trp Ser Pro Tyr Cys Leu Ser Met Cys Asn Leu Arg Tyr Pro
1 5 10 15

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 271

Val Ala Phe Cys Leu Glu Pro Met Thr Asn Lys Cys Ala Gln Val
1 5 10 15

<210> 272
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 272

Val Ala Thr Trp Cys Thr Val Gly Pro Ala Cys Ala Ile Lys Gly
1 5 10 15

<210> 273
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 273

Val Cys Ser Asn Thr Gln Asn Phe Pro Met Met Asn Cys Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 274
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 274

Val Gly Gly Cys Tyr Val Asp Asp Leu Gly Cys Met Arg Met Tyr
1 5 10 15

<210> 275
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 275

Val His Leu Cys Ala Pro Met Gln Asn Gly Cys Met Asn Thr Gln
1 5 10 15

<210> 276
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 276

Val Lys Ser Pro Phe Cys Phe Ser Thr Cys Asn Met Arg Met Asn
1 5 10 15

<210> 277
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 277

Val Ser Cys Ser His Gly Ser Pro Asp Gly Leu Met Cys Arg Gly
1 5 10 15

<210> 278
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 278

Val Ser Arg Glu Cys Thr His Leu Asn His Cys Asn Arg Leu Ser
1 5 10 15

<210> 279
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 279

Val Thr Cys Pro Leu Met Ser Asn Arg Pro Ala Cys Asn Tyr His
1 5 10 15

<210> 280
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 280

Val Thr Ser Pro Ala Cys Gln Asn Met Cys Asn Thr Tyr Asn Asn
1 5 10 15

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 281

Val Val Gly Cys Gly Phe Trp Asp Phe Gly Cys Gln Arg His Phe
1 5 10 15

<210> 282
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 282

Val Val Ser Pro Ser Cys Phe Ser Phe Cys Asn Thr His Trp Val
1 5 10 15

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 283

Val Trp Cys Pro Arg Met Ser Asn Asn Pro His Cys Ala Ser Met
1 5 10 15

<210> 284
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 284

Val Tyr Ser Pro Leu Cys Lys Ser Phe Cys Asn Pro Ile Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 285
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 285

Trp Gly Lys Cys Ser Pro Met Gln Asn Lys Cys Thr Asn Asn Ser
1 5 10 15

<210> 286
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 286

Trp Arg Gly Gly Cys Phe Ser Pro Gly Ser Cys Leu Gly Leu Leu
1 5 10 15

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 287

Trp Ser Gln Cys Gln Phe Pro Met Val Asn Gln Cys Met Val Arg
1 5 10 15

<210> 288
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 288

Trp Thr Ser Pro Asn Cys Met Ser Met Cys Asn Asn Trp Ile Arg
1 5 10 15

<210> 289
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 289

Trp Trp Gly Cys Val Pro Met Ser Asn Arg Cys Glu Gly Gly Arg
1 5 10 15

<210> 290
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 290

Tyr Gly Asn Arg Cys Asn Met Ile Asn Ser Cys Met Asn Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 291
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 291

Tyr Lys Ala Phe Cys Thr His Asn Tyr Asn Cys Ile Ser Lys Asn
1 5 10 15

<210> 292
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 292

Tyr Leu Phe Pro Thr Cys Ile Glu Phe Cys Asn Ser Ser Arg Gln
1 5 10 15

<210> 293
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 293

Tyr Gln Cys Pro Pro Met Ser Asn His Pro His Cys Ile Val Thr
1 5 10 15

<210> 294

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 294

Tyr Gln Tyr Cys Pro Pro Met Ser Asn Arg Cys Ala Ile Lys Ala
1 5 10 15

<210> 295
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 295

Tyr Ser Ala Tyr Cys Asn Tyr Ser Asn Met Cys Asn Arg Asn Ser
1 5 10 15

<210> 296
<400> 296
000

<210> 297
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 297

Gln Phe Cys Ala Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 298
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 298

Gln Phe Cys Pro Ala Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 299
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 299

Gln Phe Cys Pro Trp Ala Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 300
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 300

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Ala Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 301
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 301

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Ala Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 302
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 302

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Ala Ile Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 303
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 303

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ala Gly Asp Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 304
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 304

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Ala Cys Asp Ile
1 5 10 15

<210> 305
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 305

Asn Leu Cys Ala Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 306
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 306

Asn Leu Cys Thr Ala His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 307
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 307

Asn Leu Cys Thr Glu Ala Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 308
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 308

Asn Leu Cys Thr Glu His Ala Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 309
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 309

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 310

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Ala Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 311
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 311

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Ala Cys Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 312
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 312

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Ala Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 313
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 313

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr
1 5 10

<210> 314
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 314

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys
1 5 10

<210> 315
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 315

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 316
<400> 316
000

<210> 317
<400> 317
000

<210> 318
<400> 318
000

<210> 319
<400> 319
000

<210> 320
<400> 320
000

<210> 321
<400> 321

000

<210> 322
<400> 322
000

<210> 323
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 323

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 324
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 324
gacatccaga tgacccagtc cccatccagc ctgtccgcct ccgtgggcga cagagtgaca 60

atcacctgtt ccgccagctc ctccgtgtac tacatgtact ggttccagca gaagccccggc 120

aaggccccca agctgtggat ctactccacc tccaacctgg cctccggcgt gccctccaga 180

ttctccggct ctggctccgg caccgactac accctgacca tctccagcat gcagccccgag 240

gacttcgcca cctactactg ccagcagcgg cggaactacc cctacacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg gaccgtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccaccctcc 360

gacgagcagc tgaagtccgg caccgccagc gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa 480

tccgtcaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg 540

tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagtc cttcaaccgc ggcgagtgc 639

<210> 325
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 325

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
```

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 326
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 326
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaagatg 60

tcctgcaagg cctccggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

ccaggccagg gcctcgaatg gatcggcgcc atctaccccg gcaactccga gacaggctac 180

gcccagaagt tccagggcag agccaccctg accgccgaca cctccacctc caccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcac cagagagaac 300

tgggaccccg gcttcgcctt ctggggccag ggcaccctga tcaccgtgtc ctccgccagc 360

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttccagca agtccacctc tggcggcaca 420

gctgccctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

tctggcgccc tgaccagcgg agtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 540

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc 660

tgcgacaaga cccacacctg tcctccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccttcc 720

gtgtttctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccccgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caactccacc 900

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgccac ctagccggga agagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aaaggcttct accctccga tatcgccgtg 1140

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccacc tgtgctggac 1200

tccgacggct cattcttcct gtactccaag ctgaccgtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tctcctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtccc tgagccccgg caag 1344

<210> 327
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 327

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 328
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 328
cagggccagt ccggccaggg acagttctgc ccttggtcct actacctgat cggcgactgc 60

gacatcggcg gaggctcctc cggcggctcc atctcctctg gcctgctgtc cggcagatcc 120

gacaaccacg gcggtggcag cgacatccag atgacccagt ccccatccag cctgtccgcc 180

tccgtgggcg acagagtgac aatcacctgt tccgccagct cctccgtgta ctacatgtac 240

tggttccagc agaagcccgg caaggccccc aagctgtgga tctactccac ctccaacctg 300

gcctccggcg tgccctccag attctccggc tctggctccg gcaccgacta caccctgacc 360

atctccagca tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gccagcagcg gcggaactac 420

ccctacacct tcggccaggg caccaagctg gaaatcaagc ggaccgtggc cgctcccagc 480

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgccag cgtcgtgtgc 540

ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 600

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 660

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc 720

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg cggcgagtgc 780

<210> 329
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 329

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 330
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 330
cagggccagt ccggccaggg acagttctgc ccttggtcct actacctgat cggcgactgc 60

gacatcggcg gaggctcctc tggcggctct gctgtgggcc tgctggctcc acctggcggc 120

ctgtccggca gatctgacaa ccacggcggc tccgacatcc agatgaccca gtcccctcc 180

agcctgtccg cctccgtggg cgacagagtg acaatcacct gttccgccag ctcctccgtg 240

tactacatgt actggttcca gcagaagccc ggaaaggccc ccaagctgtg gatctactcc 300

acctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc agattctccg gctctggctc cggcaccgac 360

tacaccctga ccatctccag catgcagccc gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag 420

cggcggaact acccctacac cttcggccag ggcaccaagc tggaaatcaa gcggaccgtg 480

gccgctcctt ccgtgttcat cttcccaccc tccgacgagc agctgaagag cggcaccgcc 540

agcgtggtct gcctgctgaa caacttctac ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg 600

gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac 660

agcacctact ccctgtcctc caccctgacc ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag 720

gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac 780

cggggcgagt gc 792

<210> 331
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 331

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 332
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 332
cagggacagt ctggccaggg caacctgtgc accgagcact ctgccgctct ggactgcaga 60

tcctacggcg gaggctcctc cggcggctcc atctcctctg gcctgctgtc cggcagatcc 120

gacaaccatg gcggcggatc cgacatccag atgacccagt ccccctccag cctgtccgcc 180

tccgtgggcg acagagtgac aatcacctgt tccgccagct cctccgtgta ctacatgtac 240

tggttccagc agaagcccgg caaggccccc aagctgtgga tctactccac cagcaacctg 300

gcctccggcg tgccctccag attctccggc tctggctccg gcaccgacta caccctgacc 360

atctccagca tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gccagcagcg gcggaactac 420

ccctacacct tcggacaggg caccaagctg gaaatcaagc ggaccgtggc cgctcccagc 480

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgccag cgtggtctgc 540

ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 600

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 660

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc 720

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 780

<210> 333
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 333

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

```
Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                245                 250                 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 334
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 334

cagggccagt ctggacaggg caacctgtgc accgagcact ctgccgctct ggactgcaga 60

tcctacggcg gaggctcctc tggcggctct gctgtgggcc tgctggctcc acctggcggc 120

ctgtccggca gatctgacaa ccacggcggc tccgacatcc agatgaccca gtcccctcc 180

agcctgtctg cctccgtggg cgacagagtg acaatcacct gttccgccag ctcctccgtg 240

tactacatgt actggttcca gcagaagccc ggcaaggccc ccaagctgtg gatctactcc 300

acctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc agattctccg gctctggctc cggcaccgac 360

tacaccctga ccatctccag catgcagccc gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag 420

cggcggaact acccctacac cttcggacag ggcaccaagc tggaaatcaa gcggaccgtg 480

gccgctccct ccgtgttcat cttcccaccc tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc 540

agcgtggtct gcctgctgaa caacttctac ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg 600

gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac 660

agcacctact ccctgtcctc caccctgacc ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag 720

gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac 780

cggggcgagt gc 792

<210> 335
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 335

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 336
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 336
cagggccagt ctggccaggg ctgcaccgag cacagcttcg ccctggactg tggcggcgga 60

tcctccggcg gctccatctc ctctggcctg ctgtccggca gatccgacaa ccacggcgga 120

ggctccgaca tccagatgac ccagtccccc tccagcctgt ccgcctccgt gggcgacaga 180

gtgacaatca cctgttccgc cagctcctcc gtgtactaca tgtactggtt ccagcagaag 240

cccggcaagg cccccaagct gtggatctac tccacctcca acctggcctc cggcgtgccc 300

tccagattct ccggctctgg ctccggcacc gactacaccc tgaccatctc cagcatgcag 360

cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagcggcgga actaccccta caccttcggc 420

cagggcacca agctggaaat caagcggacc gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 480

ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 540

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 600

caggaatccg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 660

accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 720

ggcctgtcca gccccgtgac caagtccttc aaccggggcg agtgc 765

<210> 337
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 337

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

```
Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65                  70                  75                  80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
                85                  90                  95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 338
<211> 777
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 338
cagggccagt ctggccaggg ctgcaccgag cacagcttcg ccctggactg tggcggcgga 60

tcttctggcg gctctgctgt gggcctgctg gctcctcctg gcggcctgtc cggcagatct 120

gacaaccacg gcggctccga catccagatg acccagtccc cctccagcct gtccgcctcc 180

gtgggcgaca gagtgacaat cacctgttcc gccagctcct ccgtgtacta catgtactgg 240

ttccagcaga agcccggcaa ggcccccaag ctgtggatct actccacctc caacctggcc 300

tccggcgtgc cctccagatt ctccggctct ggctccggca ccgactacac cctgaccatc 360

tccagcatgc agcccgagga cttcgccacc tactactgcc agcagcggcg gaactacccc 420

tacaccttcg gccagggcac caagctggaa atcaagcgga ccgtggccgc tccctccgtg 480

ttcatcttcc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 540

ctgaacaact tctaccccag cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 600

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 660

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 720

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagtcct tcaaccgggg cgagtgc 777

<210> 339
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 339

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 340
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 340

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 341
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 341

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 342

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 343

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 344

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 345
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 345

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 346

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 347
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 347

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

<210> 348
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 348

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

<210> 349
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 349

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

<210> 350
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 350

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

<210> 351
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 351

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

<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 352

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

<210> 353
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 353

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 354
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 354

Gly Ser Ser Gly Thr
1 5

<210> 355
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 355

Gly Ser Ser Gly
1

<210> 356
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 356

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val
1 5

<210> 357
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 357

Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp
1 5

<210> 358
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 358

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys
1 5

<210> 359
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 359

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 360
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 360

Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn
1 5

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 361

His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu
1 5

<210> 362
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 362

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly
1 5

<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 363

Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His
1 5

<210> 364
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 364

Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met
1 5

<210> 365
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 365

Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu
1 5

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 366

Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met
1 5

<210> 367
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 367

Arg Gly Pro Ala
1

<210> 368

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 368

Gly Gly Gln Pro Ser Gly Met Trp Gly Trp
1 5 10

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 369

Phe Pro Arg Pro Leu Gly Ile Thr Gly Leu
1 5 10

<210> 370
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 370

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
1 5 10

<210> 371
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 371

Ser Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly
1 5

<210> 372
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 372

Ser Ala Gly Phe Ser Leu Pro Ala
1 5

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 373

Leu Ala Pro Leu Gly Leu Gln Arg Arg
1 5

<210> 374
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 374

Ser Gly Gly Pro Leu Gly Val Arg
1 5

<210> 375
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 375

Pro Leu Gly Leu
1

<210> 376
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 376

Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser
1 5

<210> 377
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 377

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala
1 5

<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 378

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val
1 5

<210> 379
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 379

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe
1 5

<210> 380
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 380

Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 381

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile
1 5

<210> 382
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 382

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 383
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 383

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala

1 5

<210> 384
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 384

Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr
1 5

<210> 385
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 385

Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp
1 5

<210> 386
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 386

Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly
1 5

<210> 387
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 387

Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro
1 5

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 388

Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly
1 5

<210> 389
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 389

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu
1 5

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 390

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
1 5

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 391

Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala
1 5

<210> 392
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 392

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro
1 5

<210> 393
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 393

Gly Pro Arg Ser Phe Gly Leu
1 5

<210> 394
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 394

Gly Pro Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 395
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 395

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His Ser Gly
1 5 10

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 396

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser
1 5 10

<210> 397
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 397

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 398
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 398

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 399
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 399

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro
1 5

<210> 400
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 400

Val Val Pro Glu Gly Arg Arg Ser
1 5

<210> 401
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 401

Ile Leu Pro Arg Ser Pro Ala Phe
1 5

<210> 402
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 402

Met Val Leu Gly Arg Ser Leu Leu
1 5

<210> 403
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 403

Gln Gly Arg Ala Ile Thr Phe Ile
1 5

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 404

Ser Pro Arg Ser Ile Met Leu Ala
1 5

<210> 405
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 405

Ser Met Leu Arg Ser Met Pro Leu
1 5

<210> 406
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 406

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 407
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 407

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His
20

<210> 408
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 408

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20

<210> 409
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 409

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala Pro Pro
20

<210> 410
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 410

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20

<210> 411
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 411

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Val His
1 5 10 15

Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
20

<210> 412
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 412

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn His

<210> 413
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 413

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 414
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 414

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Asp Asn His
20

<210> 415
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 415

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly
1 5 10 15

Phe Leu Gly Pro
20

<210> 416
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 416

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser
20

<210> 417
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 417

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser
20

<210> 418
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 418

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His
20

<210> 419
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 419

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn
1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala
20

<210> 420
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 420

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His
20

<210> 421
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 421

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn
1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala
20

<210> 422
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 422

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His
20

<210> 423
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 423

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5 10

<210> 424
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 424

Gln Gly Gln Ser Gly Gln
1 5

<210> 425
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 425

Val Thr Leu Lys Val Cys Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr
1 5 10 15

Leu Gly Leu Ala Cys Thr Phe Ser Gly Ile Ser Leu Ser Thr Ser Gly
20 25 30

Met Gly Leu Ser Trp Leu Arg Lys Pro Ser Gly Lys Ala Leu Glu Trp

35 40 45

Leu Ala Ser Ile Trp Asn Asn Asp Asn Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Ser Thr Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Trp Arg Glu Arg Thr Met Val Thr Thr Ser Met Leu Trp Thr Thr Gly
100 105 110

Val Lys Glu Pro Gln Ser Pro Ser
115 120

<210> 426
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 426

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Asn Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Leu
35 40 45

Tyr Lys Glu Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Arg Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 427
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 427

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 428
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 428

Glu 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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ser Thr Tyr Phe Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 429
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 429

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Arg Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 430
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 430

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Glu
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Thr Arg Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 431
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 431

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 432
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 432

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ala Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 433
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 433

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp 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 His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 434
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 434

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Glu Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 435
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 435

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Arg Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Ser Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Pro Ala Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Gln Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Thr Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 436
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 436

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr 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 His Asn Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 437
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 437

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp 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 His Phe Ala Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 438
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 438

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 Tyr
20 25 30

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

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Asn Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Val Pro Thr Ser His Tyr Val Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 439
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 439

Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
1 5

<210> 440
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 440

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 Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Asn Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Thr Asn Thr Leu 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 Val Pro Thr Ser His Tyr Val Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 441
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 441

Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys His Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 442
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 442

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Asn Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Thr Ser His Tyr Val Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Val
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 443
<211> 113
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 443

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 444
<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 444

Met Glu Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Glu Leu Gln Gln Phe Gly Ile Glu Met Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr His Met Asp Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asp Pro Lys Tyr Asp Arg Val Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Leu Ala Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 445
<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 445

Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Ile Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Leu
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 446
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 446

Met Leu Leu Gly Leu Lys Trp Val Phe Phe Val Val Phe Tyr Gln Gly
1 5 10 15

Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Lys Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
85 90 95

```
Gln Ser Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Val Ala Tyr Gly Ser Arg Asn Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 447
<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 447

```
Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Lys Phe
        35                  40                  45

Thr Gly Tyr Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser Leu Gly Ala Ser Phe
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Ile Pro Ser Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Pro Leu Ser Gly Asn Ala Ala Asp Tyr Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Thr
```

130 135

<210> 448
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 448

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser Leu Gly Ala Ser Phe Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Ile Pro Ser Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Lys Pro Leu Ser Gly Asn Ala Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 449
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 449

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ser Gln Thr Thr His Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys Arg
130

<210> 450
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 450

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
100 105 110

Gly Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125

<210> 451
<211> 134
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 451

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr
20 25 30

Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg
130

<210> 452
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 452

Met Thr Met Leu Ser Leu Ala Pro Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

Val Ser Asp Ser Arg Ala Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser
20 25 30

Leu Ser Val Ala Thr Gly Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser
35 40 45

Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu
50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Thr Leu Ser Glu Asp Ile Thr Asp Tyr Tyr Cys Met Gln
100 105 110

Ser Asp Asn Met Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg
130

<210> 453
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 453

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

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Asp Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Thr Asp Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asp Asn Met Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 454
<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 454

```
Met Glu Trp Ser Trp Val Met Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1               5                  10                  15

Val Arg Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
        35                  40                  45

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Asn Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Pro Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
        115                 120                 125

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 455
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 455

```
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1               5                  10                  15

Val Ile Leu Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
            20                  25                  30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
```

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Met Glu Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg
100 105 110

Asn Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg
115 120 125

<210> 456
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 456

Met Ala Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asn
20 25 30

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

Trp Val Ser Ala Ile Lys Glu Gln Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Ala Gln Met His His Glu Ala Glu Val Lys Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 457
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 457

Met Ala Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ser
20 25 30

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

Trp Val Ser Thr Ile Lys Met Asn Asn Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Pro Met Ala Trp Arg Gly Asn Val Val Arg Ala Glu
100 105 110

Asn Leu Arg Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 458
<211> 138
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 458

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
35 40 45

Thr Ile Tyr Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Ile Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Ala Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gln Gly Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 459
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 459

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Ile Ile Asn Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Thr Asn Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys

<210> 460
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 460

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 461
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 461

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Ile Ile Asn Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Thr Asn Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg
130

<210> 462
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 462

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Ile Ile Asn Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Thr Asn Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile
115 120 125

Lys

<210> 463

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 463

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys Arg
100 105

<210> 464
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 464

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Ile Ile Asn Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Thr Asn Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile
115 120 125

Lys Arg
130

<210> 465
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 465

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ala Val Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 466
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 466

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Ala Ser
20 25 30

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

Ala Phe Ile Ala Tyr Asp Gly Asn Gln Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Met Gln Arg Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 467
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 467

Gln Val Gln Leu Ala 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 Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu His Gly Asp Tyr Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 468
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 468

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Val Ser Ser Ser Trp Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 469
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 469

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile His His Asp Gly Asn Gly Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 470
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 470

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Asp Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 471
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 471

Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
35 40 45

Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Ser
85 90 95

Gly Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 472
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 472

Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser
65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser
85 90 95

Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
100 105 110

<210> 473
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 473

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly
85 90 95

Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 474
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 474

Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Asn
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Asn Thr Pro
85 90 95

Leu Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 475
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 475

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly
85 90 95

Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 476
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 476

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Met Tyr
35 40 45

Gly Arg Asn Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Asp Ser Leu Thr Gly
85 90 95

Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 477
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 477

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ala Val Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Asp Pro Ala
    130                 135                 140

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

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
                165                 170                 175

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

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

Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala
    210                 215                 220

Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly Ala
                245
```

<210> 478
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 478

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Ala Ser
            20                  25                  30

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

Ala Phe Ile Ala Tyr Asp Gly Asn Gln Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
```

50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Met Gln Arg Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val
130 135 140

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

Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Asp Ile
195 200 205

Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp
210 215 220

Asp Asp Asn Leu Ser Gly Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 479
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 479

Gln Val Gln Leu Ala 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 Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu His Gly Asp Tyr Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser
130 135 140

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

Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser

195 200 205

Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp
210 215 220

Asp Asn Leu Ser Gly Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
225 230 235 240

Leu Gly

<210> 480
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 480

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Val Ser Ser Ser Trp Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
    130                 135                 140

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

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

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
        195                 200                 205

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

Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu
225                 230                 235                 240

Ile Lys Arg
```

<210> 481
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 481

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

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

```
Ala Asn Ile His His Asp Gly Asn Gly Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val
    130                 135                 140

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

Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
                165                 170                 175

Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg
            180                 185                 190

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly
        195                 200                 205

Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
225                 230                 235                 240

Gly
```

<210> 482
<211> 243

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 482

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Asp Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val
    130                 135                 140

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

Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
                165                 170                 175

Pro Val Leu Val Met Tyr Gly Arg Asn Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro
            180                 185                 190
```

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

Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp
210 215 220

Asp Asp Ser Leu Thr Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 483
<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 483

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
35 40 45

Thr Ile Tyr Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Ile Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Ala Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gln Gly Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 484
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 484

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Ile Ile Asn Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Thr Asn Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg
130

<210> 485

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 485

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala His Glu
20 25 30

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

Ser His Ile Pro Pro Val Gly Gln Asp Pro Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Leu Leu Pro Lys Arg Gly Pro Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 486
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 486

Asn Gly Asp Tyr Gly Ile Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 487
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 487

Met Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
1 5 10 15

Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Gly Asn Lys
20 25 30

Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Gly Asp Ser Pro Cys
85 90 95

Arg Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
145 150 155 160

Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp

180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
195 200 205

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg His Ser Ile Tyr Arg Cys Phe Phe Ala Val Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 488
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 488

Thr Ser Gly Met Gly Leu
1 5

<210> 489
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 489

Ala Ser Ile Trp Asn Asn Asp Asn Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 490
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 490

Ala Trp Arg Glu Arg Thr Met Val Thr Thr Ser Met Leu Trp Thr
1 5 10 15

<210> 491
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 491

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 492
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 492

Lys Glu Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 493

Gln His His Tyr Gly Ile Pro Trp Thr
1 5

<210> 494
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 494

Gly Ile Ser Thr Tyr Phe Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 495
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 495

Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 496
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 496

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 497
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 497

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 498
<400> 498

000

<210> 499
<400> 499
000

<210> 500
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 500

Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 501
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X係F或P

<400> 501

Val Ile Ser Xaa Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ser Gln Asn Phe Met
1 5 10 15

Gly

<210> 502
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 502

Gly Leu Ser Gly Asn Phe Val Val Asp Phe
1 5 10

<210> 503
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 503

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asp Tyr Pro Asn Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 504
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 504

Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X係G或D

<400> 505

Gln His Ser Asn Glu Xaa Pro Pro Thr
1 5

<210> 506
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 506

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 507
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 507

Tyr Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Thr Arg Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 508

Arg Ala Ser Glu Asn Leu Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 509

Asp Ala Thr Asp Leu Ala Asp

1 5

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 510

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 511
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X 係 I 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X 係 N 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> X 係 N 或 T

<400> 511

Glu Ile Asn Pro Xaa Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Xaa Glu Xaa Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 512
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 512

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 513
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 513

Arg Ala Ser Asp Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 514
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 514

Tyr Ala Ser Ile Gln Glu Ser
1 5

<210> 515
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 515

Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Arg Gly Ala Met Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 516
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 516

Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Arg Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 517
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 517

Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 518
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 518

Arg Ala Arg Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 519
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X係N或R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X係A或H

<400> 519

Ser Thr Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 520
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係Q或R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X係A或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X係L或Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係Y或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

<223> X係D或Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X係G或D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(9)
<223> X係Y或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X係F或缺無

<400> 520

Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp His
1 5 10

<210> 521
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係S或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X係S或L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X係P或N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> X係K或T

<400> 521

Xaa Ile Xaa Asn Gly Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Xaa Asp Xaa Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 522
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 522

Gly Leu Ser Gly Asn Phe Val Met Asp Phe
1 5 10

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X係S或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係V或D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X係P或I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X係S或T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X係F或L

<400> 523

Thr Thr Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Xaa Asn
1 5 10

<210> 524
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 524

Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 525
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 525

Val Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 526
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 526

Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr
1 5

<210> 527
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 527

Gln Gln Ser Asn Glu Gly Pro Pro Thr
1 5

<210> 528
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 528

Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 529
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 529

Gly Thr Arg Ala Tyr His Phe
1 5

<210> 530
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 530

Gly Ile Ser Thr Tyr Phe Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

<210> 531
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 531

Val Ile Ser Phe Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Met
1 5 10 15

Gly

<210> 532
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 532

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 533
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 533

Gln His Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 534
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 534

Val Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 535
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 535

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 536
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 536

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 537
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 537

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

<210> 538
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 538

Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 539
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 539

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Met
1 5

<210> 540
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 540

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 541
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 541

Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala His
1 5 10

<210> 542
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 542

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 543
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 543

Glu Ile Asn Pro Ile Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 544
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 544

Gln Gly Ala Leu Tyr Asp Gly Tyr Tyr Arg Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 545
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 545

Gln His Thr Trp Glu Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 546
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 546

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 547
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 547

Arg Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Gly Glu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 548
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 548

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 550

Gln Gln Ala Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 551
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 551

Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 552
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 552

Gln His Thr Trp Glu Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 553
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 553

Ser Ile Ser Asn Gly Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

<210> 554
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X係Y或A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X係H或N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係R或T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X係S或L

<400> 554

His Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Tyr Thr
1 5

<210> 555
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 555

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 556
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 556

Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 557
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 557

Gln His Phe Ala Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 558
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 558

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 559
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 559

Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Lys Met Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 560

Pro Thr Ser His Tyr Val Val Asp Val
1 5

<210> 561
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 561

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 562
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 562

Ala Arg Glu Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 563

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 563

Pro Thr Ser His Tyr Val Val Asp Val
1 5

<210> 564
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 564

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 565
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 565

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Asp Ala Ser
1 5 10

<210> 566
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 566

Pro Thr Ser His Tyr Val Val Asp Val
1 5

<210> 567
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 567

Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 568
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成
<400> 568

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 569
<400> 569
000

<210> 570
<400> 570
000

<210> 571
<400> 571
000

<210> 572
<400> 572
000

<210> 573
<400> 573
000

<210> 574
<400> 574
000

<210> 575
<400> 575

000

<210> 576
<400> 576
000

<210> 577
<400> 577
000

<210> 578
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 578

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
1 5

<210> 579
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 579

Thr Tyr Thr Met His
1 5

<210> 580
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 580

Asp Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 581
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 581

Asp Ala Val Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 582
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 582

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 583
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 583

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 584
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 584

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 585
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 585

Ala Ser Gly Met His
1 5

<210> 586
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 586

Phe Ile Ala Tyr Asp Gly Asn Gln Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 587
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 587

Glu Met Gln Arg Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 588
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 588

Gly Leu Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 589
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 589

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 590
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 590

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Pro Ile
1 5 10

<210> 591
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 591

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 592
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 592

Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 593
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 593

Asp Leu His Gly Asp Tyr Ala Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 594
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 594

Ile Ser Arg Asp Ser Gly Gly Asn Pro His
1 5 10

<210> 595
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 595

Gly Tyr Tyr Gly Ser Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 596
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 596

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 597
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 597

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 598
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 598

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 599
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 599

Val Ser Ser Ser Trp Ser His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 600
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 600

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 601
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 601

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 602
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 602

Gln Glu Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 603
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 603

Asn Tyr Ala Ile Asn
1 5

<210> 604
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 604

Asn Ile His His Asp Gly Asn Gly Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 605

Asp Gly Tyr Gly Gly Tyr Leu Asp Leu
1 5

<210> 606
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 606

Asp Phe Val Phe Ser
1 5

<210> 607

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 607

Trp Ile Ser Ala His Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 608
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 608

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val
1 5 10

<210> 609
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 609

Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 610
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 610

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 611
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 611

Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Asp Tyr Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 612
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 612

Asp Thr Phe Thr Asn Leu Leu Gly Asp Tyr Ser Tyr Asp Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 613
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 613

Gly Arg Asn Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 614

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 614

Ala Gly Trp Asp Asp Ser Leu Thr Gly Pro Val
1 5 10

<210> 615
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 615

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 616
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 616

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 617
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 617

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp
1 5

<210> 618
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 618

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu
1 5 10

<210> 619
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 619

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 620
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 620

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 621
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 621

Ile Glu Gly Arg
1

<210> 622
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 622

Ile Asp Gly Arg
1

<210> 623
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 623

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg
1 5

<210> 624
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 624

Pro Leu Gly Leu Trp Ala
1 5

<210> 625
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 625

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 626
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 626

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala
1 5

<210> 627
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 627

Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 628

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile
1 5

<210> 629
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 629

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 630

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val
1 5

<210> 631
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 631

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg
1 5

<210> 632
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 632

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr
1 5

<210> 633
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 633

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser
1 5

<210> 634
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 634

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile
1 5

<210> 635
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 635

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln
1 5

<210> 636
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 636

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser
1 5

<210> 637
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 637

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val
1 5

<210> 638
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 638

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu
1 5

<210> 639
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 639

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr
1 5

<210> 640
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 640

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu
1 5

<210> 641
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 641

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly
1 5

<210> 642
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 642

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln
1 5

<210> 643
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 643

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
20 25 30

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
35 40 45

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
65 70 75 80

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

100 105 110

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr
130 135 140

Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Thr
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Trp
245 250 255

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

Ser

<210> 644
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 644

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala
20 25 30

Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro
50 55 60

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp
85 90 95

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu
100 105 110

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys
115 120 125

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
165 170 175

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
195 200 205

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
260

<210> 645
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 645

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 646
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 646

Gln Gly Gln Ser Gly
1 5

<210> 647
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 647

Gln Gly Gln Ser
1

<210> 648
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 648

Gln Gly Gln
1

<210> 649
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 649

Gln Gly
1

<210> 650
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 650

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 651
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 651
cagttctgcc cttggtccta ctacctgatc ggcgactgcg acatcggcgg aggctcctcc 60

ggcggctcca tctcctctgg cctgctgtcc ggcagatccg acaaccacgg cggtggcagc 120

gacatccaga tgacccagtc cccatccagc ctgtccgcct ccgtgggcga cagagtgaca 180

atcacctgtt ccgccagctc ctccgtgtac tacatgtact ggttccagca gaagcccggc 240

aaggccccca agctgtggat ctactccacc tccaacctgg cctccggcgt gccctccaga 300

ttctccggct ctggctccgg caccgactac accctgacca tctccagcat gcagcccgag 360

gacttcgcca cctactactg ccagcagcgg cggaactacc cctacacctt cggccagggc 420

accaagctgg aaatcaagcg gaccgtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccaccctcc 480

gacgagcagc tgaagtccgg caccgccagc gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 540

cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa 600

tccgtcaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg 660

tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 720

tccagccccg tgaccaagtc cttcaaccgc ggcgagtgc 759

<210> 652
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 652

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

```
Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
                245                 250                 255

Cys
```

<210> 653
<211> 771

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 653
cagttctgcc cttggtccta ctacctgatc ggcgactgcg acatcggcgg aggctcctct 60

ggcggctctg ctgtgggcct gctggctcca cctggcggcc tgtccggcag atctgacaac 120

cacggcggct ccgacatcca gatgacccag tccccctcca gcctgtccgc ctccgtgggc 180

gacagagtga caatcacctg ttccgccagc tcctccgtgt actacatgta ctggttccag 240

cagaagcccg gaaaggcccc caagctgtgg atctactcca cctccaacct ggcctccggc 300

gtgccctcca gattctccgg ctctggctcc ggcaccgact acaccctgac catctccagc 360

atgcagcccg aggacttcgc cacctactac tgccagcagc ggcggaacta cccctacacc 420

ttcggccagg gcaccaagct ggaaatcaag cggaccgtgg ccgctccttc cgtgttcatc 480

ttcccaccct ccgacgagca gctgaagagc ggcaccgcca gcgtggtctg cctgctgaac 540

aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag tggaaggtgg acaacgccct gcagtccggc 600

aactcccagg aatccgtcac cgagcaggac tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc 660

accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc 720

caccagggcc tgtccagccc cgtgaccaag tccttcaacc ggggcgagtg c 771

<210> 654
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 654

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 655
<211> 759

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 655
aacctgtgca ccgagcactc tgccgctctg gactgcagat cctacggcgg aggctcctcc 60

ggcggctcca tctcctctgg cctgctgtcc ggcagatccg acaaccatgg cggcggatcc 120

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga cagagtgaca 180

atcacctgtt ccgccagctc ctccgtgtac tacatgtact ggttccagca gaagccccggc 240

aaggcccca agctgtggat ctactccacc agcaacctgg cctccggcgt gccctccaga 300

ttctccggct ctggctccgg caccgactac accctgacca tctccagcat gcagccccgag 360

gacttcgcca cctactactg ccagcagcgg cggaactacc cctacacctt cggacagggc 420

accaagctgg aaatcaagcg gaccgtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccaccctcc 480

gacgagcagc tgaagtccgg caccgccagc gtggtctgcc tgctgaacaa cttctacccc 540

cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa 600

tccgtcaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg 660

tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 720

tccagccccg tgaccaagtc cttcaaccgg ggcgagtgc 759

<210> 656
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 656

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 657
<211> 771
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 657
aacctgtgca ccgagcactc tgccgctctg gactgcagat cctacggcgg aggctcctct 60

ggcggctctg ctgtgggcct gctggctcca cctggcggcc tgtccggcag atctgacaac 120

cacggcggct ccgacatcca gatgacccag tccccctcca gcctgtctgc ctccgtgggc 180

gacagagtga caatcacctg ttccgccagc tcctccgtgt actacatgta ctggttccag 240

cagaagcccg gcaaggcccc caagctgtgg atctactcca cctccaacct ggcctccggc 300

gtgccctcca gattctccgg ctctggctcc ggcaccgact acaccctgac catctccagc 360

atgcagcccg aggacttcgc cacctactac tgccagcagc ggcggaacta cccctacacc 420

ttcggacagg gcaccaagct ggaaatcaag cggaccgtgg ccgctccctc cgtgttcatc 480

ttcccaccct ccgacgagca gctgaagtcc ggcaccgcca gcgtggtctg cctgctgaac 540

aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag tggaaggtgg acaacgccct gcagtccggc 600

aactcccagg aatccgtcac cgagcaggac tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc 660

accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc 720

caccagggcc tgtccagccc cgtgaccaag tccttcaacc ggggcgagtg c 771

<210> 658
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 658

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
20 25 30

```
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
        35                  40                  45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
    50                  55                  60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65                  70                  75                  80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
                85                  90                  95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
            100                 105                 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
        115                 120                 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
    130                 135                 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145                 150                 155                 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
            180                 185                 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
    210                 215                 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225                 230                 235                 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245
```

<210> 659
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 659
tgcaccgagc acagcttcgc cctggactgt ggcggcggat cctccggcgg ctccatctcc 60

tctggcctgc tgtccggcag atccgacaac cacggcggag gctccgacat ccagatgacc 120

cagtcccctt ccagcctgtc cgcctccgtg ggcgacagag tgacaatcac ctgttccgcc 180

agctcctccg tgtactacat gtactggttc cagcagaagc ccggcaaggc ccccaagctg 240

tggatctact ccacctccaa cctggcctcc ggcgtgccct ccagattctc cggctctggc 300

tccggcaccg actacaccct gaccatctcc agcatgcagc ccgaggactt cgccacctac 360

tactgccagc agcggcggaa ctaccctac accttcggcc agggcaccaa gctggaaatc 420

aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc atcttcccac cctccgacga gcagctgaag 480

tccggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg 540

cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc ggcaactccc aggaatccgt gaccgagcag 600

gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac 660

gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc 720

aagtccttca accggggcga gtgc 744

<210> 660
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 660

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 661
<211> 756
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 661
tgcaccgagc acagcttcgc cctggactgt ggcggcggat cttctggcgg ctctgctgtg 60

ggcctgctgg ctcctcctgg cggcctgtcc ggcagatctg acaaccacgg cggctccgac 120

atccagatga cccagtcccc ctccagcctg tccgcctccg tgggcgacag agtgacaatc 180

acctgttccg ccagctcctc cgtgtactac atgtactggt tccagcagaa gcccggcaag 240

gcccccaagc tgtggatcta ctccacctcc aacctggcct ccggcgtgcc ctccagattc 300

tccggctctg gctccggcac cgactacacc ctgaccatct ccagcatgca gcccgaggac 360

ttcgccacct actactgcca gcagcggcgg aactaccct acaccttcgg ccagggcacc 420

aagctggaaa tcaagcggac cgtggccgct ccctccgtgt tcatcttccc accctccgac 480

gagcagctga agtccggcac cgccagcgtg gtgtgcctgc tgaacaactt ctaccccgc 540

gaggccaagg tgcagtggaa ggtggacaac gccctgcagt ccggcaactc ccaggaatcc 600

gtgaccgagc aggactccaa ggacagcacc tactccctgt cctccaccct gaccctgtcc 660

aaggccgact acgagaagca caaggtgtac gcctgcgaag tgacccacca gggcctgtcc 720

agccccgtga ccaagtcctt caaccggggc gagtgc 756

<210> 662
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 662
cagggccagt ccggccaggg a 21

<210> 663
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 663
cagggacagt ctggccaggg c 21

<210> 664
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 664
cagggccagt ctggacaggg c 21

<210> 665
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 665
cagggccagt ctggccaggg c 21

<210> 666
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 666

Gly Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 667
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 667

Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 668
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 668

Ser Gly Gln Gly
1

<210> 669
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 669

Gly Gln Gly
1

<210> 670
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 670

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 671
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 671

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1               5                  10                  15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
        35                  40                  45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
    50                  55                  60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65                  70                  75                  80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
                165                 170                 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
            180                 185                 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
```

195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 672
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 672

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 673
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 673

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

```
Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240
```

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 674
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 674
cagggacagt caggccaggg c 21

<210> 675
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 675
aatctctgca cggagcatag cgccgcactt gactgtcgat cttacggcgg cggttcctct 60

ggaggctcta tatcatccgg actcctctca ggcagaagcg ctaatcctgg cggcggatct 120

gatatacaaa tgactcagtc accaagctcc ctgagtgcgt cagttggtga tagggtgacg 180

atcacttgta gtgcgagctc atctgtttat tatatgtact ggtttcaaca gaaacccgga 240

aaagcaccta agttgtggat ctacagtacc tccaatctgg cttccggcgt ccccagccgg 300

ttttccggct ctggaagcgg aacggattac acgctcacca tatcctctat gcaacctgaa 360

gatttcgcaa cttactactg tcagcaacgc aggaattatc catatacatt tggtcaaggg 420

actaagctcg aaatcaagcg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 480

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 540

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 600

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 660

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 720

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 759

<210> 676
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 676
cagggacagt caggccaggg caatctctgc acggagcata gcgccgcact tgactgtcga 60

tcttacggcg gcggttcctc tggaggctct atatcatccg gactcctctc aggcagaagc 120

gctaatcctg gcggcggatc tgatatacaa atgactcagt caccaagctc cctgagtgcg 180

tcagttggtg atagggtgac gatcacttgt agtgcgagct catctgttta ttatatgtac 240

tggtttcaac agaaacccgg aaaagcacct aagttgtgga tctacagtac ctccaatctg 300

gcttccggcg tccccagccg gttttccggc tctggaagcg gaacggatta cacgctcacc 360

atatcctcta tgcaacctga agatttcgca acttactact gtcagcaacg caggaattat 420

ccatatacat ttggtcaagg gactaagctc gaaatcaagc gtacggtggc tgcaccatct 480

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 677
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 677
caagggcagt ccggtcaagg g 21

<210> 678
<211> 771
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 678
aacttgtgta cagagcattc tgccgccctt gactgcaggt cttacggcgg agggagtagt 60

ggcgggagcg cggtgggact tctggcacca cctggtgggt tgtcaggcag gagcgacaat 120

ccaggggggt cagacatcca gatgacacaa agtccgagta gtctctcagc tagtgtgggc 180

gatagagtca caattacatg tagtgcgtcc agtagcgtgt actacatgta ctggtttcag 240

cagaagccgg gcaaagcacc gaaactgtgg atttacagta ccagcaacct cgccagcggt 300

gttccctctc gattttcagg gagtgggagt gggaccgact acacgctcac catctcaagt 360

atgcagccag aagatttcgc tacctactat tgccagcagc ggcggaatta tccctacacg 420

ttcggtcaag gcacaaaact ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 480

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 540

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 600

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 660

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 720

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 771

<210> 679
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 679
caagggcagt ccggtcaagg gaacttgtgt acagagcatt ctgccgccct tgactgcagg 60

tcttacggcg gagggagtag tggcgggagc gcggtgggac ttctggcacc acctggtggg 120

ttgtcaggca ggagcgacaa tccaggggggg tcagacatcc agatgacaca aagtccgagt 180

agtctctcag ctagtgtggg cgatagagtc acaattacat gtagtgcgtc cagtagcgtg 240

tactacatgt actggtttca gcagaagccg ggcaaagcac cgaaactgtg gatttacagt 300

accagcaacc tcgccagcgg tgttccctct cgattttcag ggagtgggag tgggaccgac 360

tacacgctca ccatctcaag tatgcagcca gaagatttcg ctacctacta ttgccagcag 420

cggcggaatt atccctacac gttcggtcaa ggcacaaaac tggaaatcaa acgtacggtg 480

gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc 540

tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg 600

gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac 660

agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 720

gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 780

aggggagagt gt 792

<210> 680
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 680

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10 15

<210> 681
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 681

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

Arg Gly

<210> 682
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 682

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 683
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 683

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5 10

<210> 684
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 684

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 685
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 685

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5 10

<210> 686
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 686

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5 10

<210> 687
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 687

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5 10

<210> 688
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 688

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5 10

<210> 689
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 689

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10

<210> 690
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 690

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5 10

<210> 691
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 691

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asp His

<210> 692
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 692

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Ile His

<210> 693
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 693

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Gln His

<210> 694
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 694

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Thr His

<210> 695
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 695

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Tyr His

<210> 696
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 696

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 697
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 697

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 698
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 698

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 699
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 699

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Glu Asn Trp Asp Pro Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
```

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 700
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 700
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaagatg 60

tcctgcaagg cctccggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

ccaggccagg gcctcgaatg gatcggcgcc atctaccccg gcaactccga gacaggctac 180

gcccagaagt tccagggcag agccaccctg accgccgaca cctccacctc caccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcac cagagagaac 300

tgggaccccg gcttcgcctt ctggggccag ggcaccctga tcaccgtgtc ctccgccagc 360

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttccagca agtccacctc tggcggcaca 420

gctgccctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

tctggcgccc tgaccagcgg agtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 540

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc 660

tgcgacaaga cccacacctg tcctccctgc cctgccccctg aactgctggg cggaccttcc 720

gtgtttctgt tcccccccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccccgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caactccacc 900

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgccac ctagccggga agagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aaaggcttct accctccga tatcgccgtg 1140

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccacc tgtgctggac 1200

tccgacggct cattcttcct gtactccaag ctgaccgtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tctcctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtccc tgagccccgg c 1341

<210> 701
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 701

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn

165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 702
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 702

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 703
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 703

```
Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
    50                  55                  60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220
```

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 704
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 704

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 705
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 705

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly
20 25 30

```
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
        35                  40                  45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
    50                  55                  60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65                  70                  75                  80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
                85                  90                  95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
            100                 105                 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
        115                 120                 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
    130                 135                 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145                 150                 155                 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
            180                 185                 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
    210                 215                 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225                 230                 235                 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245
```

<210> 706
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 706

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 707
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 707

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr

100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 708
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 708

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

```
Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile
        35                  40                  45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
    50                  55                  60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65                  70                  75                  80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
                85                  90                  95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
```

245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 709
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 709

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
130 135 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145 150 155 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
180 185 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
210 215 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225 230 235 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245

<210> 710
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 710

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

```
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
                85                  90                  95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
        115                 120                 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 711
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 711

```
Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1               5                  10                  15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65                  70                  75                  80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
                85                  90                  95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
    130                 135                 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220
```

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 712
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 712

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 713
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 713

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 714
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 714

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 715
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 715

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

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

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 716
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 716

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr

65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 717
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 717
caaggccagt ctggccaggg t 21

<210> 718
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 718
aatttgtgca cggagcatag tgcagctctg gattgccgga gttatggagg tggctcgagc 60

ggaggcagcg gaggttcagg cgggagcggt ggggggtcag gaggtggctc tggaggctca 120

gacatccaga tgacccagtc cccctcttcc ctctctgcca gcgtgggtga tcgagtgaca 180

attacatgtt ccgcctcttc tagcgtatac tatatgtact ggtttcagca gaaacctgga 240

aaagccccca aactgtggat ctattctact agcaacctgg cctccggagt cccatcccgg 300

ttctctggca gcggttctgg aaccgactac actctgacca tctcttctat gcaaccagag 360

gactttgcta cttactactg tcaacagaga aggaactatc cttatacttt cggtcaggga 420

actaagctgg aaatcaagcg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 480

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 540

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 600

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 660

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 720

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 759

<210> 719
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 719
caaggccagt ctggccaggg taatttgtgc acggagcata gtgcagctct ggattgccgg 60

agttatggag gtggctcgag cggaggcagc ggaggttcag gcgggagcgg tgggggtca 120

ggaggtggct ctggaggctc agacatccag atgacccagt ccccctcttc cctctctgcc 180

agcgtgggtg atcgagtgac aattacatgt tccgcctctt ctagcgtata ctatatgtac 240

tggtttcagc agaaacctgg aaaagccccc aaactgtgga tctattctac tagcaacctg 300

gcctccggag tcccatcccg gttctctggc agcggttctg gaaccgacta cactctgacc 360

atctcttcta tgcaaccaga ggactttgct acttactact gtcaacagag aaggaactat 420

ccttatactt tcggtcaggg aactaagctg gaaatcaagc gtacggtggc tgcaccatct 480

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 720
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 720

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

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

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
130 135 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145 150 155 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
180 185 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
210 215 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225 230 235 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245

<210> 721
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 721

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 722
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 722

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

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

145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 723
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 723

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 724
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 724

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1               5                  10                  15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
        35                  40                  45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
    50                  55                  60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65                  70                  75                  80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
                165                 170                 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
            180                 185                 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
        195                 200                 205
```

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 725
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 725

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 726
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 726

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

```
Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
        35                  40                  45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
    50                  55                  60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65                  70                  75                  80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
                165                 170                 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
            180                 185                 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
        195                 200                 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
    210                 215                 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225                 230                 235                 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
                245                 250                 255
```

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 727
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 727

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 728
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 728

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val

65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 729
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 729

```
Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
    50                  55                  60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
```

195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 730
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 730

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 731
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 731

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 732
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 732

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

```
Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                245                 250                 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 733
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 733

```
Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly
            20                  25                  30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
        35                  40                  45
```

```
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
    50                  55                  60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65                  70                  75                  80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
                85                  90                  95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
            100                 105                 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
        115                 120                 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
    130                 135                 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145                 150                 155                 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
            180                 185                 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
    210                 215                 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225                 230                 235                 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245
```

<210> 734
<211> 255
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 734

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1               5                  10                  15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
            20                  25                  30

Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
    50                  55                  60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
                85                  90                  95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
        115                 120                 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190
```

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 735
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 735

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr

115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
130 135 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145 150 155 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
180 185 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
210 215 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225 230 235 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245

<210> 736
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 736

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 737

<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 737

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
130 135 140

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
145 150 155 160

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
180 185 190

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
210 215 220

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
225 230 235 240

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245

<210> 738
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 738

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 739
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 739

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

```
Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65                  70                  75                  80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
                85                  90                  95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
    130                 135                 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 740
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 740

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

```
Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 741
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 741

```
Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65                  70                  75                  80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
```

85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 742
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 742

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

```
Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
            20                  25                  30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile
        35                  40                  45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
    50                  55                  60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65                  70                  75                  80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
                85                  90                  95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
```

225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 743
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 743

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

```
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 744
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 744

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1               5                   10                  15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile
        35                  40                  45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
    50                  55                  60
```

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 745
<211> 253

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 745

```
Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
    50                  55                  60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
                85                  90                  95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
                165                 170                 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190
```

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 746
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 746

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 747
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 747

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly

```
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
    50                  55                  60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240
```

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 748
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 748

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val

145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 749
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 749

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 750
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 750

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1               5                  10                  15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
        35                  40                  45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
    50                  55                  60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65                  70                  75                  80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
                165                 170                 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
            180                 185                 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
        195                 200                 205
```

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 751
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 751

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

```
Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
                245                 250                 255

Cys
```

<210> 752
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 752

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1               5                   10                  15
```

```
Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240
```

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 753
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 753

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 754
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 754

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr

65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 755
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 755

```
Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
    50                  55                  60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
```

195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 756
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 756

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

```
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                245                 250                 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 757
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 757

```
Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1               5                   10                  15
```

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 758
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 758

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 759
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 759

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

```
Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
                245                 250                 255

Cys
```

<210> 760
<211> 264
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 760

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1               5                  10                  15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190
```

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 761
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 761

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

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

100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 762
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 762

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 763
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 763

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 764
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 764

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

```
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                245                 250                 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 765
<211> 253

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 765

```
Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
    50                  55                  60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
                85                  90                  95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
                165                 170                 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190
```

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 766
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 766

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 767
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 767

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly

20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 768
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 768

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val

145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 769
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 769

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 770
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 770

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 771
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 771

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 772
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 772

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

```
Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225                 230                 235                 240
```

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 773
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 773

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 774
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 774

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr

65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 775
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 775

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu

195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 776
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 776

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 777
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 777

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

```
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
    50                  55                  60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
                85                  90                  95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
                165                 170                 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225                 230                 235                 240
```

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 778
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 778

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 779
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 779

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

```
Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
                245                 250                 255

Cys
```

<210> 780
<211> 264
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 780

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1               5                  10                  15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145                 150                 155                 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                165                 170                 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            180                 185                 190
```

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 781
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 781

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

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

100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 782
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 782

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 783
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 783

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 784
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 784

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 785
<211> 253

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 785

```
Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
    50                  55                  60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
                85                  90                  95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
                165                 170                 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190
```

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 786
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 786

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 787
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 787

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly

```
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
    50                  55                  60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240
```

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 788
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 788

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val

145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 789
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 789

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5

<210> 790
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 790

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5

<210> 791
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 791

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5

<210> 792
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 792

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5

<210> 793
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 793

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5

<210> 794
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 794

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5

<210> 795
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 795

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5

<210> 796
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 796

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5

<210> 797
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 797

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 798
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 798

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 799
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 799

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5

<210> 800
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 800

Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg
1 5

<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 801

Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr
1 5

<210> 802
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 802

Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg
1 5

<210> 803
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 803

Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp
1 5

<210> 804
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 804

Ile Ser Ser Gly Leu
1 5

<210> 805
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 805

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
1 5

<210> 806
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 806

Ile Ser Ser Gly Leu Leu
1 5

<210> 807
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 807

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ala Pro Pro

<210> 808
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 808

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu
1 5 10 15

Gly Phe Leu Gly Pro
20

<210> 809
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 809

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 810
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 810

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 811
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 811

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 812
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 812

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 813
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 813

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly

85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 814
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 814

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 815
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 815

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 816
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 816

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 817
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 817

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 818
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 818

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys
145

<210> 819
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 819

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys
145

<210> 820
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 820

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro

20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 821
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 821

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 822
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 822

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 823
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 823

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 824
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 824

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 825
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 825

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 826
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 826

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 827
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 827

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 828
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 828

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 829
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 829

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 830
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 830

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys
145

<210> 831
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 831

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys
145

<210> 832
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 832

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 833
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 833

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 834
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 834

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys
145

<210> 835
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 835

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

130 135 140

Lys
145

<210> 836
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 836

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 837
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 837

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

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

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 838
<211> 153
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 838

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 839
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 839

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

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

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 840
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 840

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys
145

<210> 841
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 841

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

```
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
    50                  55                  60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
                85                  90                  95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
    130                 135                 140

Ile Lys
145
```

<210> 842
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 842

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1               5                   10                  15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
        35                  40                  45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
    50                  55                  60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
```

65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 843
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 843

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 844
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 844

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 845
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 845

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 846
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 846

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

145 150

<210> 847
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 847

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 848
<211> 157

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 848

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1               5                  10                  15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145                 150                 155
```

<210> 849
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 849

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 850
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 850

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 851
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 851

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 852
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 852

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

```
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145                 150                 155
```

<210> 853
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 853

```
Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly
            20                  25                  30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
        35                  40                  45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
    50                  55                  60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
```

65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 854
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 854

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys
145

<210> 855
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 855

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 856
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 856

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Ile Lys
145

<210> 857
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 857

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
35 40 45

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
50 55 60

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
65 70 75 80

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
100 105 110

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
115 120 125

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130 135 140

<210> 858
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 858

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1               5                  10                  15

Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
            20                  25                  30

Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
    50                  55                  60

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala
                85                  90                  95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
        115                 120                 125

Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Leu Glu Ile Lys
145
```

<210> 859
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 859

```
Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1               5                  10                  15
```

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys
145

<210> 860
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 860

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile

35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 861
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 861

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys
145

<210> 862
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 862

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 863
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 863

Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala
50 55 60

Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
130 135 140

Lys
145

<210> 864
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 864

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp
65 70 75 80

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe

115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 865
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 865

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 866
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 866

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 867
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 867

```
Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
    50                  55                  60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145                 150
```

<210> 868
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 868

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 869
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 869

```
Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
    50                  55                  60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
                85                  90                  95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
    130                 135                 140

Ile Lys
145
```

<210> 870
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 870

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1               5                  10                  15
```

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 871
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 871

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 872
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 872

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 873
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 873

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 874
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 874

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 875
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 875

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 876
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 876

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 877
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 877

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 878
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 878

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1               5                  10                  15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
        35                  40                  45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
    50                  55                  60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65                  70                  75                  80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145                 150
```

<210> 879
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 879

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 880
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 880

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1               5                  10                  15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                85                  90                  95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
            100                 105                 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
        115                 120                 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145                 150                 155
```

<210> 881
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 881

```
Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1               5                  10                  15
```

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 882
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 882

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp

35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 883
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 883

Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 884
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 884

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Phe Cys Pro Trp Ser Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Ile Gly Asp Cys Asp Ile Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 885
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 885

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 886
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 886

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp

115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 887
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 887

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 888
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 888

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 889
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 889

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 890
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 890

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 891
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 891

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 892
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 892

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 893
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 893

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 894
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 894

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 895
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 895

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 896
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 896

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 897
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 897

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 898
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 898

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 899
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 899

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 900
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 900

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 901
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 901

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 902
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 902

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 903
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 903

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 904
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 904

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 905
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 905

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
50 55 60

Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 906
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 906

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr
65 70 75 80

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser
85 90 95

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 907
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 907

Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 908
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 908

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asn Leu Cys Thr Glu His Ser Phe Ala
1 5 10 15

Leu Asp Cys Arg Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met

115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asn Tyr
130 135 140

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 909
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 909

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Tyr
1 5 10

<210> 910
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 910

Asp Thr Thr Glu Lys His Ser
1 5

<210> 911
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 911

Leu Leu Ser Ser Gly Asp Gly Arg Ala Val
1 5 10

<210> 912
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 912

Asn Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 913
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 913

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Gly Glu Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 914
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 914

Asp Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Val Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 915
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 915

Gly Gly Asn Lys Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 916
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 916

Tyr Asp Arg Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 917
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 917

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Val Val
1 5 10

<210> 918
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 918

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 919
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 919

Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 920
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 920

Asp Ser Asn Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 921
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 921

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Ser Val Gln
1 5 10

<210> 922
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 922

Tyr Glu Asp Thr Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 923
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 923

Gln Ser Tyr Asp Ser Ala Tyr His Trp Val
1 5 10

<210> 924
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 924

Ser Tyr Trp Leu Ser
1 5

<210> 925
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 925

Lys Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 926
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 926

His Gly Tyr Asp Ala Phe His Val
1 5

<210> 927
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 927

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 928
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 928

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 929
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 929

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 930
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 930

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 931
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 931

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 932
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 932

Asp Gln His Arg Glu Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 933
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 933

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 934
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 934

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 935
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 935

Gln Gly Thr Asn Trp Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 936
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 936

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 937
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 937

Gln Val Trp Asp Ile Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 938
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 938

Asp Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 939
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 939

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
1 5 10

<210> 940
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 940

Val Asp Pro Gly Asp Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 941
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 941

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 942
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 942

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 943
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 943

Ser Ser Pro Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 944
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 944

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

<210> 945
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 945

His Ser Trp Gly Ile Asn Asp Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 946

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 946

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 947
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 947

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 948
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 948

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Val Trp Val
1 5 10

<210> 949
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 949

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 950
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 950

Glu Asn Leu Ala Val Ala Gly Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 951
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 951

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 952
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 952

Asp Lys Asn Thr Arg Pro Ser
1 5

<210> 953
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 953

Gln Ser Arg Asp Asn Ser Gly Glu Met Val Val
1 5 10

<210> 954
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 954

Glu Leu Ser Met His
1 5

<210> 955
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 955

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 956
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 956

Asp Ala Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 957
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 957

Gly Gly Asp Asn Val Gly Gly Lys Ser Leu His
1 5 10

<210> 958
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 958

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 959
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 959

Gln Val Trp Asp Asp Ile Ser Arg Leu Val Ile
1 5 10

<210> 960
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 960

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 961
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 961

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Gly Thr Asp Phe Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 962
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 962

Gly Asp Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Ser Gly Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 963
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 963

Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 964
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 964

Gly Thr Trp Asp Asn Ser Leu Ser Gly Val
1 5 10

<210> 965
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 965

Asp Val Asp Leu Trp Phe Gly Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 966
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 966

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Tyr Val
1 5 10

<210> 967
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 967

Asp Tyr Ala Met Tyr
1 5

<210> 968
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 968

Gly Ile Asn Trp Asn Ser Ala Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 969
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 969

Glu Ala Leu Tyr Tyr Ser Ala Phe Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 970
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 970

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 971
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 971

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 972
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 972

Asp Tyr Ala Asp Leu Gly Ser Gly Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 973
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 973

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val His
1 5 10

<210> 974
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 974

Arg Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 975
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 975

Ala Ser Trp Asp Asp Lys Met Ser Gly Arg Leu
1 5 10

<210> 976

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 976

Ser Tyr Glu Met Asn
1 5

<210> 977
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 977

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 978
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 978

His Ser Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Ser Thr Asp Ala Phe Asp
1 5 10 15

Ile

<210> 979
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化學合成

<400> 979

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Phe Tyr Asp Ser Val Ser
1 5 10

<210> 980
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 980

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 981
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 981

Thr Ser Asn Thr Lys Thr Asn Thr Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 982
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 982

Arg Gly Asn Tyr Trp Trp Thr
1 5

<210> 983
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 983

Ser Val His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 984
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 984

Asp Ser Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 985
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 985

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Glu
1 5 10 15

Glu Ile Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Arg Val Gln Val
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ala Tyr Asn Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 986
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 986

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Glu
1 5 10 15

Glu Ile Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Arg Val Gln Val
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ala Tyr Asn Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 987
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 987

Lys Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Thr Tyr Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 988
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 988

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Pro Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Ile Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Thr Lys Cys Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Leu Tyr Pro Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 989
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 989

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

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

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

Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Tyr
85 90 95

Gly Thr Ser Tyr Pro Asp Tyr Gly Asp Ala Asn Gly Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 990
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 990

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Cys Tyr Ser Ser Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 991
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 991

Asp Ser Ala Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 992
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 992

Asp Ser Asn Leu Trp Ser Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 993
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 993

Asp Ser Asn Phe Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 994
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 994

Asp Ser Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 995
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 995

Asp Gly Asn Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 996

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 996

Asp Gly Ala Phe Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 997
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 997

Asp Gly Ala Leu Trp Ser Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 998
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 998

Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 999
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 999

Asp 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 Pro Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 1000
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1000

Asp 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 Pro Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1001
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1001

Asp 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 Pro Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1002
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1002

Asp 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 Pro Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Gly Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1003
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1003

Asp 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 Pro Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Gly Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1004
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1004

Asp 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Gly Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1005
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1005

Asp 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Gly Ser Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1006
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成.

<400> 1006

Asp 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Ser Phe Asp Gly Gly Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1007
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1007

Asp 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ile Val Ser Phe Asp Gly Gly Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Ile
50 55 60

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

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

Arg Asp Gly Ala Leu Trp Gly Gly Tyr Tyr Ser Pro Ile Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1008
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1008

Asp Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
100 105 110

<210> 1009
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1009

Asp Phe Met Leu Thr Gln Pro Gln Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ser Asn Gln Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
100 105 110

<210> 1010
<211> 101
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X 係任何胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> X 係任何胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> X 係任何胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (69)..(70)
<223> X 係 any amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (101)..(101)
<223> X 係任何胺基酸

<400> 1010

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Xaa
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Xaa Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Xaa Xaa Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp
85 90 95

Ser Ser Leu Ser Xaa
100

<210> 1011
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1011

Asp Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Ile Ala Ser
20 25 30

Asn Ser Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Thr
35 40 45

Val Ile Tyr Glu Asp Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Asp Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
85 90 95

Ser Ala Tyr His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
100 105 110

<210> 1012
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1012

Asp Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Ile Ala Ser
20 25 30

Asn Ser Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Thr
35 40 45

Val Ile Tyr Glu Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Asp Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp
85 90 95

Ser Ala Tyr His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
100 105 110

<210> 1013
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1013

Asp Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr Arg Ser Asp Gly Thr Ile Ala Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Phe Glu Asp Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg
85 90 95

Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 1014
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1014

Asp Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr Arg Ser Asp Gly Thr Ile Ala Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Phe Glu Asp Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Arg Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 1015
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1015

Asp Phe Met Leu Thr Gln Pro Gln Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr Arg Ser Thr Gly Thr Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Ser Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Phe Asp Glu Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Arg Asp Gln Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 1016
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1016

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1017
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1017

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
20 25 30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Val Ile
35 40 45

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ala Tyr His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1018
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1018

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser
                85                  90                  95
```

<210> 1019
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1019

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
            20                  25                  30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Val Ile
        35                  40                  45
```

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ala Tyr His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1020
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1020

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
20 25 30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Val Ile
35 40 45

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asn Ser Ala Tyr His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1021
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1021

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
            20                  25                  30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Val Ile
        35                  40                  45

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asn Ser Ala Tyr Gln
                85                  90                  95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 1022
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1022

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
```

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

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

<210> 1023
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1023

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
20 25 30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Thr Val Ile
35 40 45

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ala Tyr His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1024
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1024

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
20 25 30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Thr Val Ile
35 40 45

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asn Ser Ala Tyr His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1025
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1025

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ala Ser Asn Ser
20 25 30

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Thr Val Ile
35 40 45

Tyr Glu Asp Thr Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asn Ser Ala Tyr Gln
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1026
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1026

Asp Gly Asn Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Ser Pro Val Asp Val
1 5 10

<210> 1027
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1027

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1028
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1028

Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1029
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1029

Gly Thr Ser Tyr Pro Asp Tyr Gly Asp Ala Asn Gly Phe Asp
1 5 10

<210> 1030
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1030

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1031
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1031

Arg Ala Ser

1

<210> 1032
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1032

Cys Tyr Ser Ser Ser Asn Val Asp Asn
1 5

<210> 1033
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1033

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
1 5

<210> 1034
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1034

Tyr Leu Tyr Pro Tyr Tyr Phe Asp
1 5

<210> 1035
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1035

Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
1 5

<210> 1036
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1036

Thr Tyr Asn Tyr Pro Leu
1 5

<210> 1037
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1037

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 1038
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化學合成

<400> 1038

Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys

第 110115271 號 民國 111 年 7 月 20 日修正

申請專利範圍

【請求項 1】一種專一性結合哺乳類 CD71 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)，其中該 AB 專一性結合人 CD71 及食蟹獼猴 CD71，其中該抗體或彼之抗原結合片段(AB)包含：VH CDR1 序列 GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 9)；VH CDR2 序列 AIYPGNSETG (SEQ ID NO: 10)；VH CDR3 序列 ENWDPGFAF (SEQ ID NO: 11)；VL CDR1 序列 SASSSVYYMY (SEQ ID NO: 12)或 CRASSSVYYMY (SEQ ID NO: 13)；VL CDR2 序列 STSNLAS (SEQ ID NO: 14)；及 VL CDR3 序列 QQRRNYPYT (SEQ ID NO: 15)。

【請求項 2】如請求項 1 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)，其中該抗體或彼之抗原結合片段(AB)包含重鏈變異區和輕鏈變異區，該重鏈變異區包含選自由 SEQ ID NO: 3 至 5 所組成的群組之胺基酸序列，且該輕鏈變異區包含選自由 SEQ ID NO: 6 至 8 所組成的群組之胺基酸序列。

【請求項 3】一種經共軛之抗體，其包含與劑共軛之如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)，其中該劑係毒素或彼之片段；和/或其中：

(i) 該毒素係微管抑制劑；或

(ii) 該毒素係核酸損壞劑，該核酸損壞劑係選自由下列所組成之群組：DNA 烷化劑、DNA 切割劑、DNA 交聯劑及 DNA 插入劑；或

(iii) 該毒素係選自由下列所組成之群組：尾海兔素

(dolastatin)、耳抑素(auristatin)、類美登素(maytansinoid)、倍癌黴素(duocarmycin)、卡奇黴素(calicheamicin)及吡咯并苯并二吖呼(pyrrolobenzodiazepine)；或

(iv) 該毒素係耳抑素 E (auristatin E)、單甲基耳抑素 E (monomethyl auristatin E)(MMAE)、單甲基耳抑素 F (monomethyl auristatin F)(MMAF)、單甲基耳抑素 D (monomethyl auristatin D)(MMAD)、選自由 DM1 及 DM4 所組成的群組之類美登素、類美登素 DM4、類美登素 DM1、倍癌黴素、吡咯并苯并二吖呼或吡咯并苯并二吖呼二聚物；或

(v) 該毒素係可偵測之部分，該可偵測之部分係選自由下列所組成之群組：放射性標記胺基酸，一或多個可由被標記的親和素偵測的生物素部分、一或多種放射性同位素或放射性核種、一或多種螢光標記、一或多種酵素標記及一或多種化學發光劑。

【請求項 4】如請求項 3 之經共軛之抗體，其中該劑係經由連接子與該 AB 共軛，且

其中使該劑與該 AB 共軛之該連接子包含 SPDB 部分、vc 部分或 PEG2-vc 部分；和/或

其中與該 AB 共軛的該連接子及毒素包含 SPDB-DM4 部分、vc-MMAD 部分、vc-MMAE 部分、vc-倍癌黴素部分或 PEG2-vc-MMAD 部分；和/或

其中該連接子係可切割之連接子或非可切割之連接

子。

【請求項 5】一種藥學組成物，其包含：

如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)或如請求項 3 或 4 之經共軛之抗體；及

載劑。

【請求項 6】如請求項 5 之藥學組成物，其包含另外的治療劑。

【請求項 7】一種單離核酸分子，其編碼如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)。

【請求項 8】一種載體，其包含如請求項 7 之單離核酸分子。

【請求項 9】一種藉由將細胞培養在導致表現抗體之條件下製造該抗體之方法，其中該細胞包含如請求項 7 之單離核酸分子或如請求項 8 之載體。

【請求項 10】一種製造專一性結合 CD71 的抗體之方法，該方法包含：

(a) 培養包含編碼如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)的核酸構築體之細胞於導致該抗體表現的條件下；及

(b) 回收該抗體。

【請求項 11】如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)或如請求項 5 或 6 之藥學組成物，其係作為藥物。

【請求項 12】一種如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之

抗原結合片段(AB)、如請求項 3 或 4 之經共軛之抗體或如請求項 5 或 6 之藥學組成物於製備藥物之用途，該藥物係用於治療失調或疾病、緩解失調或疾病之症狀或延遲失調或疾病之進展，其中該失調或疾病的患病細胞表現 CD71 或該失調或疾病係與表現 CD71 之細胞有關。

【請求項 13】如請求項 12 之用途，其中該失調或疾病係癌，其中該癌係腺癌、膽管(膽道)癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、三重陰性乳癌、Her2 陰性乳癌、類癌(carcinoid cancer)、子宮頸癌、膽管癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、結腸癌、子宮內膜癌、神經膠質瘤(glioma)、頭頸癌、頭頸鱗狀細胞癌、白血病、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、淋巴癌、黑色素瘤、口咽癌、卵巢癌、胰癌、前列腺癌、轉移性閹割抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate carcinoma)、腎癌、肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿生殖癌或泌尿上皮癌。

【請求項 14】一種如請求項 1 或 2 之單離抗體或彼之抗原結合片段(AB)、如請求項 3 或 4 之經共軛之抗體或如請求項 5 或 6 之藥學組成物於製備藥物之用途，該藥物係用於抑制或減少表現哺乳類 CD71 之細胞的生長、增生或轉移、或抑制、阻斷或預防天然配體與哺乳類 CD71 結合，

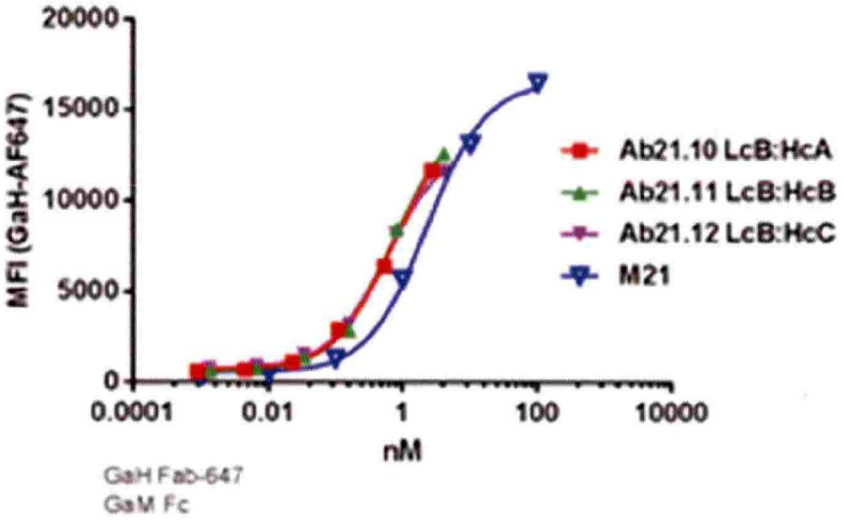
其中該天然配體係轉鐵蛋白；且

其中該哺乳類 CD71 之表現和/或活性係畸變的。

【請求項 15】如請求項 12 至 14 中任一項之用途，其中該藥物進一步包含另外的治療劑。

圖 式

圖 1



880894-1

圖 2

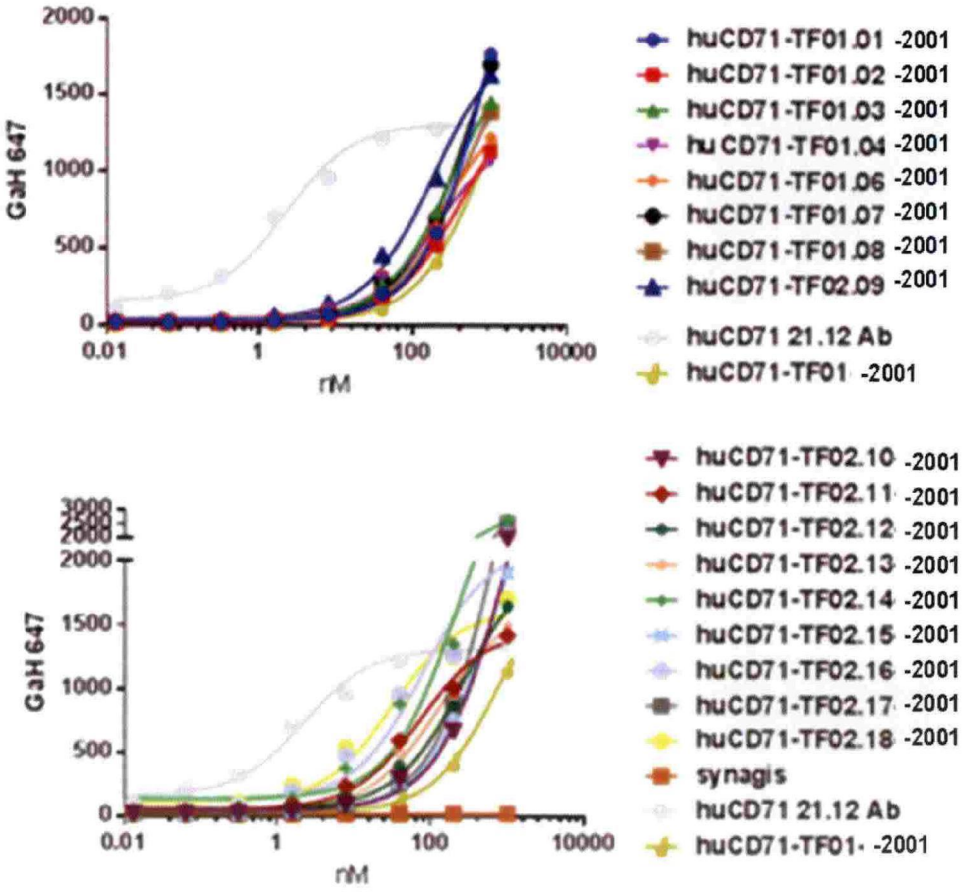

GaH 647
2000
1500
1000
500
0
0.01
1
100
10000
nM
huCD71-TF01.01 -2001
huCD71-TF01.02 -2001
huCD71-TF01.03 -2001
huCD71-TF01.04 -2001
huCD71-TF01.06 -2001
huCD71-TF01.07 -2001
huCD71-TF01.08 -2001
huCD71-TF02.09 -2001
huCD71 21.12 Ab
huCD71-TF01 -2001
huCD71-TF02.10 -2001
huCD71-TF02.11 -2001
huCD71-TF02.12 -2001
huCD71-TF02.13 -2001
huCD71-TF02.14 -2001
huCD71-TF02.15 -2001
huCD71-TF02.16 -2001
huCD71-TF02.17 -2001
huCD71-TF02.18 -2001
synagis
huCD71 21.12 Ab
huCD71-TF01 -2001

圖 2(續)

可活化之抗體	K_{app}	掩蔽倍數
huCD71 TF01.01-2001	991.7	432
huCD71 TF01.02-2001	420.5	183
huCD71 TF01.03-2001	320.9	140
huCD71 TF01.04-2001	198.7	86
huCD71 TF01.05-2001	245.4	107
huCD71 TF01.06-2001	545.3	237
huCD71 TF01.07-2001	458.8	199
huCD71 TF01.08-2001	183.3	80
huCD71 TF02.09-2001	974.3	424
huCD71 TF02.10-2001	74.5	32
huCD71 TF02.11-2001	265.6	115
huCD71 TF02.12-2001	127.4	55
huCD71 TF02.13-2001	227.2	99
huCD71 TF02.14-2001	654.8	285
huCD71 TF02.15-2001	79.93	35
huCD71 TF02.16-2001	885.5	385
huCD71 TF02.17-2001	32.04	14
huCD71 TF02.18-2001	809.5	352
huCD71 TF01-2001	2 268	1
huCD71 21.12 Ab		

圖 3A

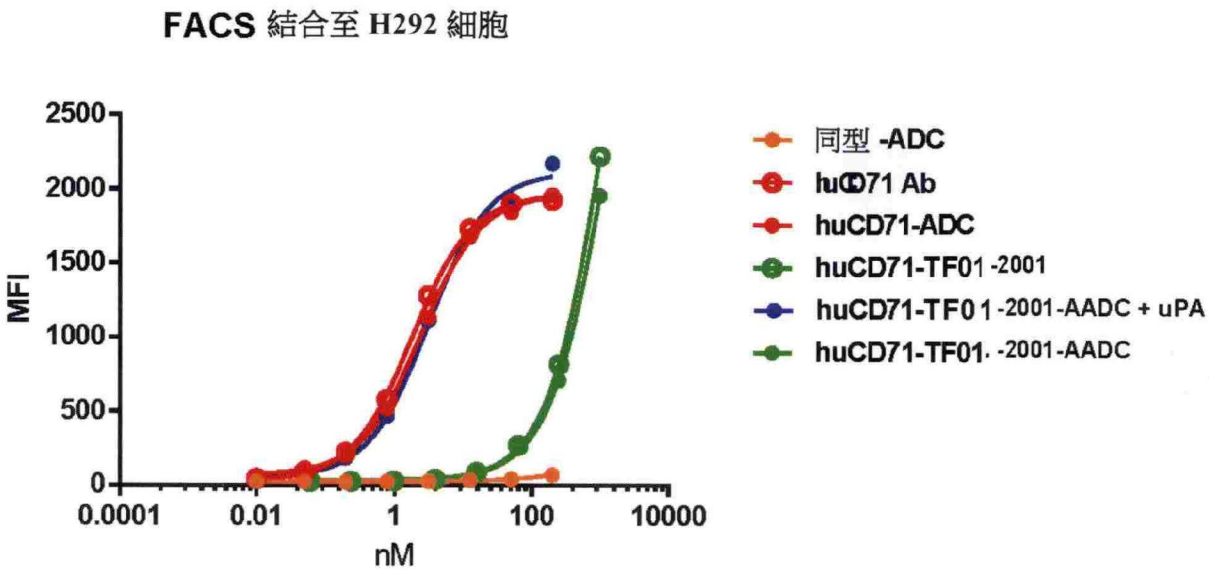

FACS 結合至 H292 細胞
MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
0.0001
0.01
1
100
10000
nM
同型 -ADC
huCD71 Ab
huCD71-ADC
huCD71-TF01-2001
huCD71-TF01-2001-AADC + uPA
huCD71-TF01-2001-AADC

圖 3B

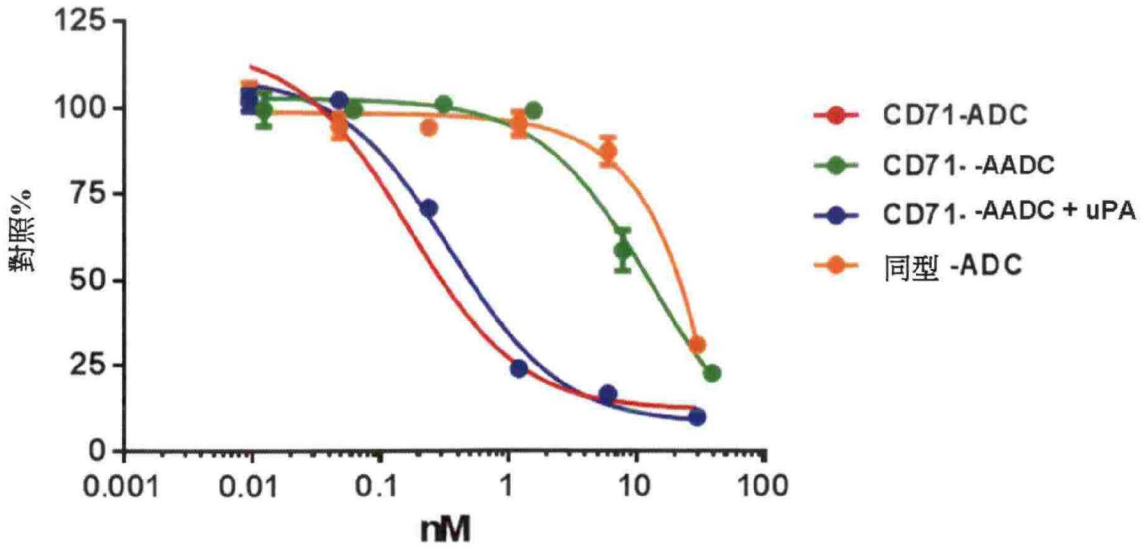

對照%
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
CD71-ADC
CD71-AADC
CD71-AADC + uPA
同型 -ADC

圖 4

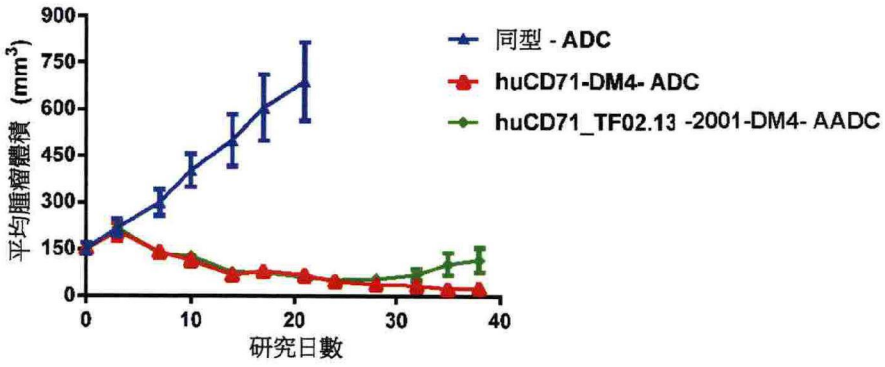

900
750
600
450
300
150
0
平均腫瘤體積 (mm3)
0
10
20
30
40
研究日數
同型 - ADC
huCD71-DM4- ADC
huCD71_TF02.13 -2001-DM4- AADC

圖 5

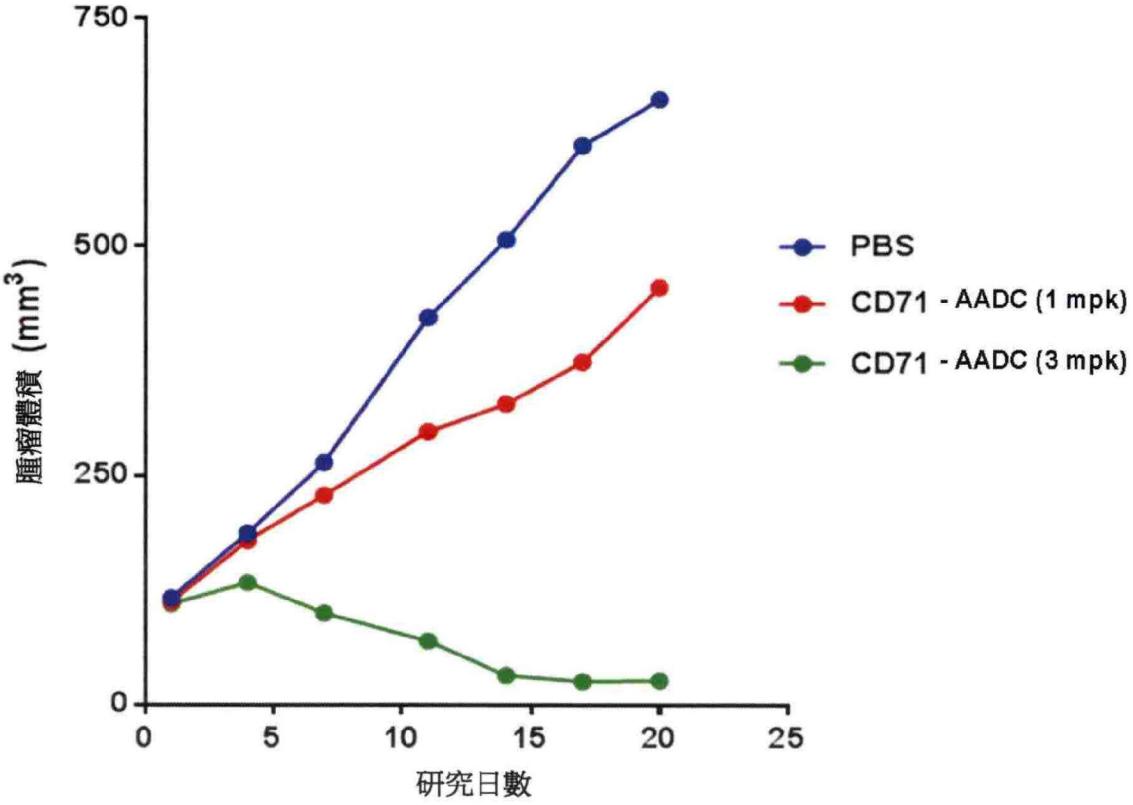

750
500
250
0
腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
25
研究日數
PBS
CD71 - AADC (1 mpk)
CD71 - AADC (3 mpk)

圖 6A

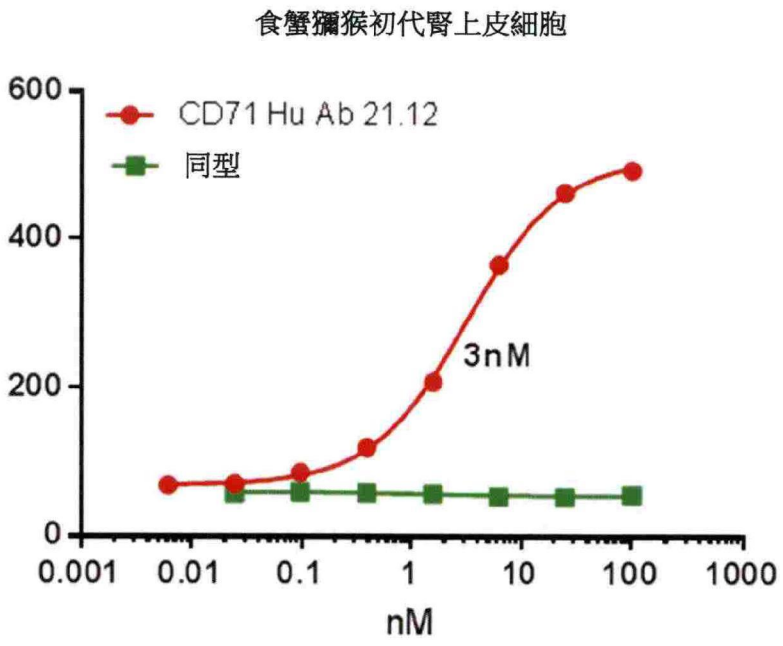

食蟹獼猴初代腎上皮細胞
600
400
200
0
CD71 Hu Ab 21.12
同型
3nM
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

圖 6B

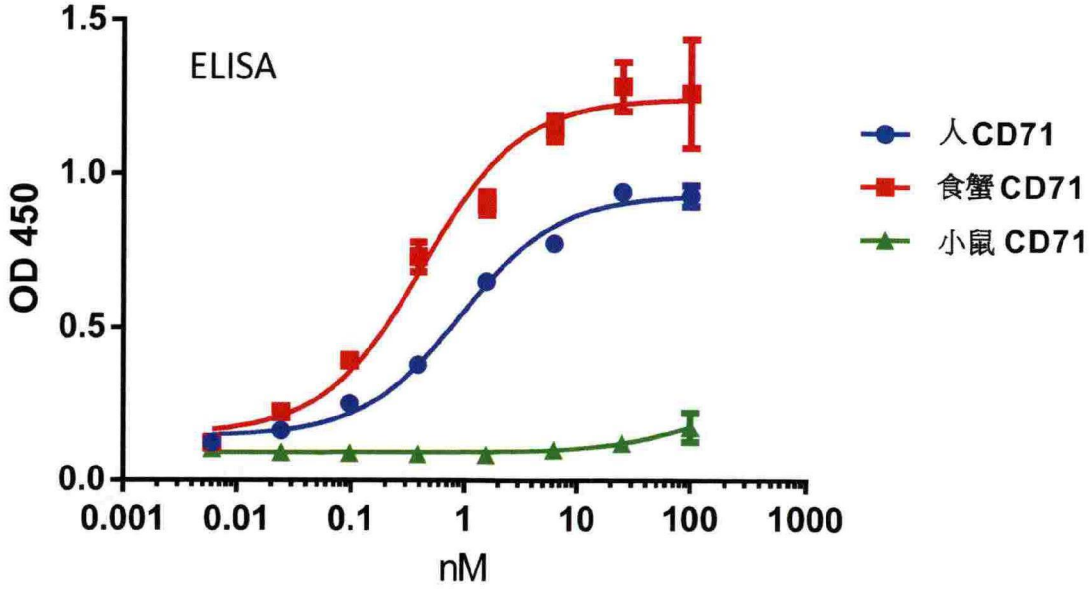

ELISA
OD 450
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
人CD71
食蟹CD71
小鼠 CD71

圖 6C

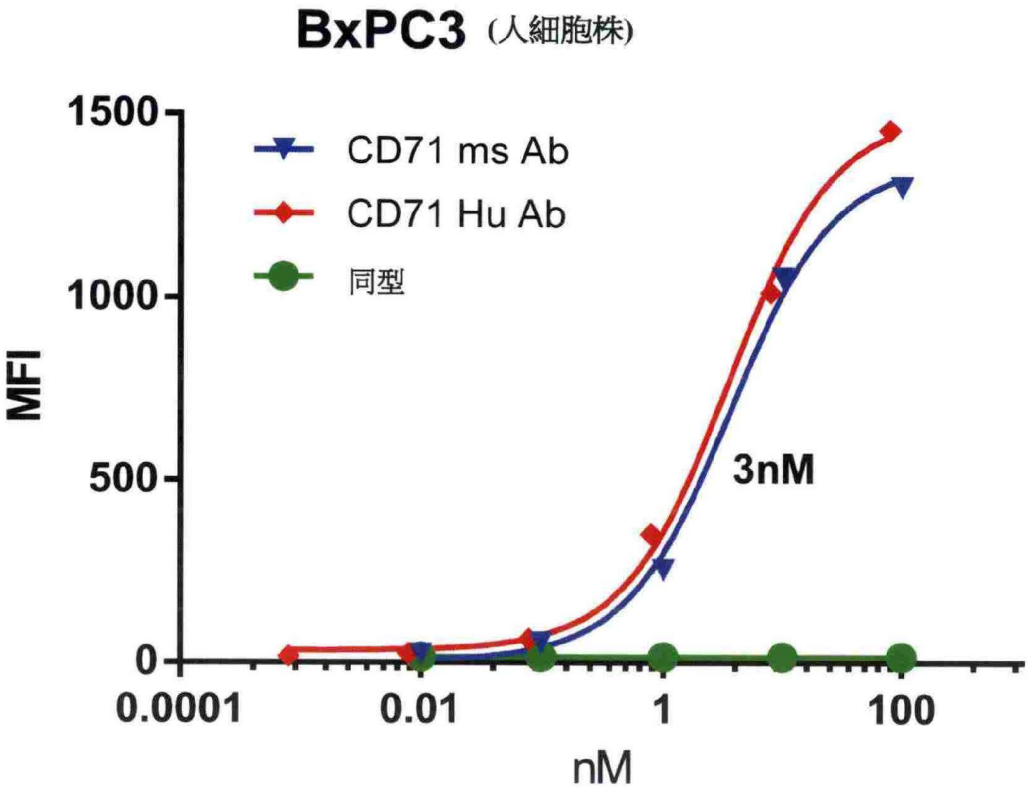

BxPC3 (人細胞株)
1500
1000
500
0
MFI
CD71 ms Ab
CD71 Hu Ab
同型
3nM
0.0001
0.01
1
100
nM

圖 7

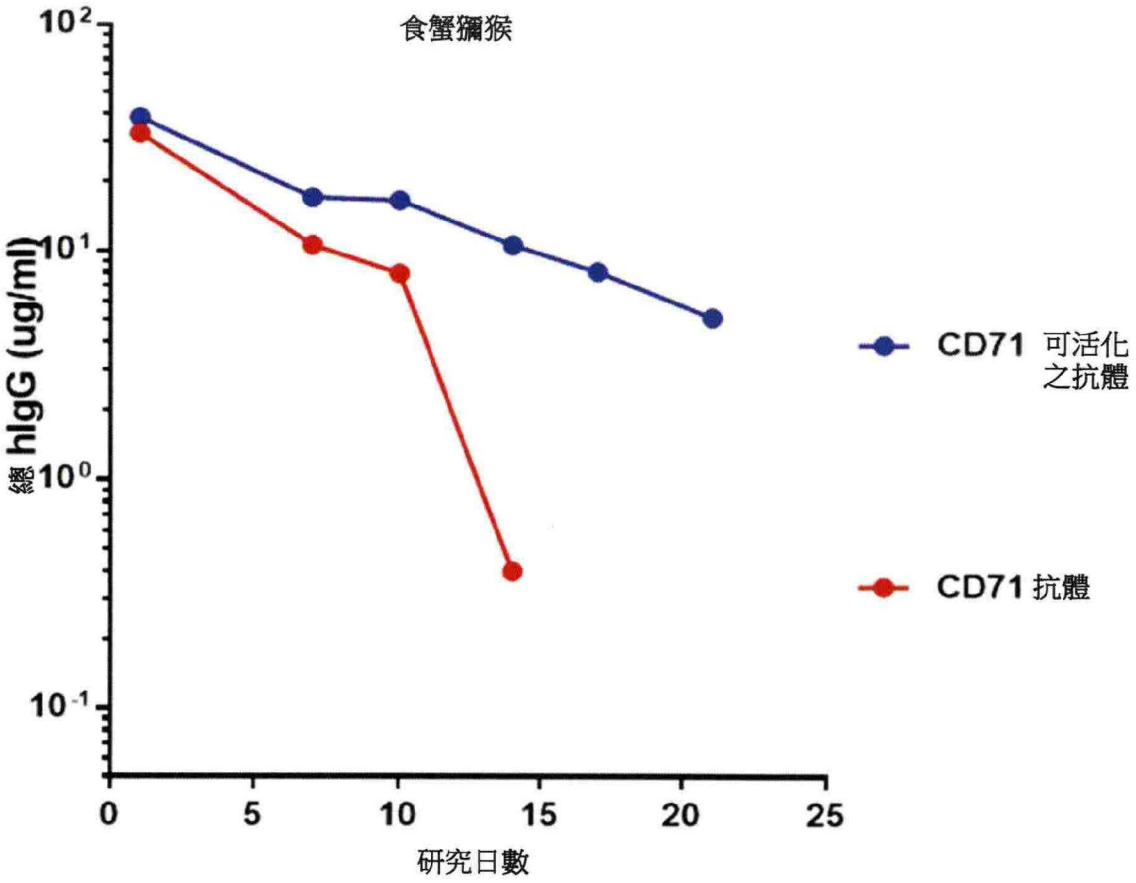

食蟹獼猴
總 hIgG (ug/ml)
10^2
10^1
10^0
10^{-1}
0
5
10
15
20
25
研究日數
CD71 可活化之抗體
CD71 抗體

圖 8

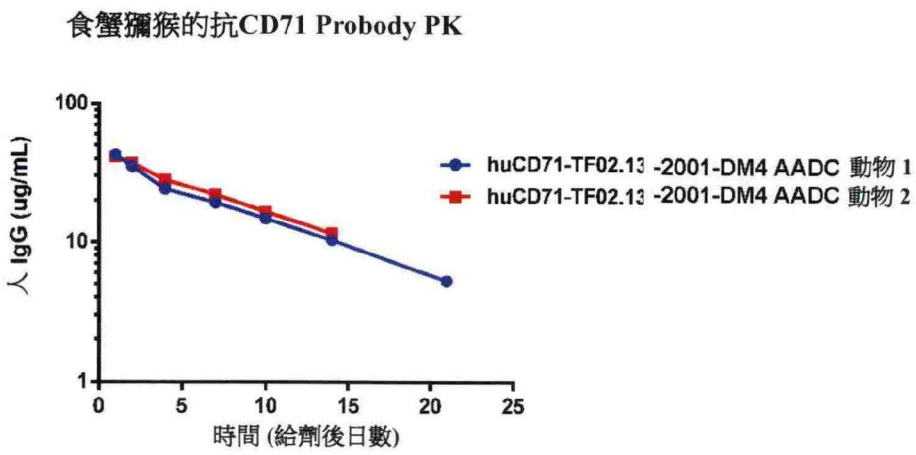

食蟹獼猴的抗CD71 Probody PK
人 IgG (ug/mL)
100
10
1
0
5
10
15
20
25
時間 (給劑後日數)
huCD71-TF02.13 -2001-DM4 AADC 動物 1
huCD71-TF02.13 -2001-DM4 AADC 動物 2

圖 9

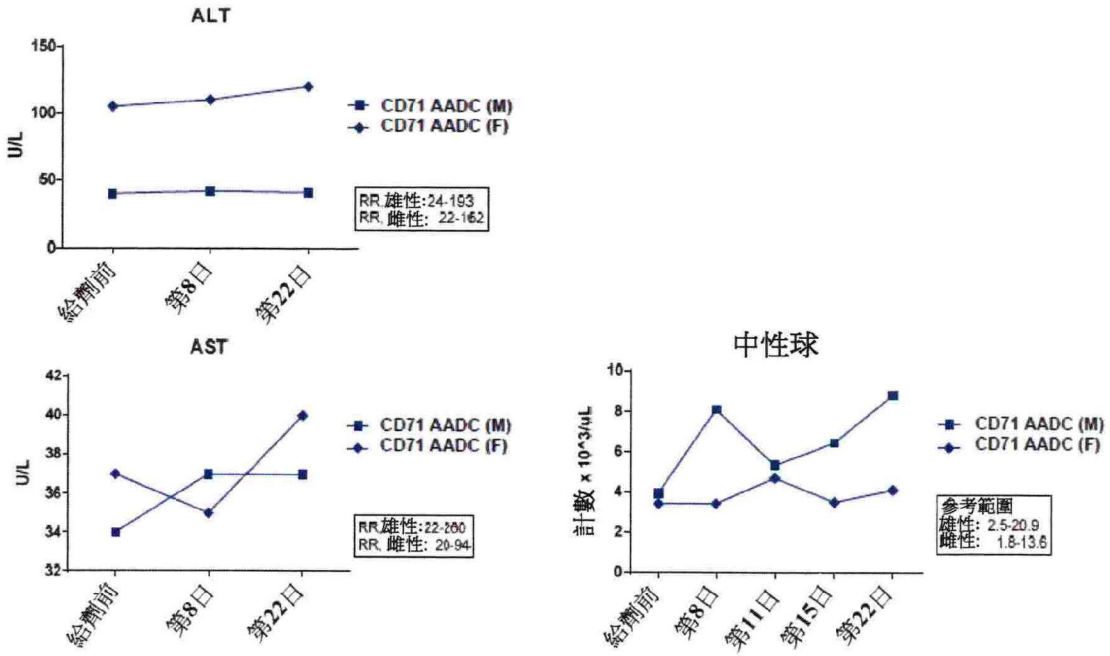

ALT
U/L
150
100
50
0
CD71 AADC (M)
CD71 AADC (F)
RR,雄性:24-193
RR, 雌性: 22-162
給劑前
第8日
第22日
AST
U/L
42
40
38
36
34
32
CD71 AADC (M)
CD71 AADC (F)
RR,雄性:22-260
RR, 雌性: 20-94
給劑前
第8日
第22日
中性球
計數 x 10^3/uL
10
8
6
4
2
0
CD71 AADC (M)
CD71 AADC (F)
參考範圍
雄性: 2.5-20.9
雌性: 1.8-13.6
給劑前
第8日
第11日
第15日
第22日

圖 10

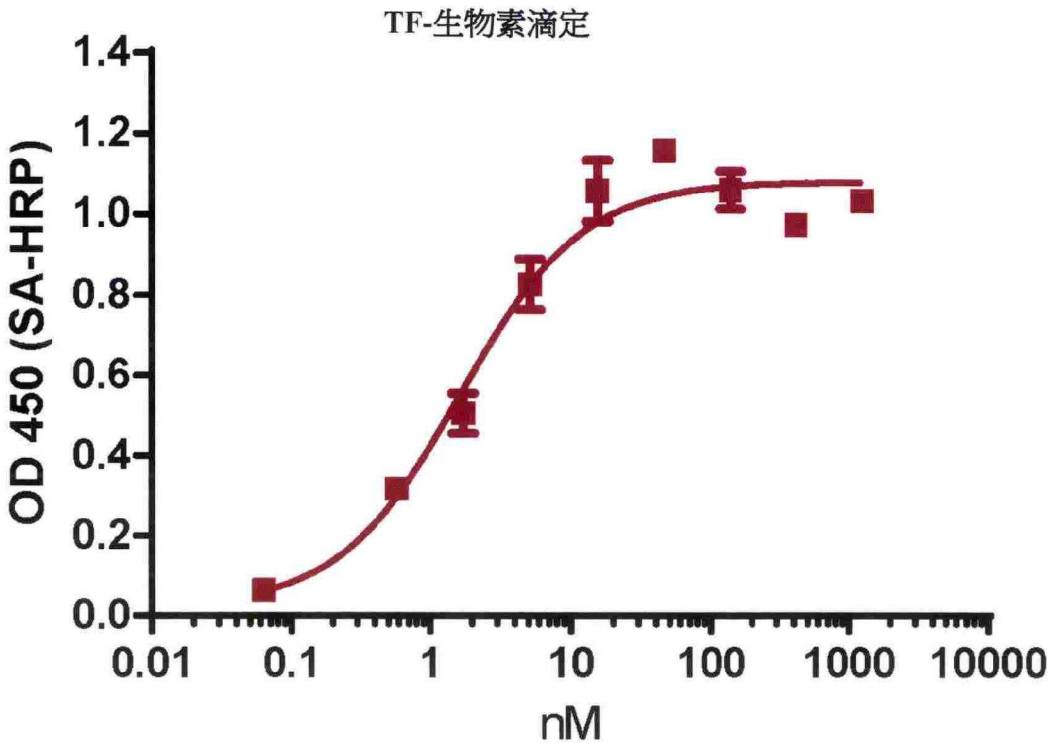

TF-生物素滴定
OD 450 (SA-HRP)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM

圖 11A

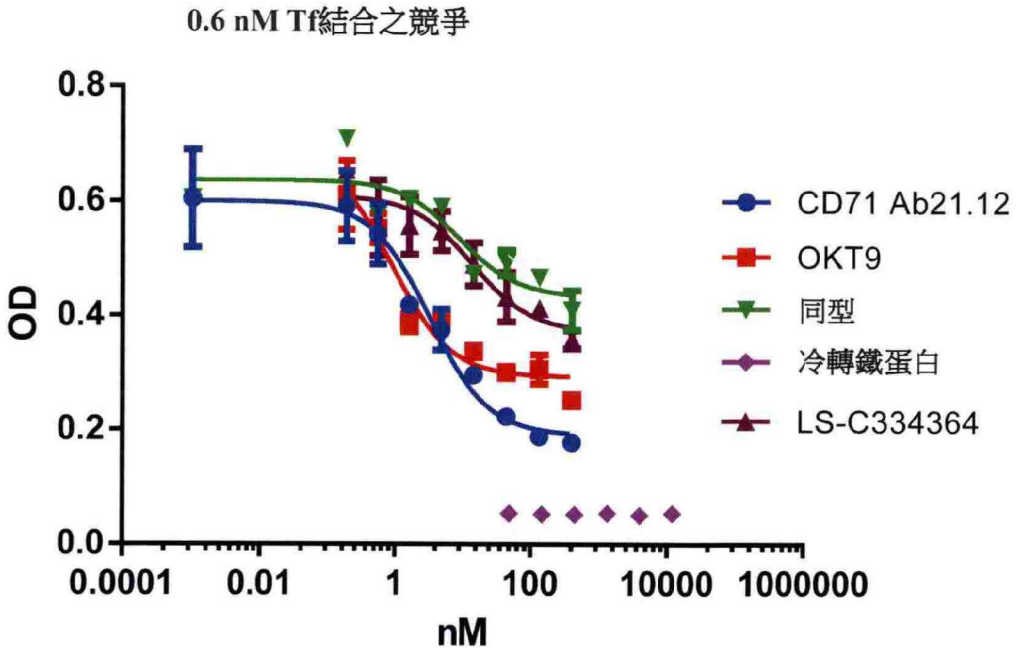
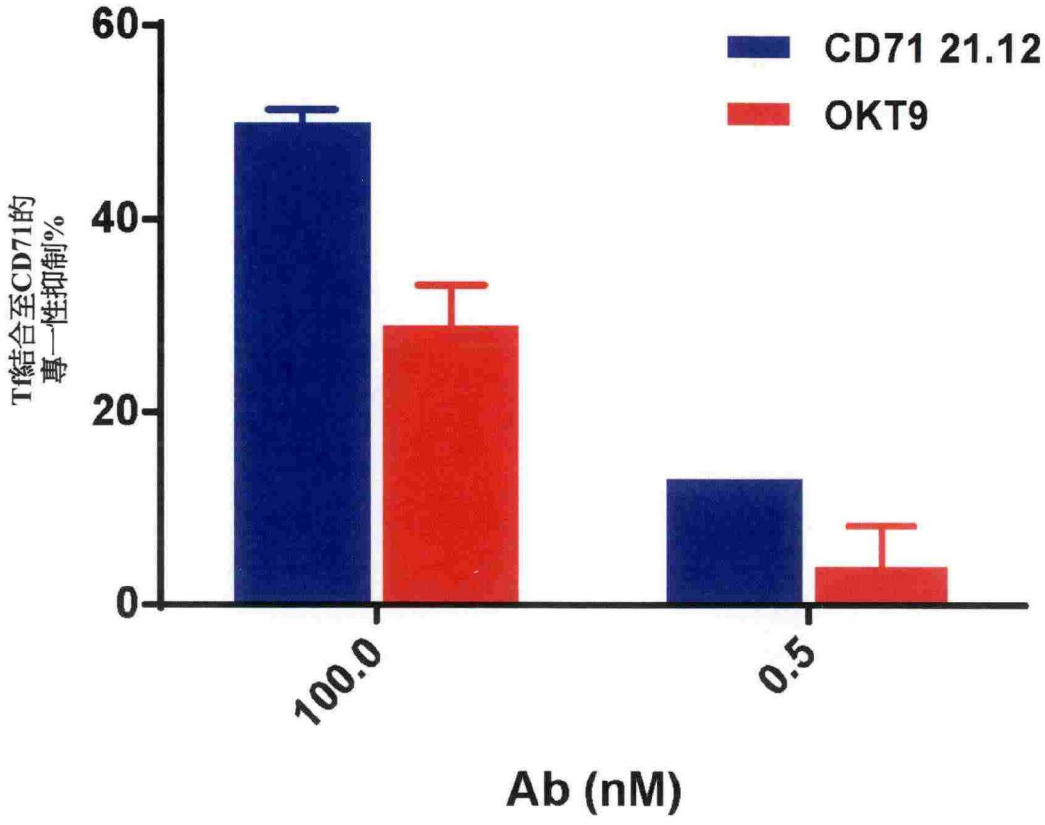

0.6 nM Tf結合之競爭
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
OD
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
nM
CD71 Ab21.12
OKT9
同型
冷轉鐵蛋白
LS-C334364

圖 11B



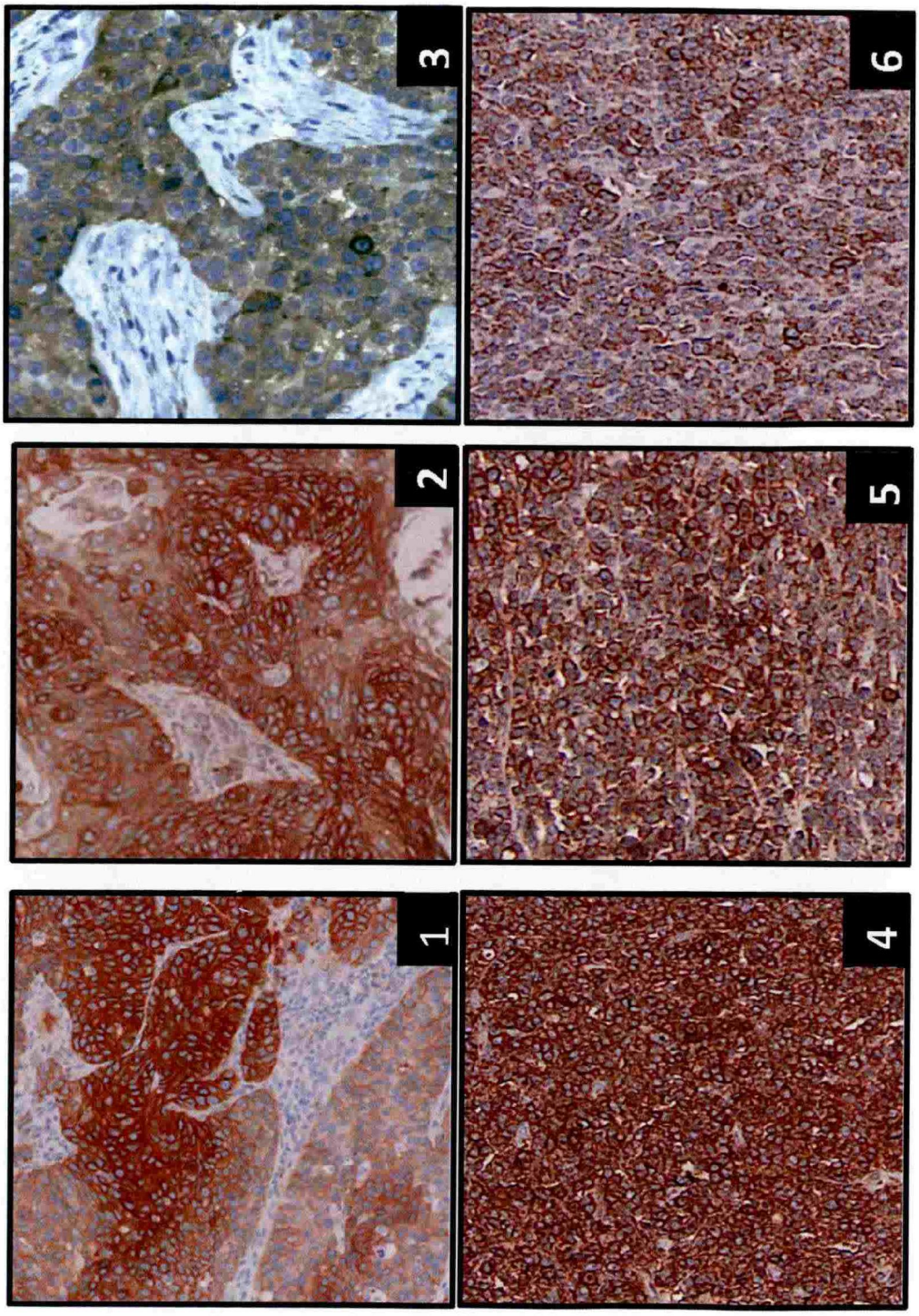


圖 12A

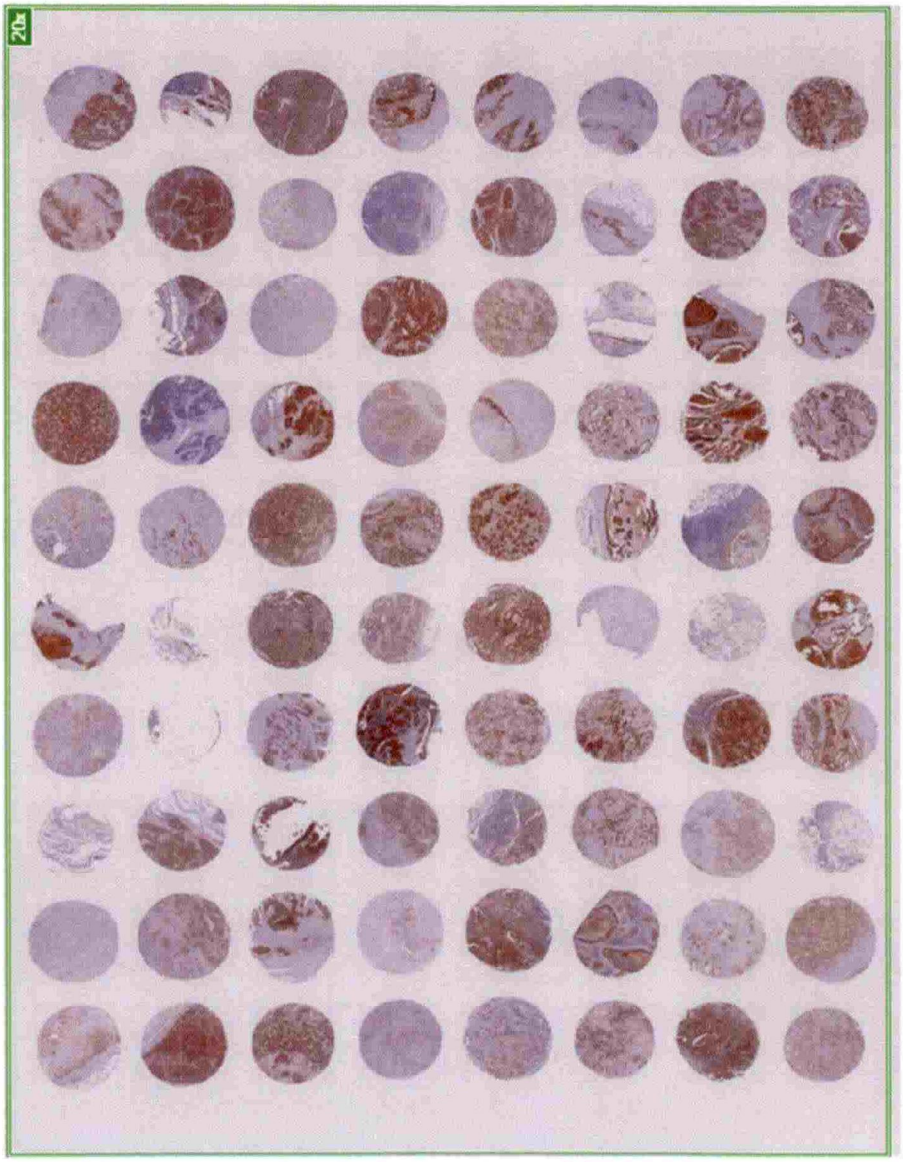


圖 12B

圖 12C

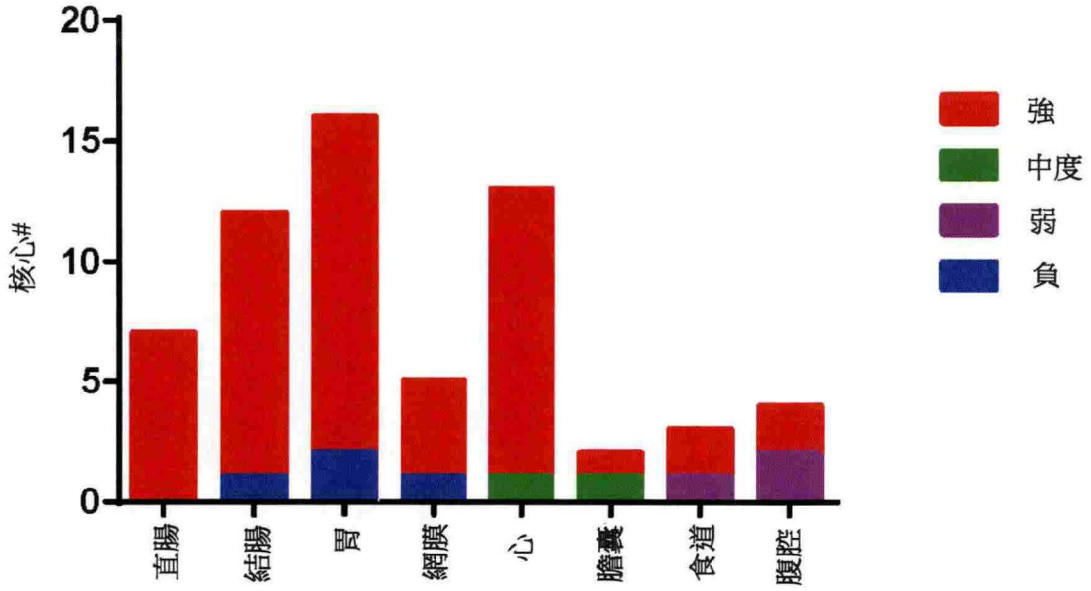
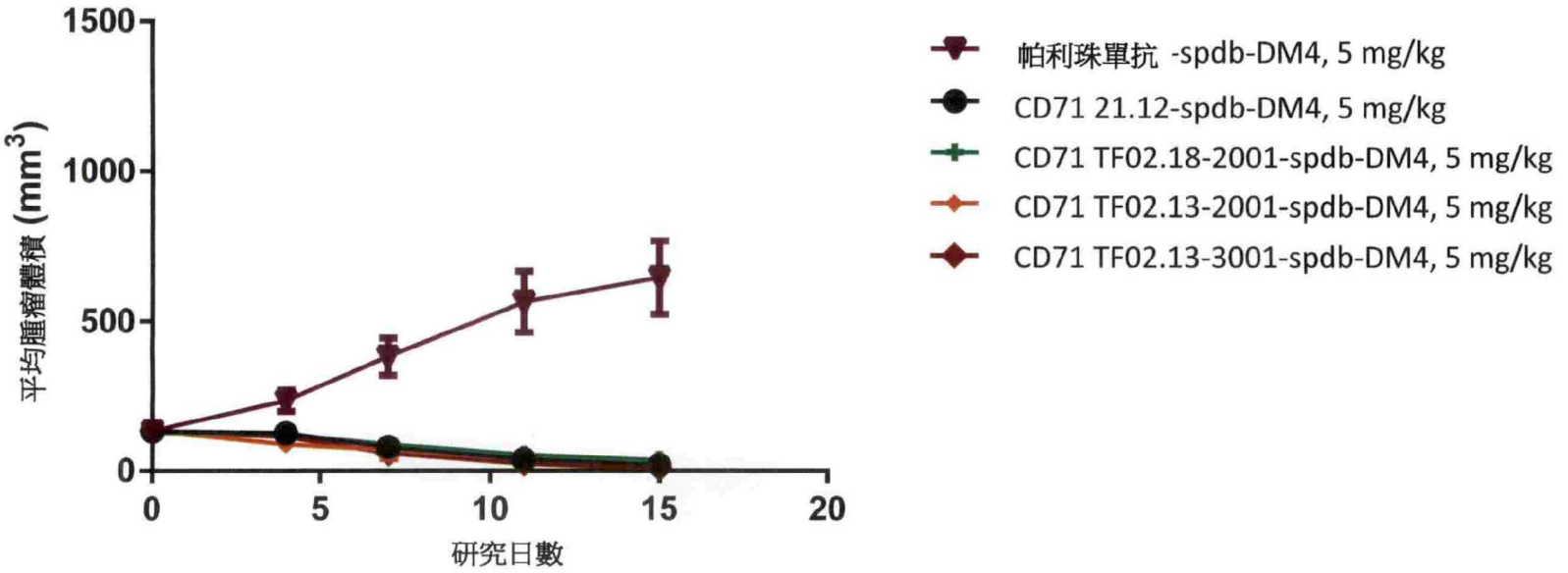


圖 13A


1500
1000
500
0
平均腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
研究日數
帕利珠單抗 -spdb-DM4, 5 mg/kg
CD71 21.12-spdb-DM4, 5 mg/kg
CD71 TF02.18-2001-spdb-DM4, 5 mg/kg
CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4, 5 mg/kg
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4, 5 mg/kg

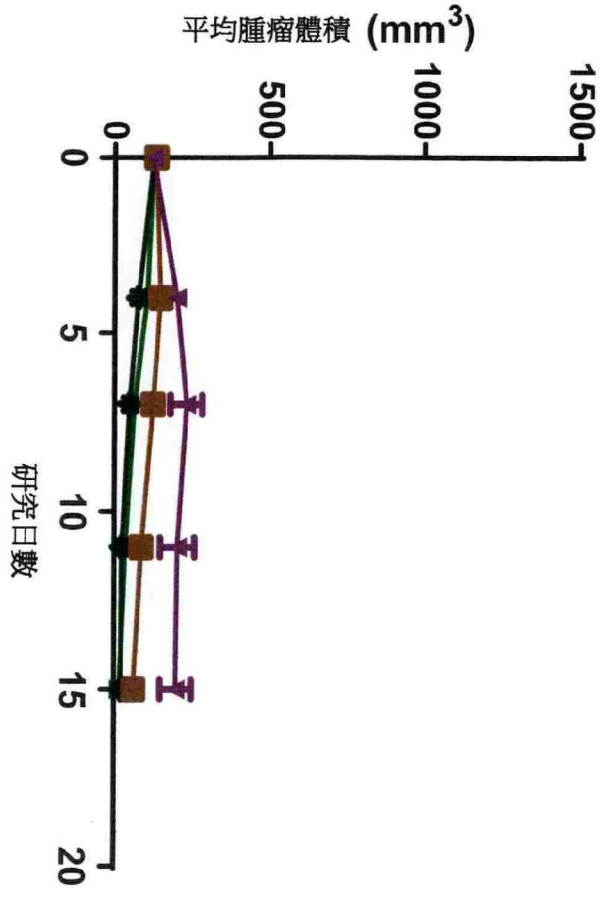

平均腫瘤體積 (mm3)
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
研究日數
帕利珠單抗 -vc-MMAE, 3 mg/kg
CD71 21.12-vc-MMAE, 3 mg/kg
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE, 3 mg/kg
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE, 3 mg/kg

圖 13B

圖 13C

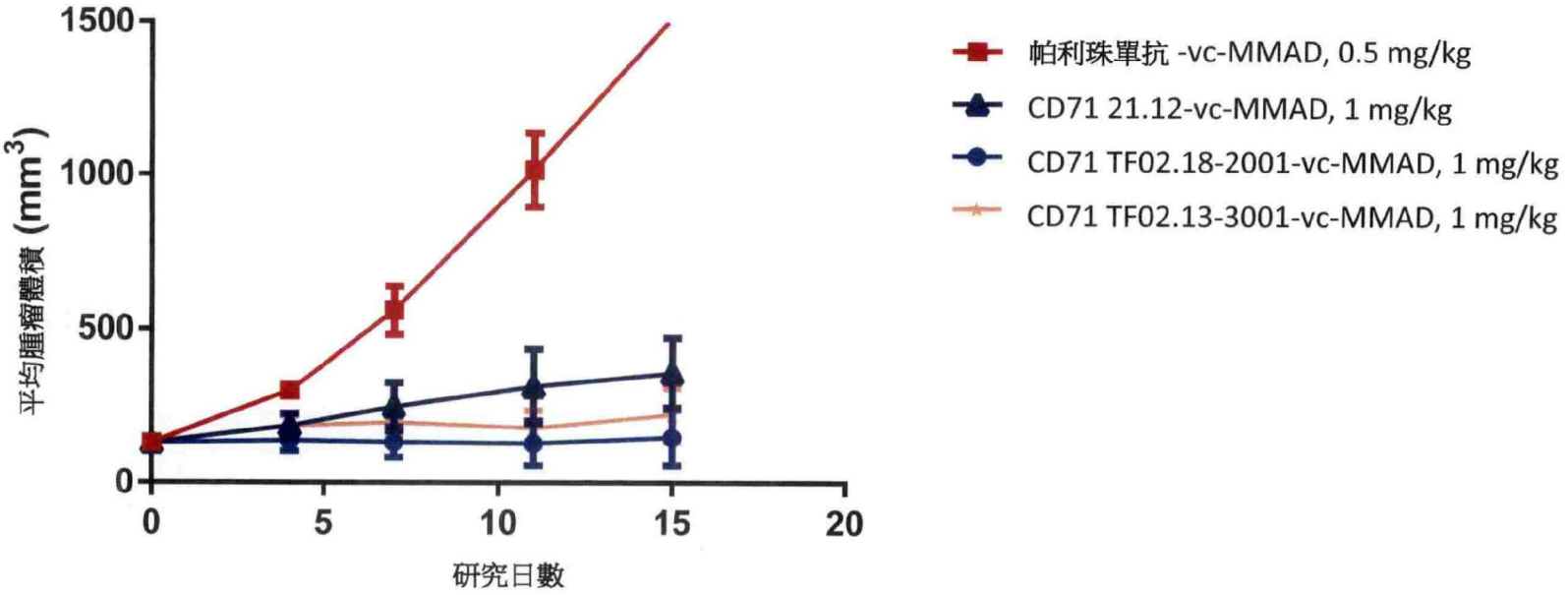

1500
1000
500
0
平均腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
研究日數
帕利珠單抗 -vc-MMAD, 0.5 mg/kg
CD71 21.12-vc-MMAD, 1 mg/kg
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAD, 1 mg/kg
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD, 1 mg/kg

圖 14A

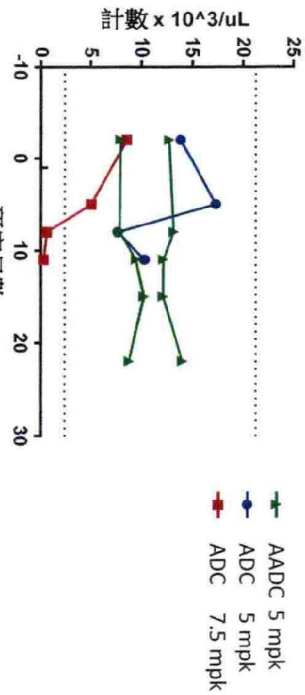


圖 14B

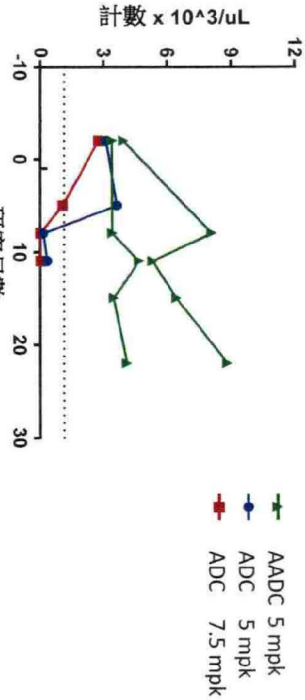


圖 14C

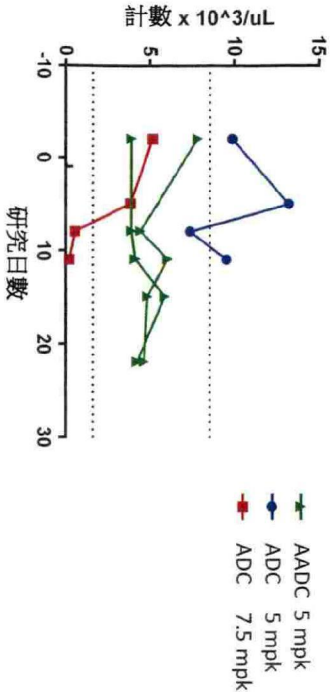


圖 14D

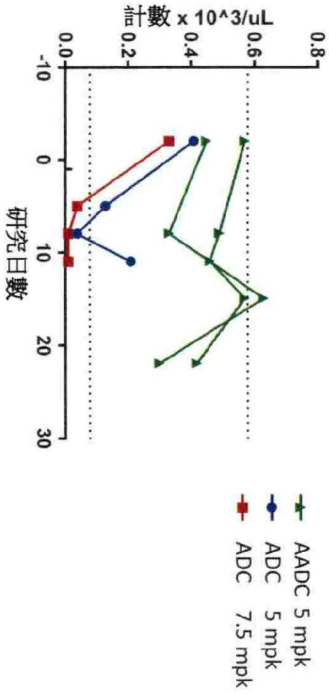


圖 14E

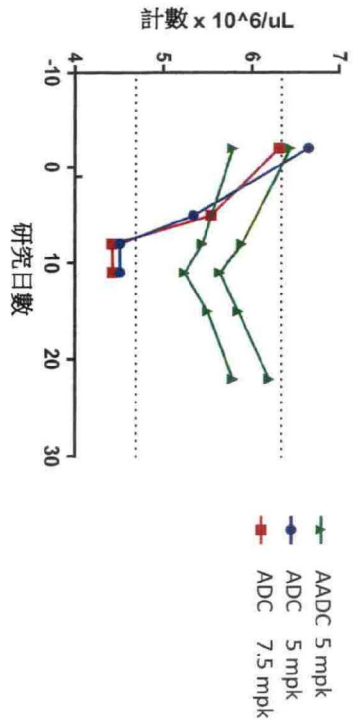


圖 14F

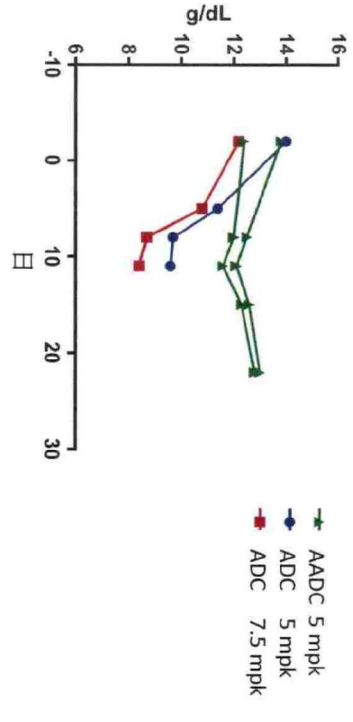
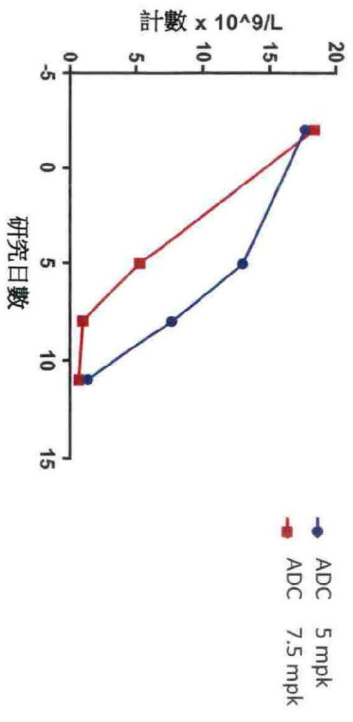


圖 14G



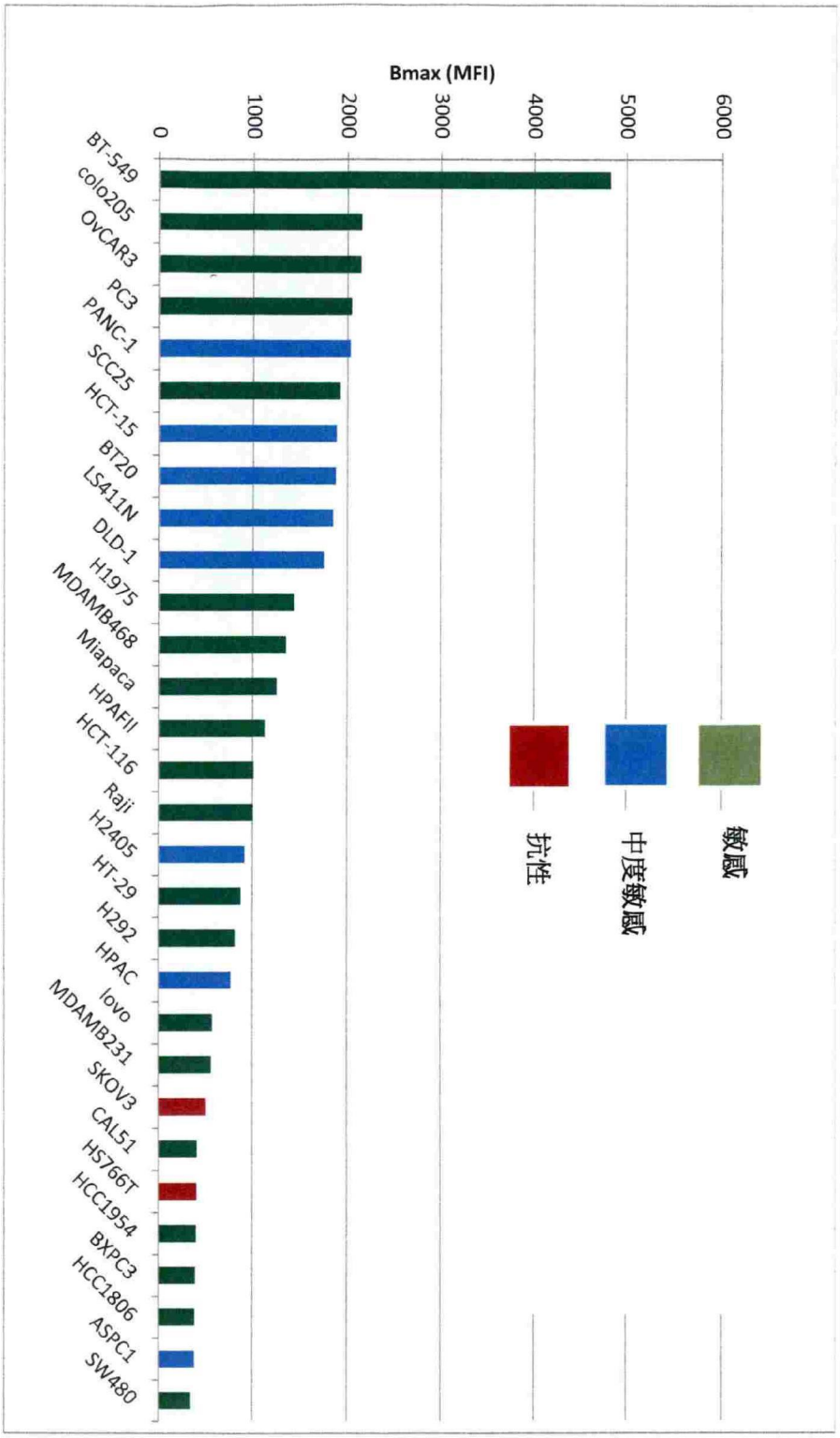

Bmax (MFI)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
BT-549
colo205
OvCAR3
PC3
PANC-1
SCC25
HCT-15
BT20
LS411N
DLD-1
H1975
MDAMB468
Miapaca
HPAFII
HCT-116
Raji
H2405
HT-29
H292
HPAC
lovo
MDAMB231
SKOV3
CAL51
HS766T
HCC1954
BXPC3
HCC1806
ASPC1
SW480
抗性
中度敏感
敏感

圖 15

圖 16A: HT29 細胞

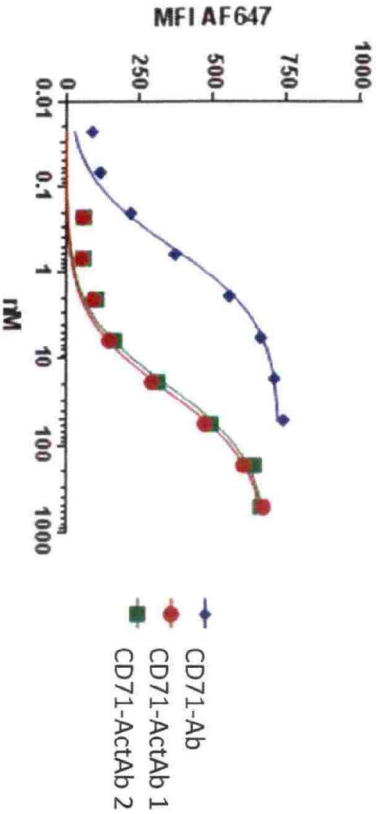


圖 16B: BXPc3 細胞

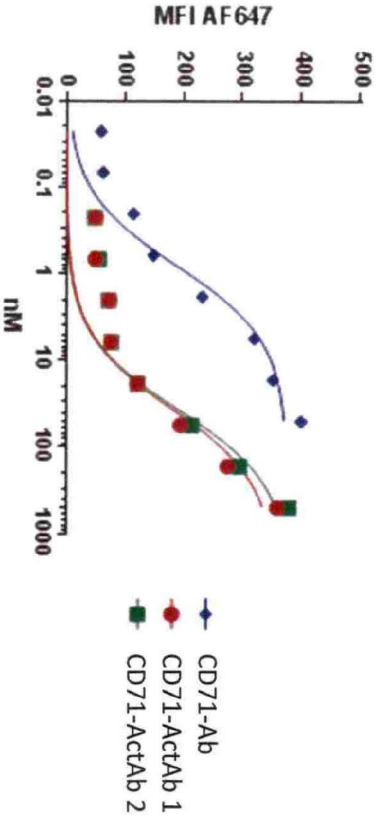


圖 16C: Fadu 細胞

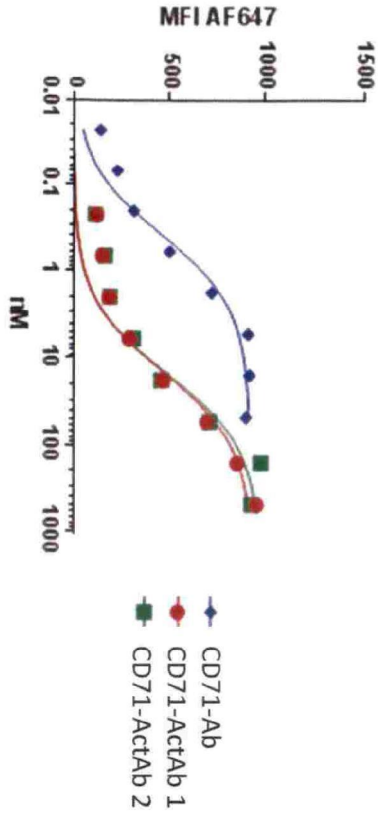
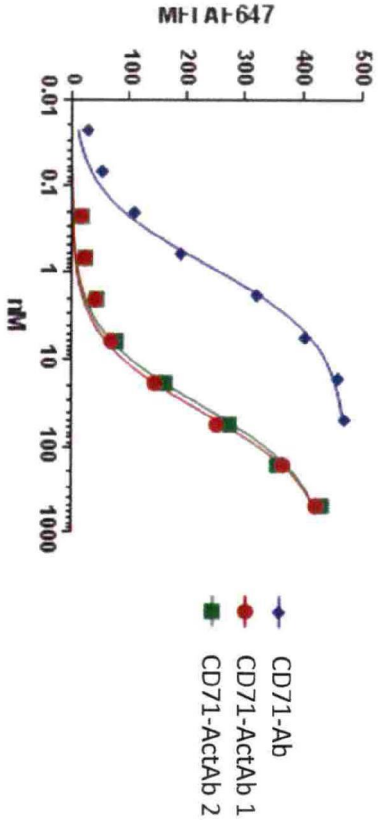


圖 16D: MDA MB231 細胞



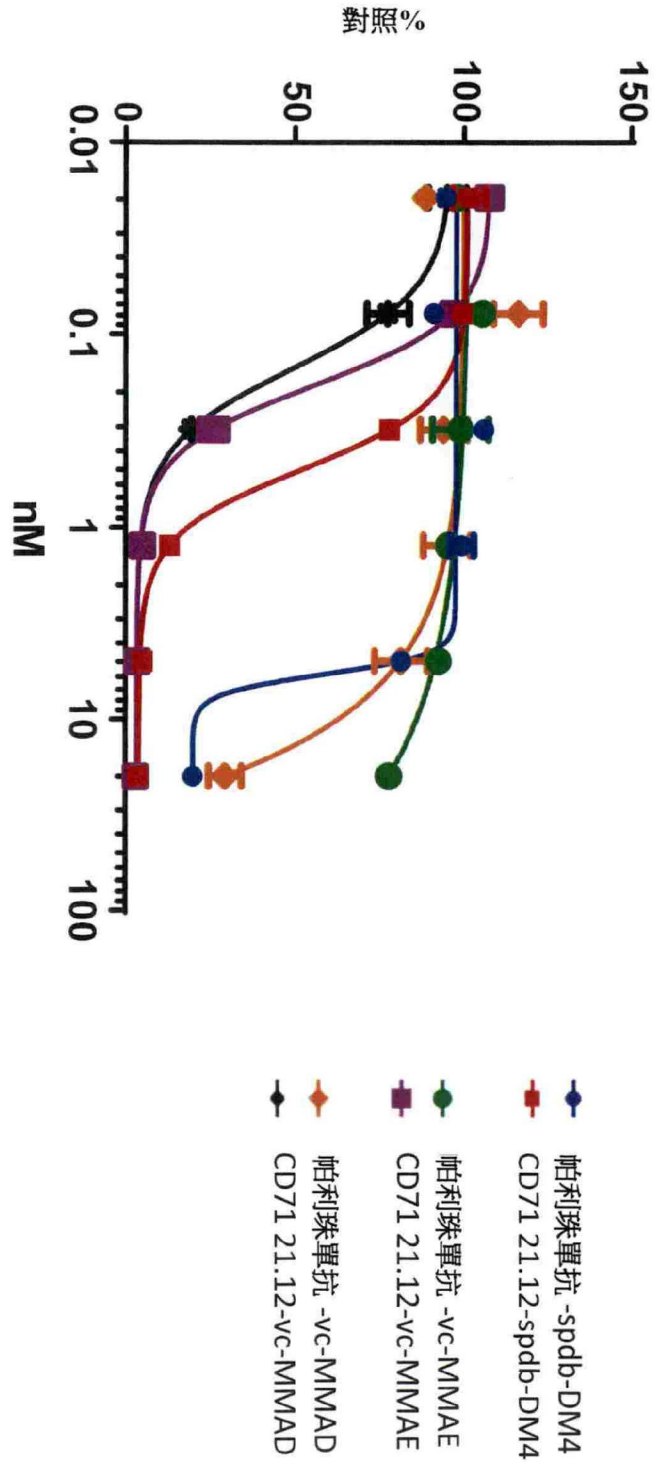

HT29 細胞
%照對
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
帕利珠單抗 -spdb-DM4
CD71 21.12-spdb-DM4
帕利珠單抗 -vc-MMAE
CD71 21.12-vc-MMAE
帕利珠單抗 -vc-MMAD
CD71 21.12-vc-MMAD

圖 17A

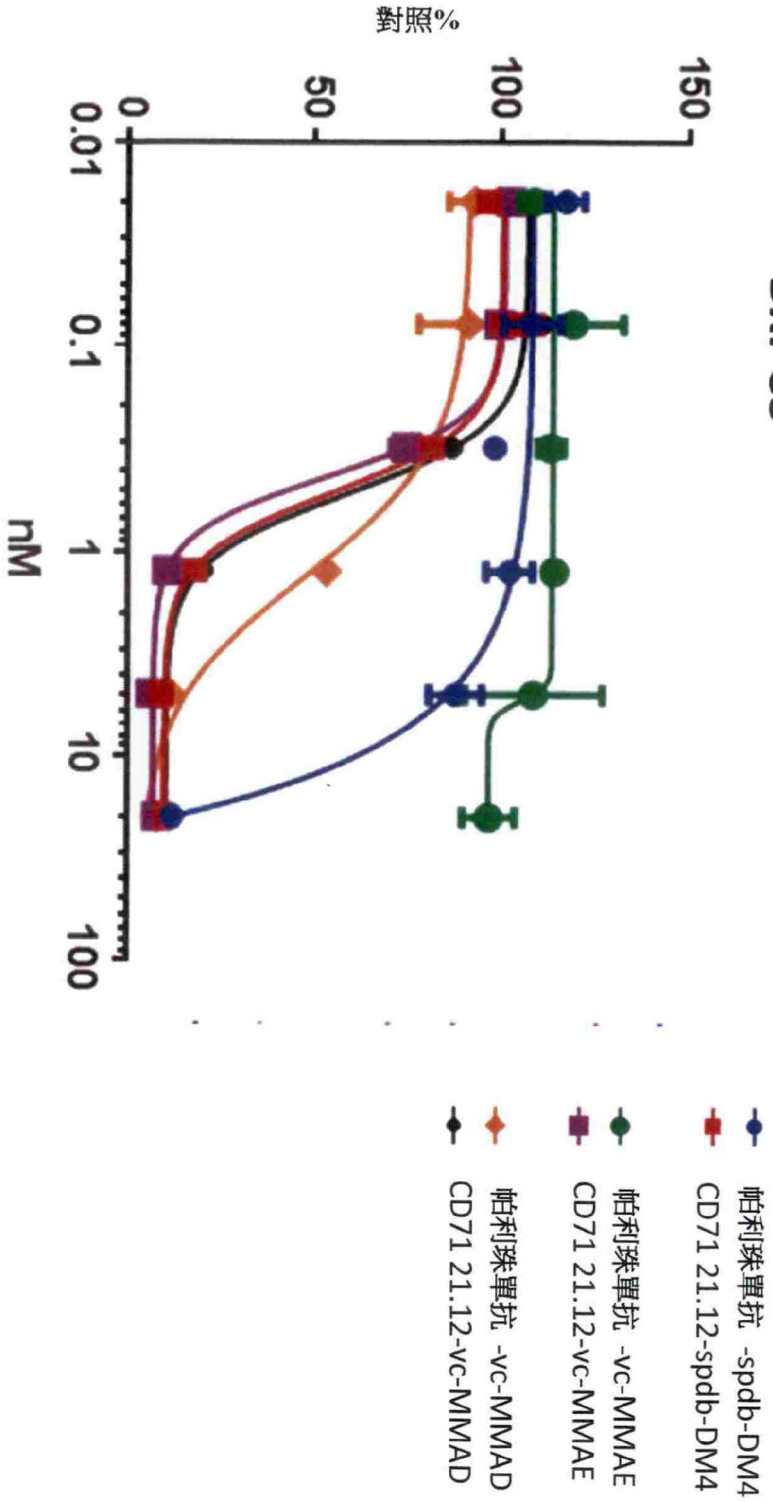

BxPC3
對照%
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
帕利珠單抗 -spdb-DM4
CD71 21.12-spdb-DM4
帕利珠單抗 -vc-MMAE
CD71 21.12-vc-MMAE
帕利珠單抗 -vc-MMAD
CD71 21.12-vc-MMAD

圖 17B

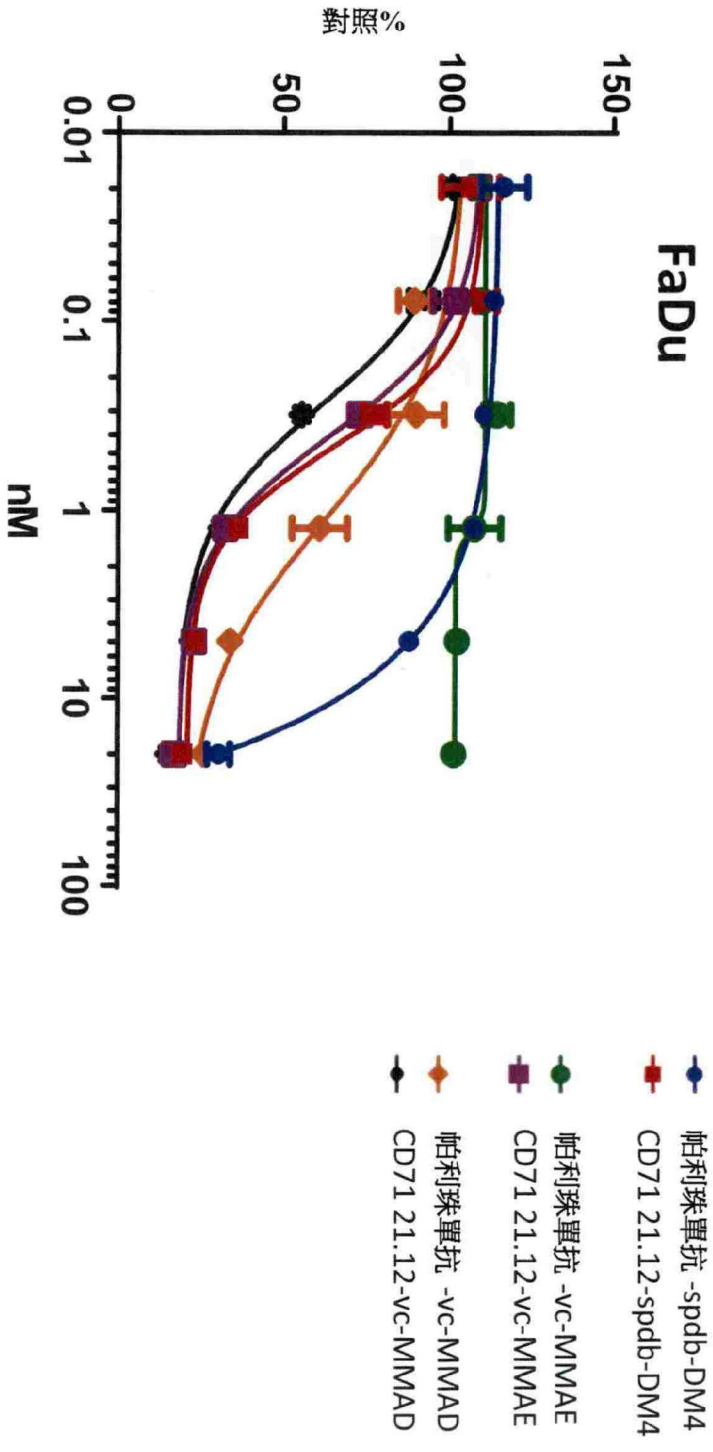

FaDu
對照%
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
帕利珠單抗 -spdb-DM4
CD71 21.12-spdb-DM4
帕利珠單抗 -vc-MMAE
CD71 21.12-vc-MMAE
帕利珠單抗 -vc-MMAD
CD71 21.12-vc-MMAD

圖 17C

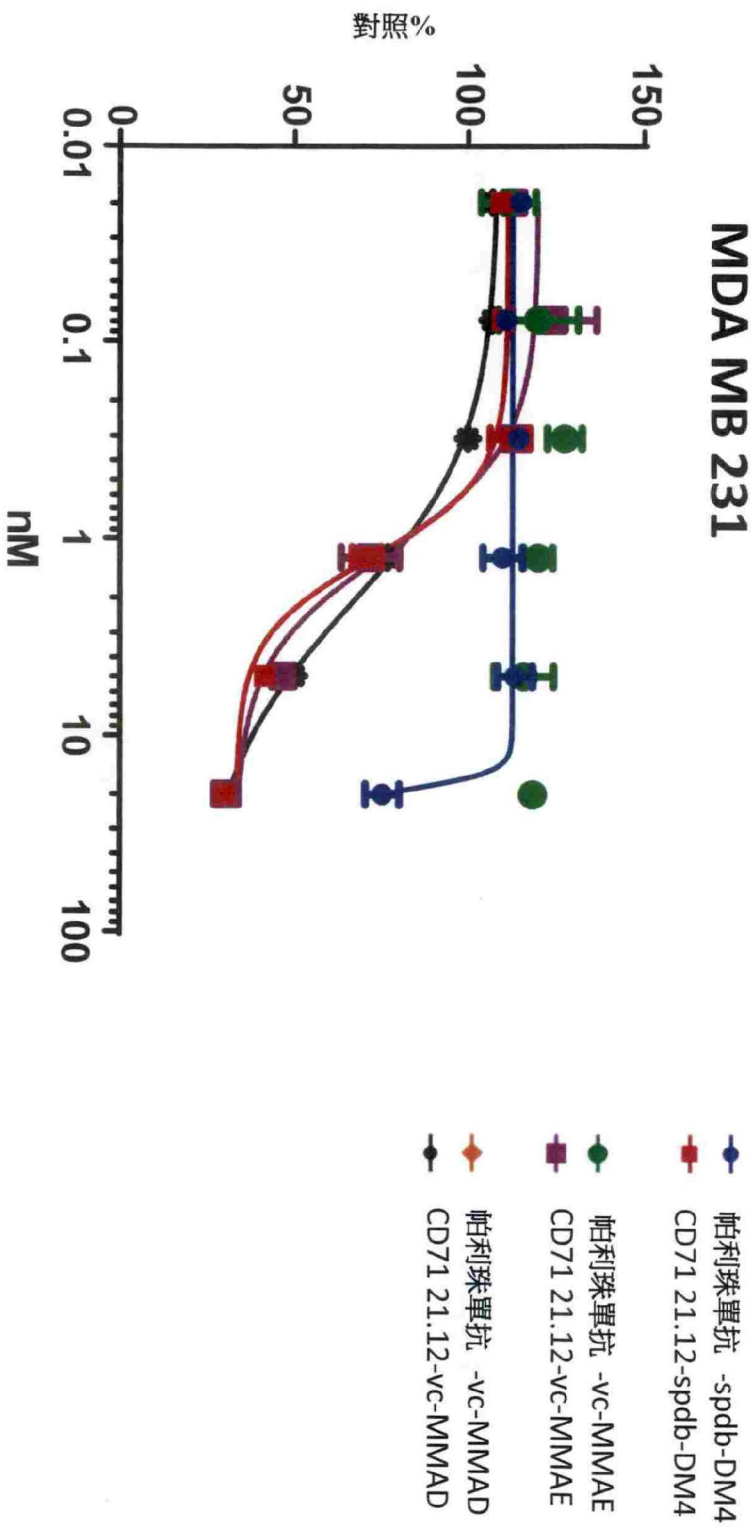

MDA MB 231
對照%
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
帕利珠單抗 -spdb-DM4
CD71 21.12-spdb-DM4
帕利珠單抗 -vc-MMAE
CD71 21.12-vc-MMAE
帕利珠單抗 -vc-MMAD
CD71 21.12-vc-MMAD

圖 17D

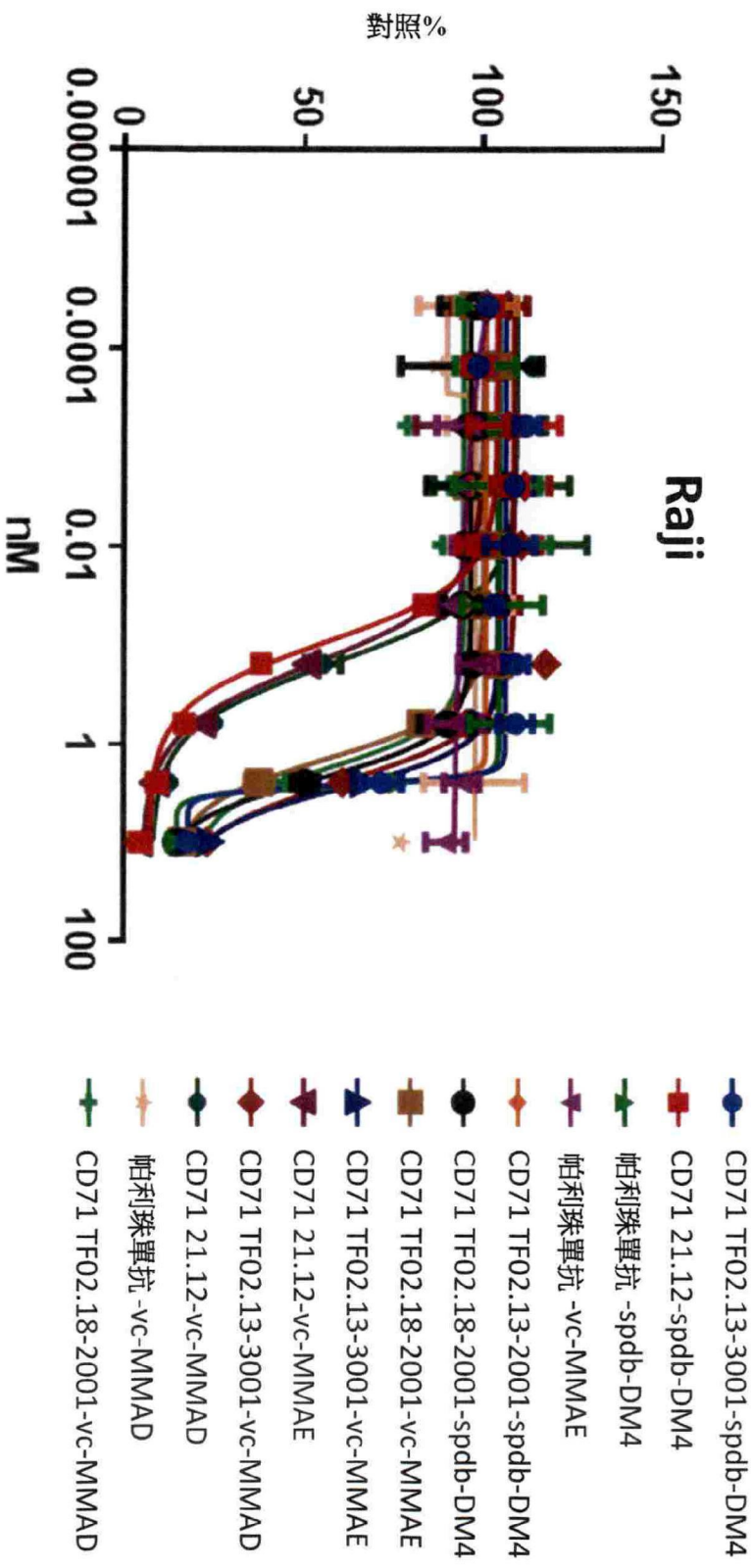

對照%
150
100
50
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
nM
Raji
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4
CD71 21.12-spdb-DM4
帕利珠單抗 -spdb-DM4
帕利珠單抗 -vc-MMAE
CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4
CD71 TF02.18-2001-spdb-DM4
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE
CD71 21.12-vc-MMAE
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD
CD71 21.12-vc-MMAD
帕利珠單抗 -vc-MMAD
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAD

圖 18

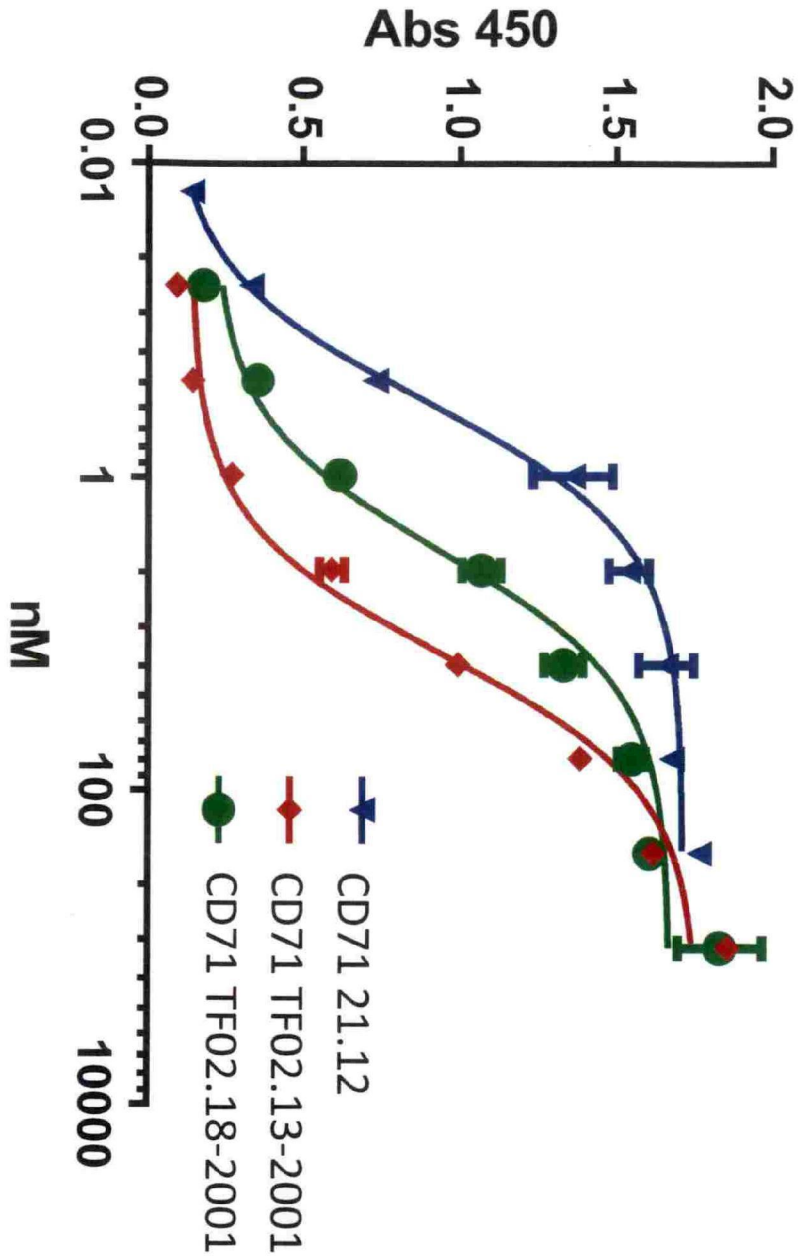

Abs 450
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
0.01
1
100
10000
nM
CD71 21.12
CD71 TF02.13-2001
CD71 TF02.18-2001

圖 19

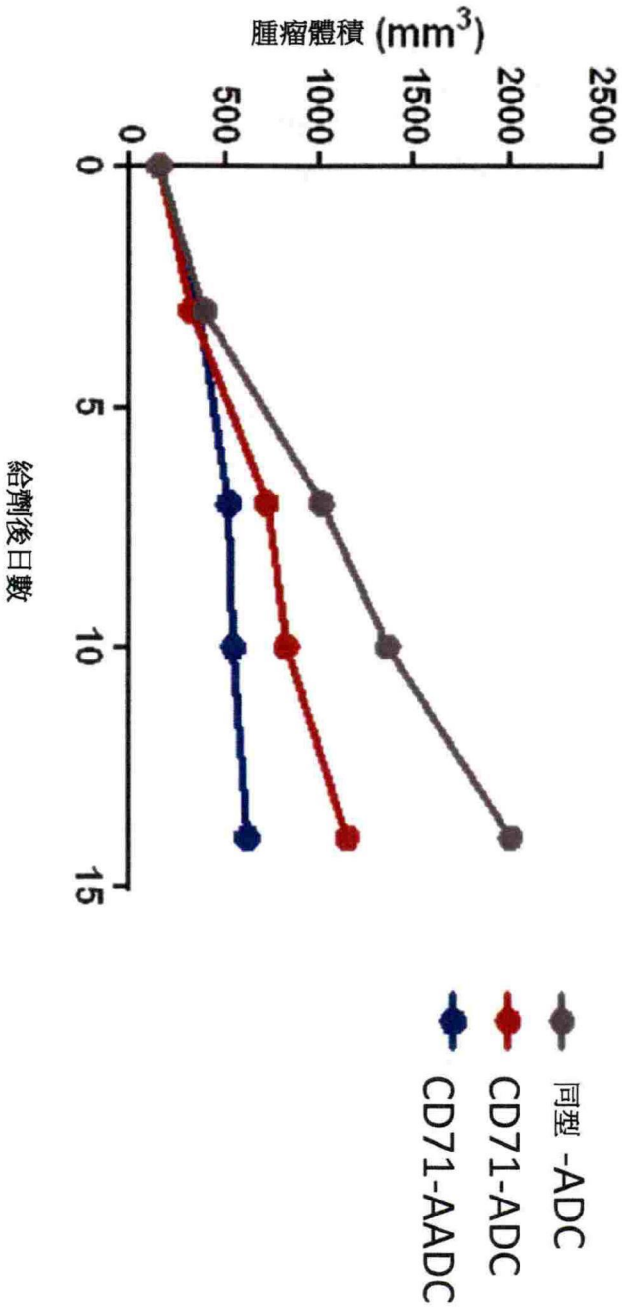


圖 20A

模式 *LY2214*

圖 20B

模式 *LY0257*

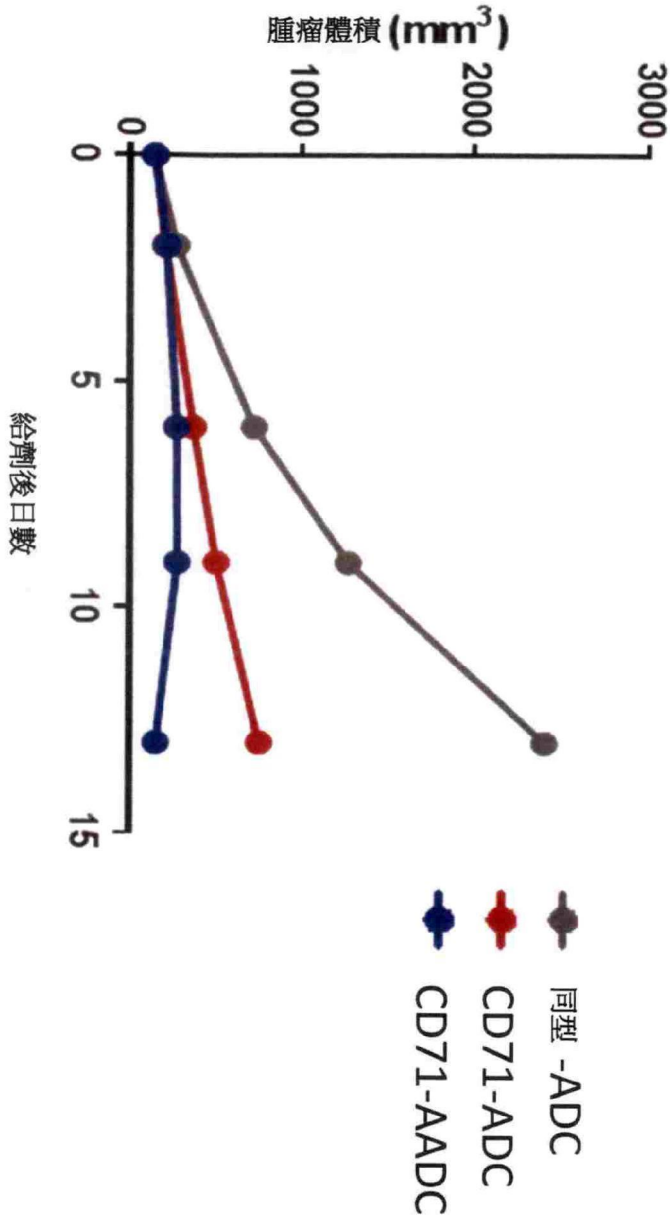


圖 21A

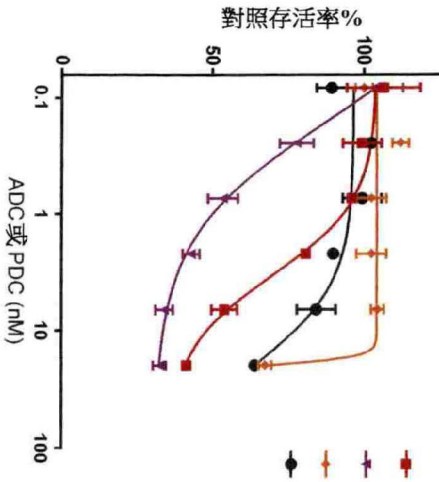


圖 21B

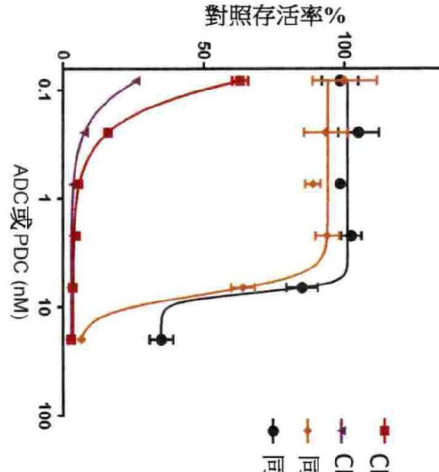


圖 21C

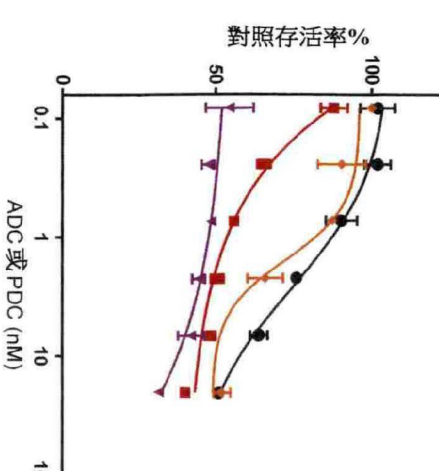
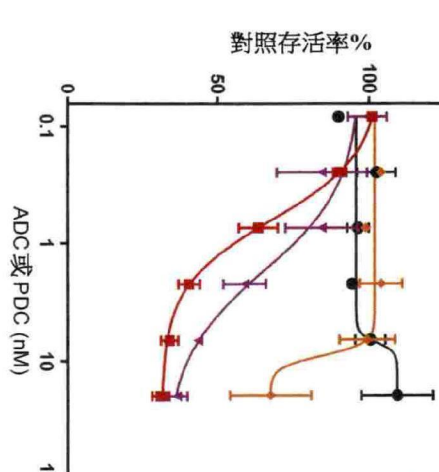


圖 21D



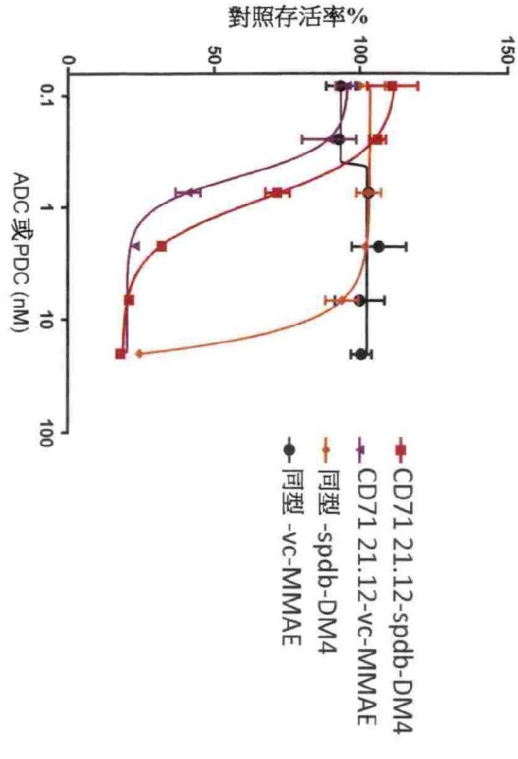


圖 21E

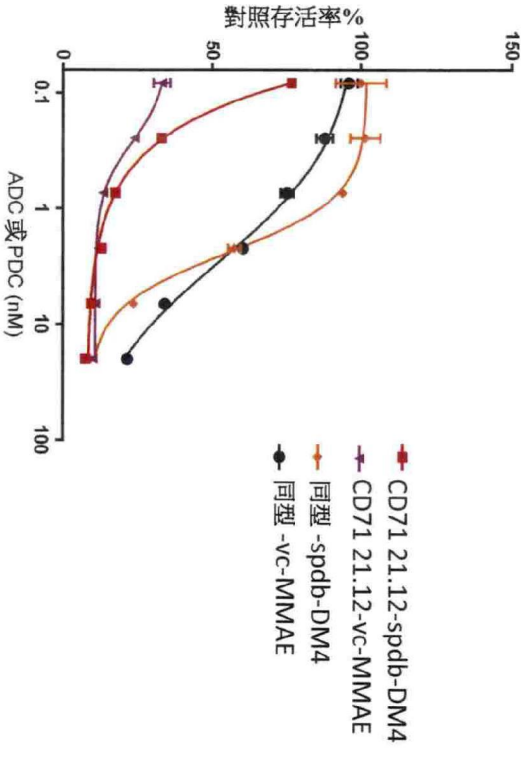


圖 21F

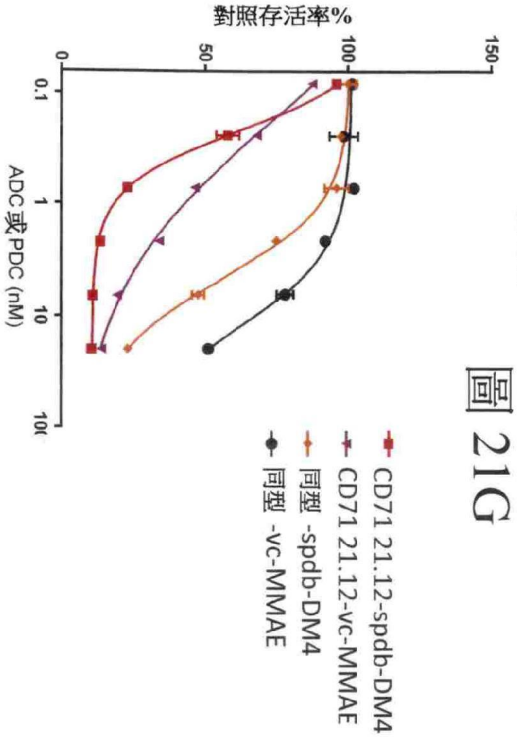


圖 21G

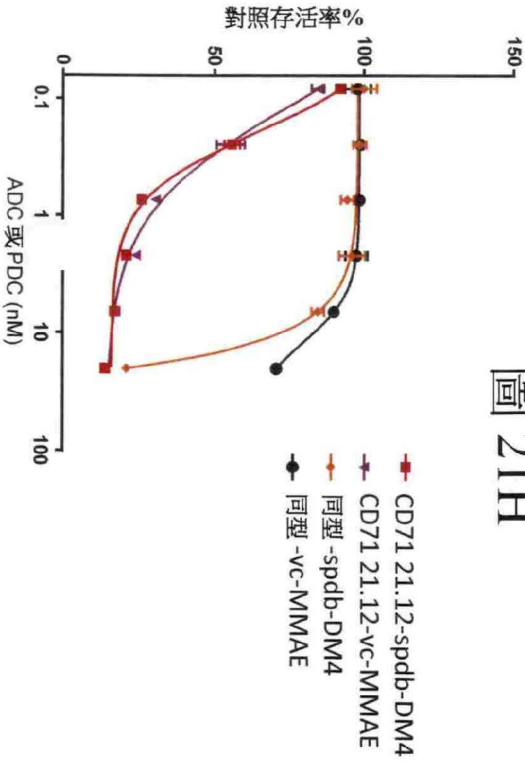


圖 21H

圖 22A

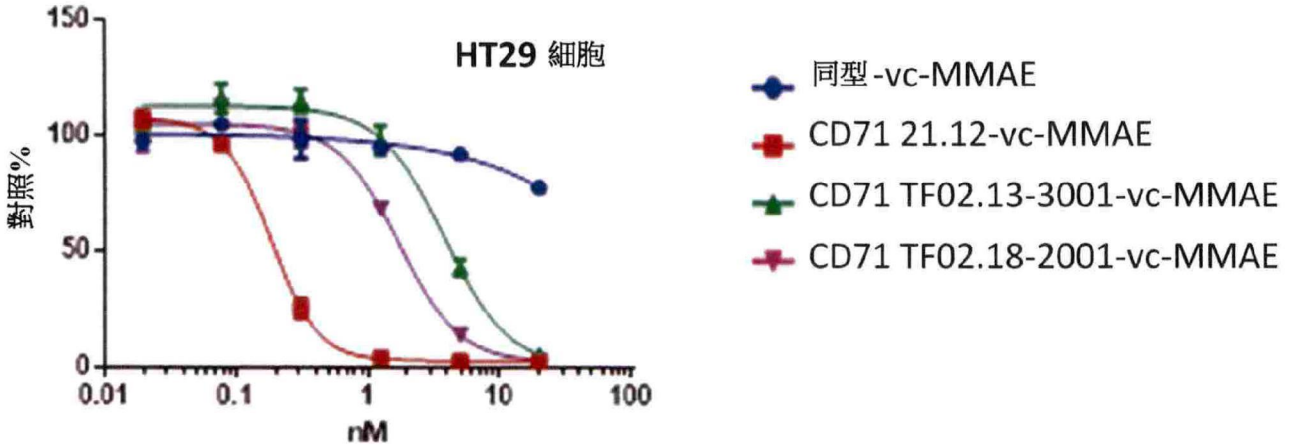

HT29 細胞
對照%
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型-vc-MMAE
CD71 21.12-vc-MMAE
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE

圖 22B

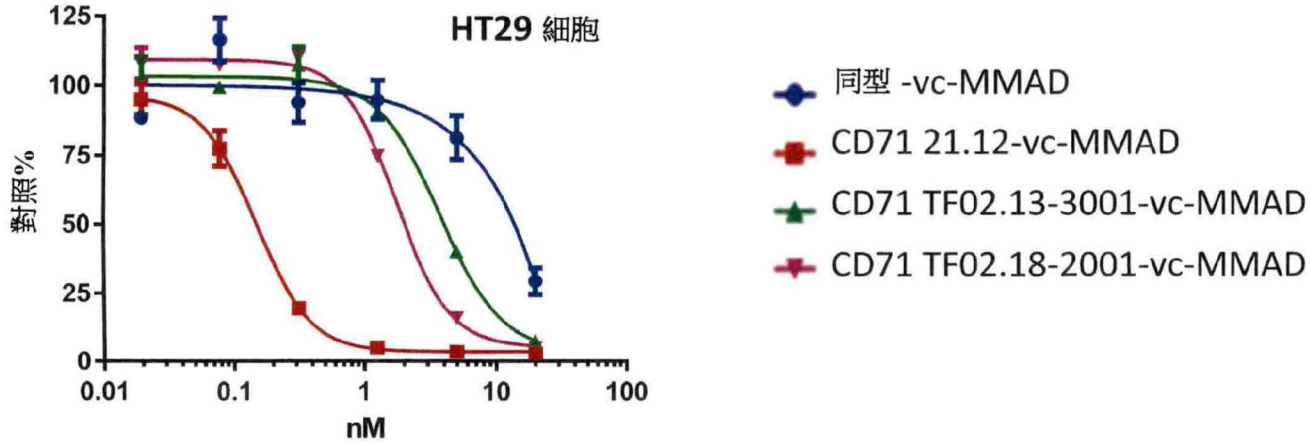
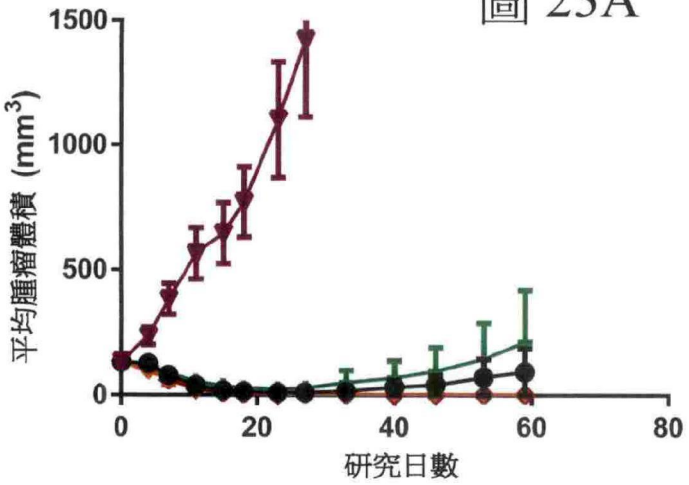

HT29 細胞
對照%
125
100
75
50
25
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 -vc-MMAD
CD71 21.12-vc-MMAD
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAD

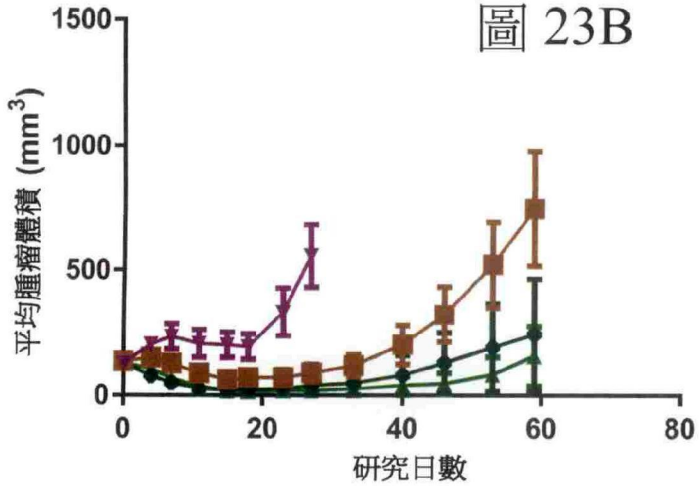
圖 23A



帕利珠單抗 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 21.12-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.18-2001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (5 mg/kg)

在第1及8日IV給劑5 mg/kg

圖 23B



帕利珠單抗 -vc-MMAE (3 mg/kg)
CD71 21.12-vc-MMAE (3 mg/kg)
CD71 TF02.18-2001-vc-MMAE (3 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE (3 mg/kg)

在第1及8日IV 射3 mg/kg

圖 24A

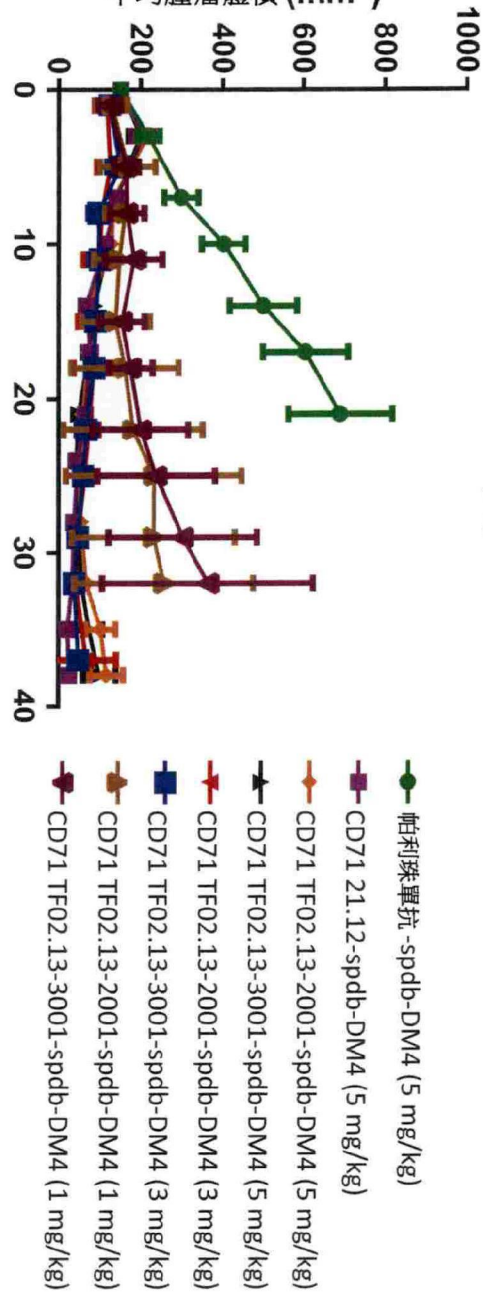

平均腫瘤體積 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
研究日數
帕利珠單抗 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 21.12-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (3 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (3 mg/kg)
CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (1 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (1 mg/kg)

圖 24B

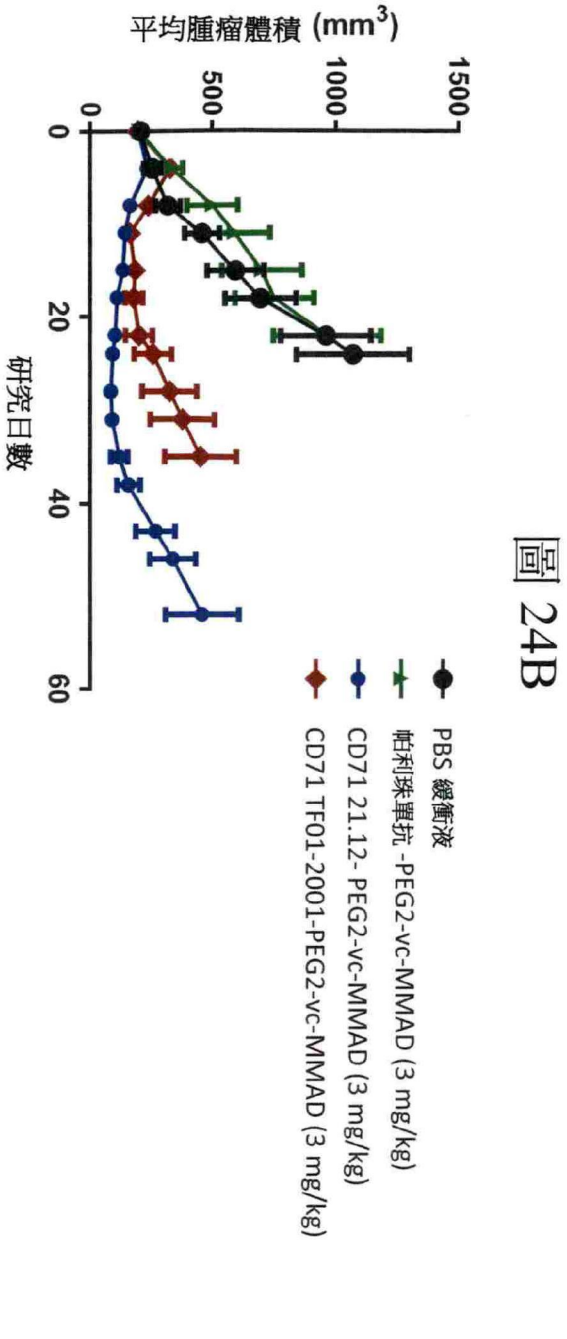

平均腫瘤體積 (mm3)
1500
1000
500
0
0
20
40
60
研究日數
PBS 緩衝液
帕利珠單抗 -PEG2-vc-MMAD (3 mg/kg)
CD71 21.12- PEG2-vc-MMAD (3 mg/kg)
CD71 TF01-2001-PEG2-vc-MMAD (3 mg/kg)

圖 25

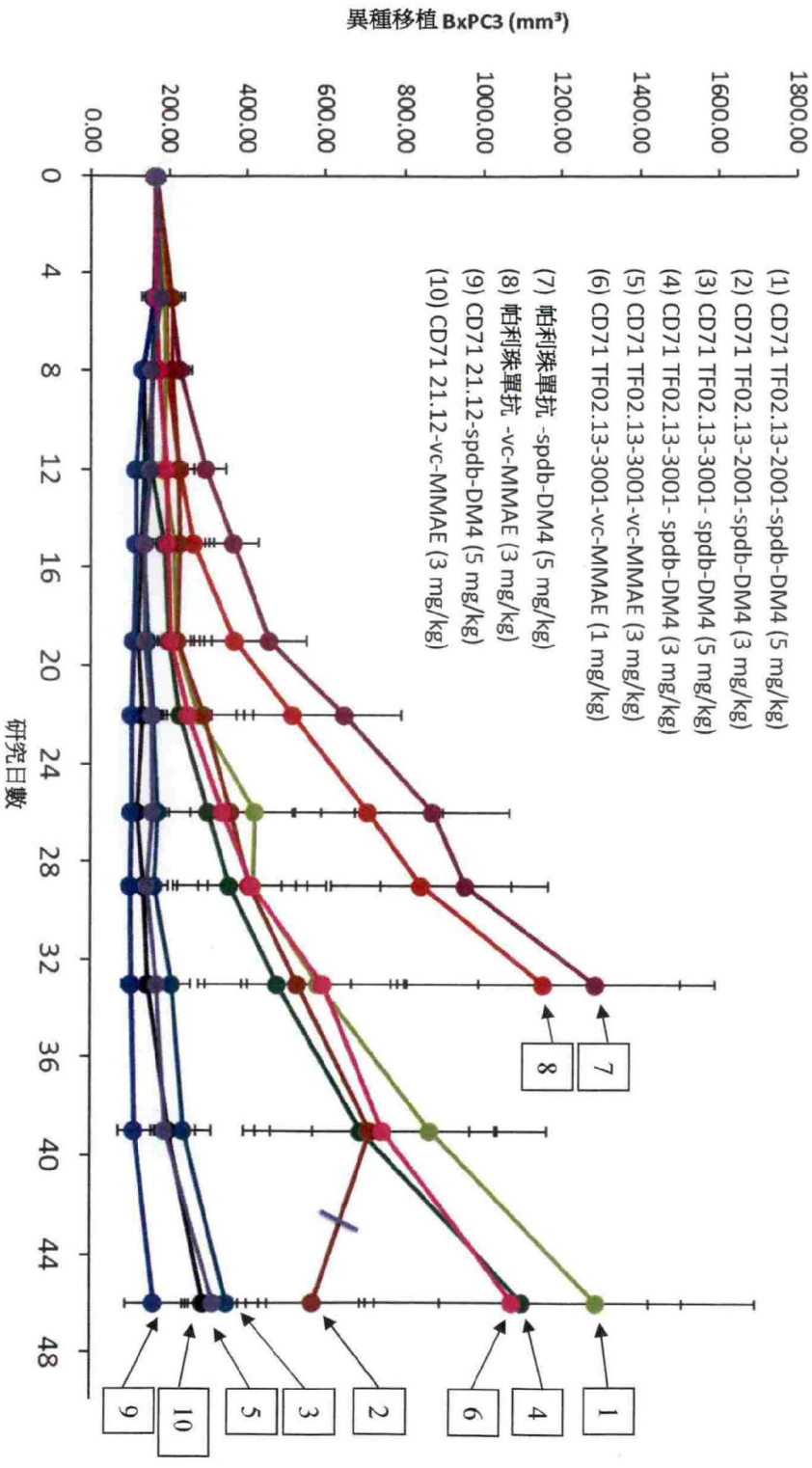

異種移植 BxPC3 (mm³)
1800.00
1600.00
1400.00
1200.00
1000.00
800.00
600.00
400.00
200.00
0.00
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
研究日數
(1) CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
(2) CD71 TF02.13-2001-spdb-DM4 (3 mg/kg)
(3) CD71 TF02.13-3001- spdb-DM4 (5 mg/kg)
(4) CD71 TF02.13-3001- spdb-DM4 (3 mg/kg)
(5) CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE (3 mg/kg)
(6) CD71 TF02.13-3001-vc-MMAE (1 mg/kg)
(7) 帕利珠單抗 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
(8) 帕利珠單抗 -vc-MMAE (3 mg/kg)
(9) CD71 21.12-spdb-DM4 (5 mg/kg)
(10) CD71 21.12-vc-MMAE (3 mg/kg)
8
7
9
10
5
3
2
6
4
1

圖 26A

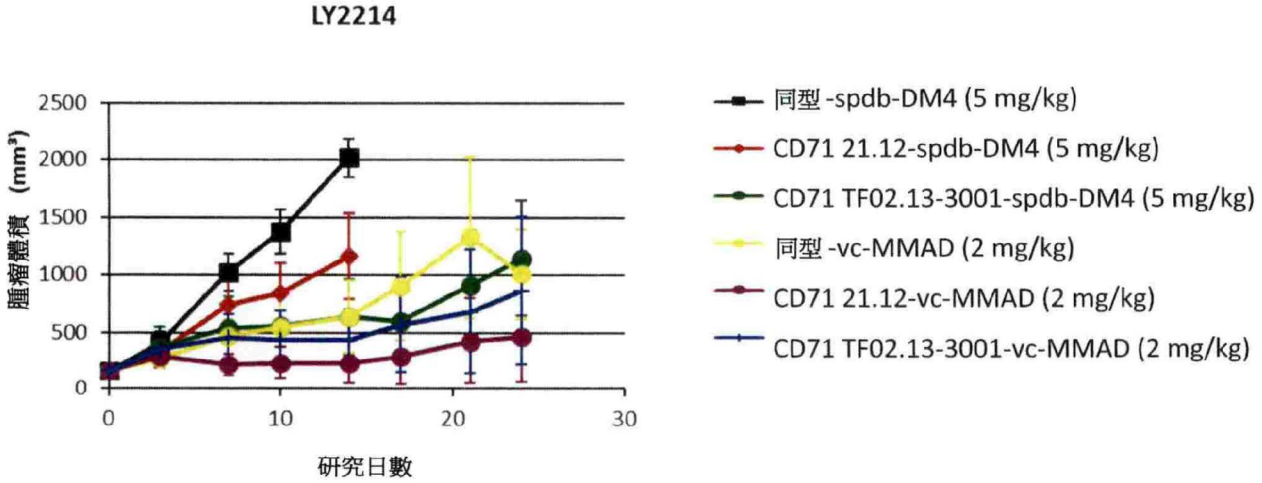

LY2214
腫瘤體積 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
研究日數
同型 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 21.12-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
同型 -vc-MMAD (2 mg/kg)
CD71 21.12-vc-MMAD (2 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD (2 mg/kg)

圖 26B

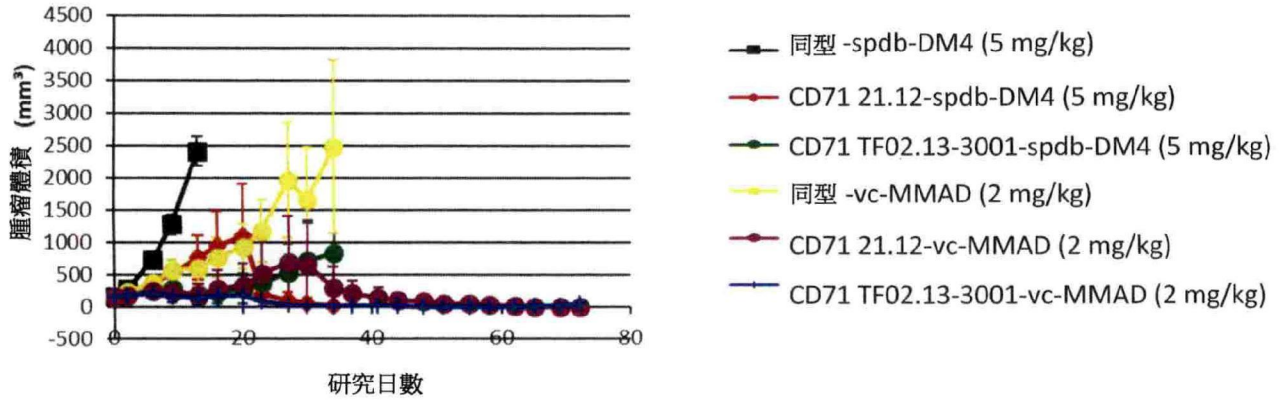

LY0257
腫瘤體積 (mm³)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
0
20
40
60
80
研究日數
同型 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 21.12-spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (5 mg/kg)
同型 -vc-MMAD (2 mg/kg)
CD71 21.12-vc-MMAD (2 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-vc-MMAD (2 mg/kg)

圖 27A

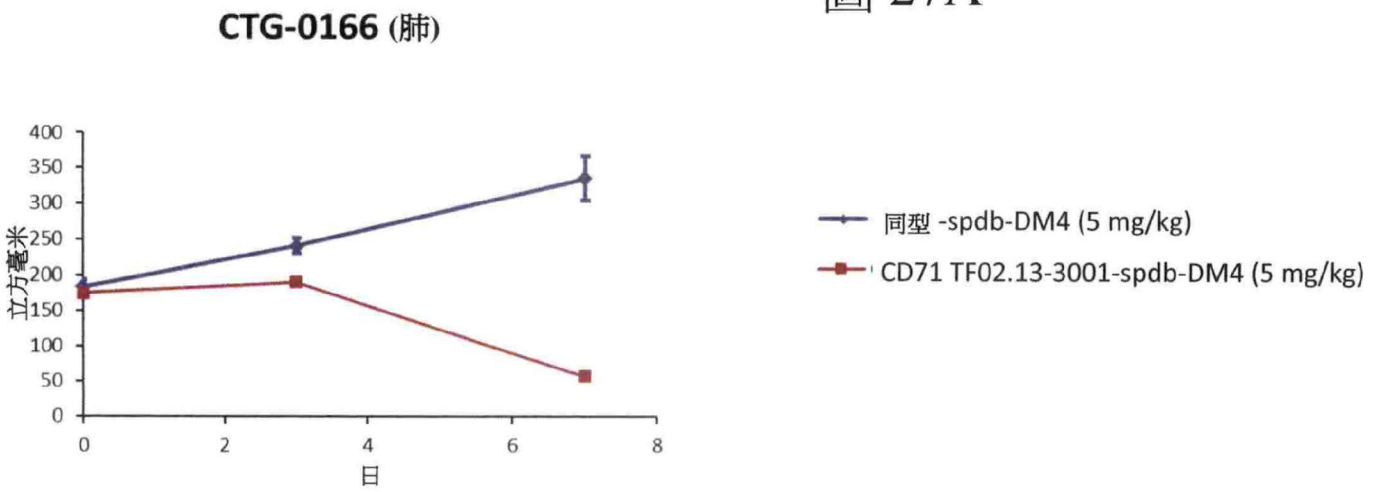
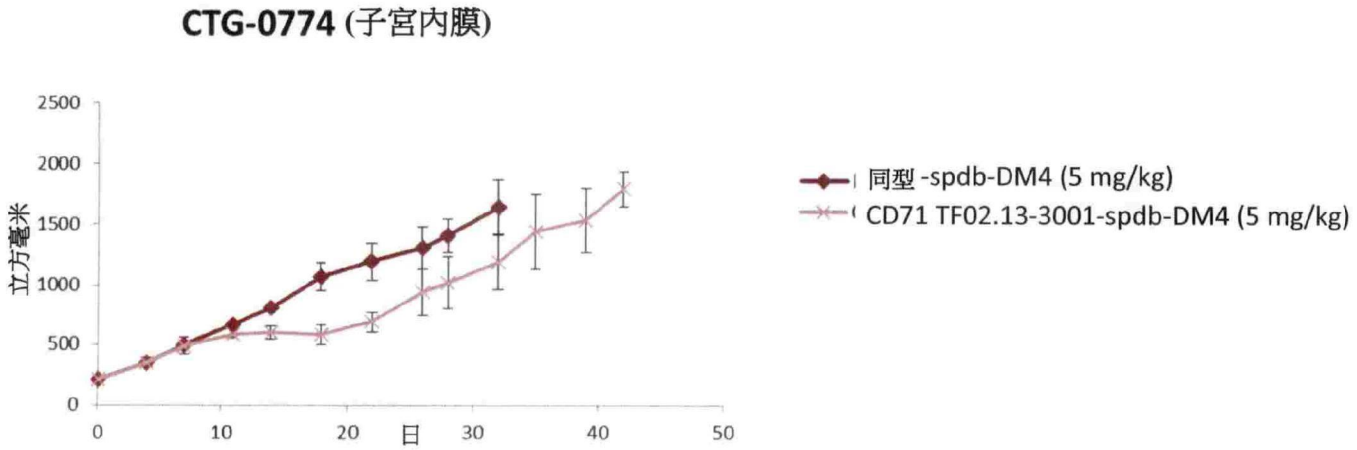

CTG-0166 (肺)
立方毫米
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
2
4
6
8
日
同型 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (5 mg/kg)

圖 27B


CTG-0774 (子宮內膜)
立方毫米
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
日
同型 -spdb-DM4 (5 mg/kg)
CD71 TF02.13-3001-spdb-DM4 (5 mg/kg)

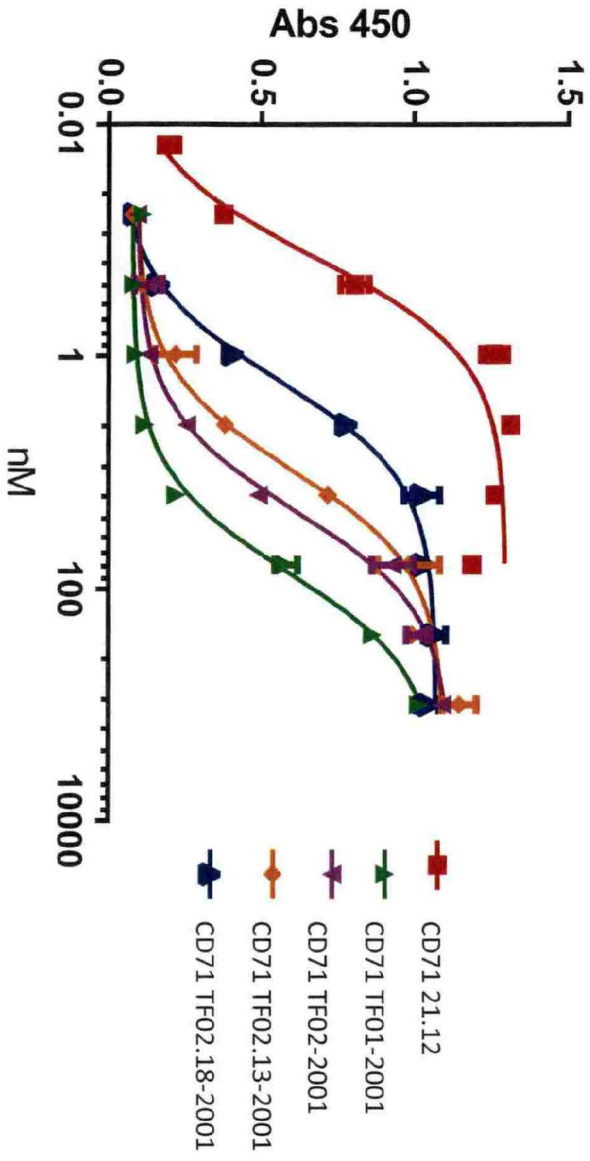

Abs 450
0.0
0.5
1.0
1.5
0.01
1
100
10000
nM
CD71 21.12
CD71 TF01-2001
CD71 TF02-2001
CD71 TF02.13-2001
CD71 TF02.18-2001

圖 28

圖 29A

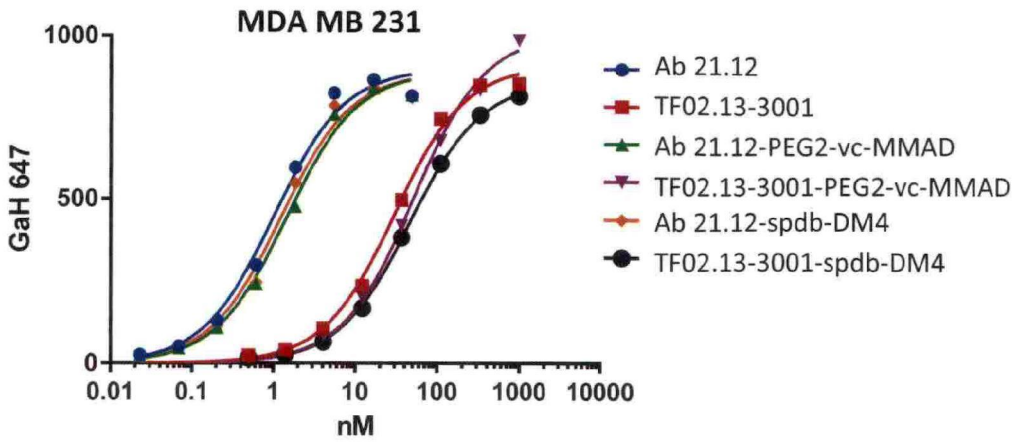


圖 29B

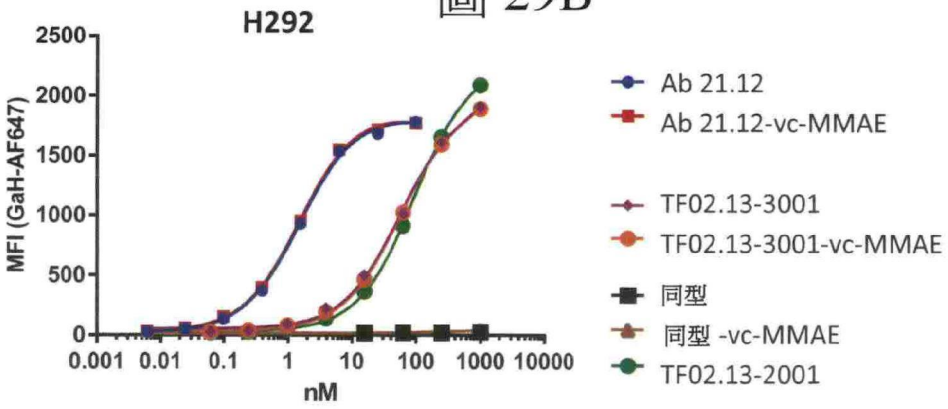


圖 29C

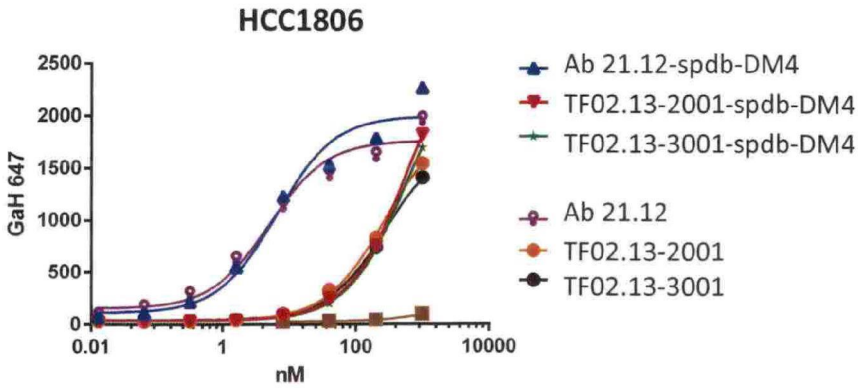


圖 30A

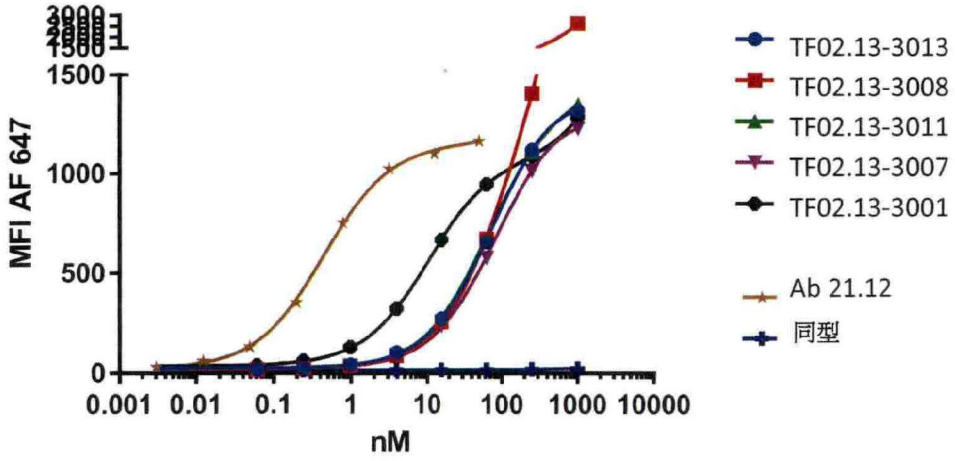

MFI AF 647
1500
1000
500
0
0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000 10000
nM
TF02.13-3013
TF02.13-3008
TF02.13-3011
TF02.13-3007
TF02.13-3001
Ab 21.12
同型

圖 30B

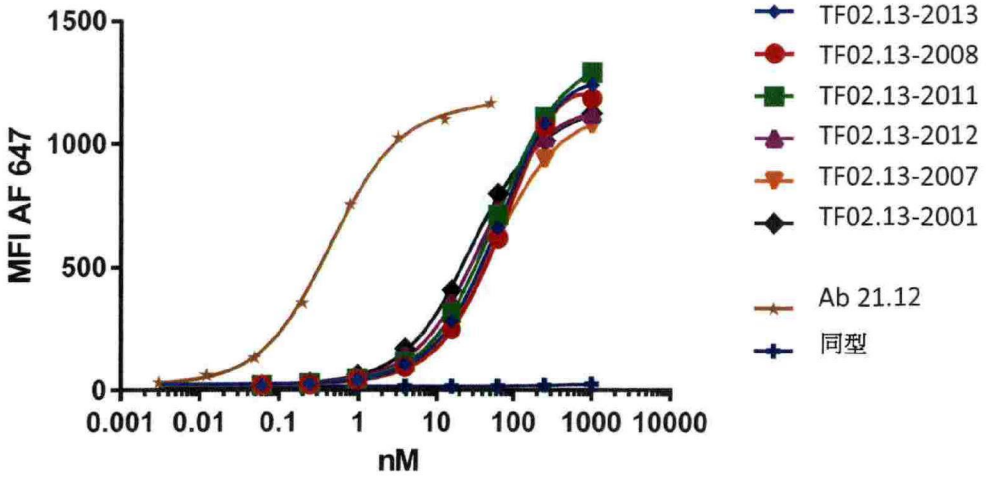

MFI AF 647
1500
1000
500
0
0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000 10000
nM
TF02.13-2013
TF02.13-2008
TF02.13-2011
TF02.13-2012
TF02.13-2007
TF02.13-2001
Ab 21.12
同型

圖 30C

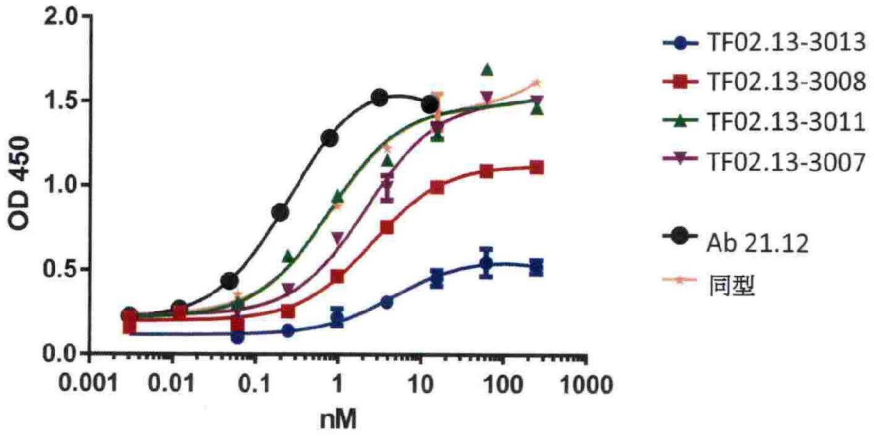

2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD 450
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
TF02.13-3013
TF02.13-3008
TF02.13-3011
TF02.13-3007
Ab 21.12
同型

圖 30D

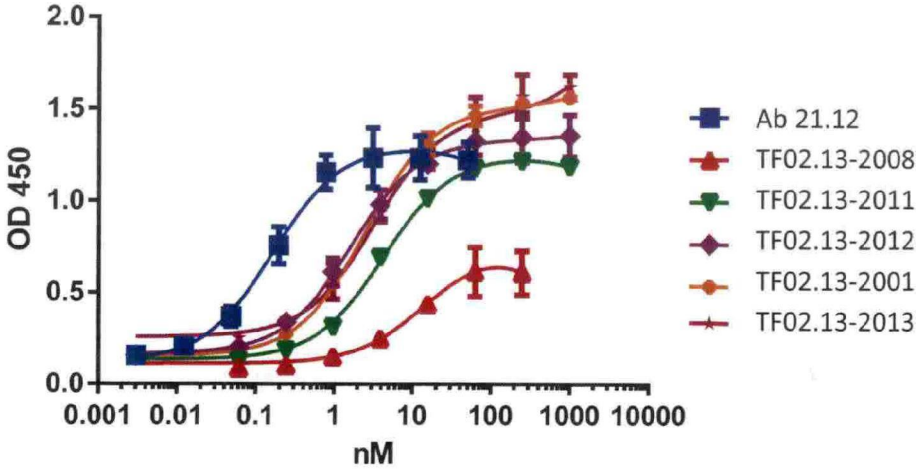

2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD 450
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
Ab 21.12
TF02.13-2008
TF02.13-2011
TF02.13-2012
TF02.13-2001
TF02.13-2013

圖 31A

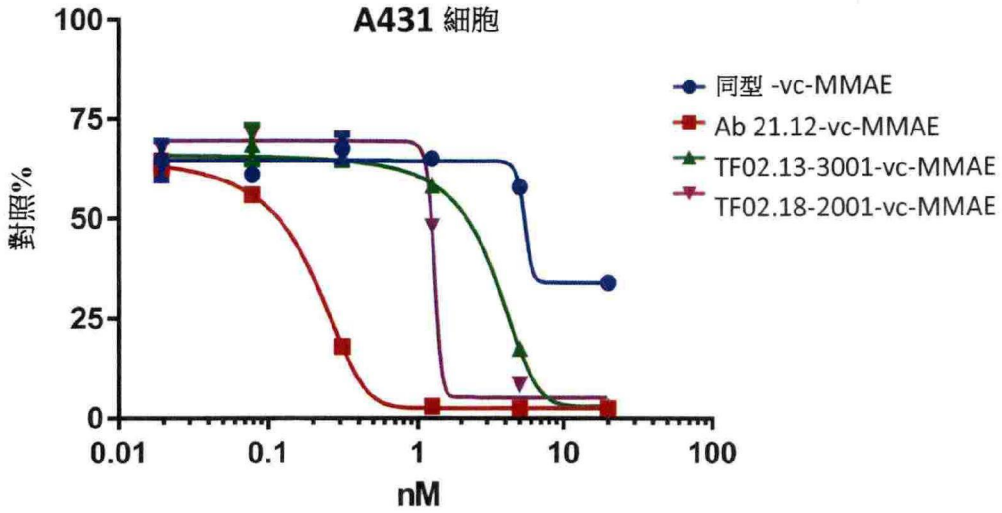

A431 細胞
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 -vc-MMAE
Ab 21.12-vc-MMAE
TF02.13-3001-vc-MMAE
TF02.18-2001-vc-MMAE

圖 31B

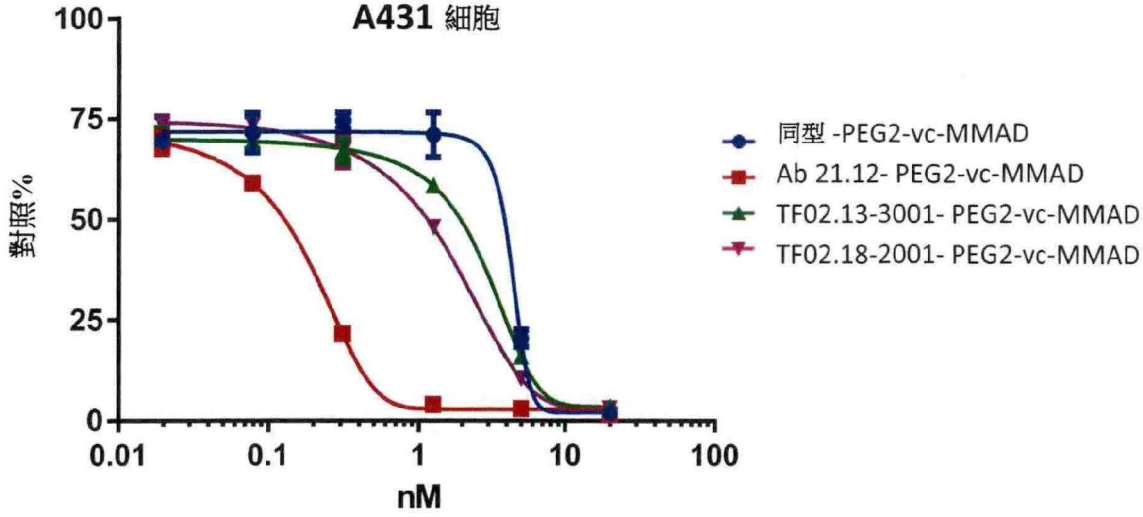

A431 細胞
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 -PEG2-vc-MMAD
Ab 21.12- PEG2-vc-MMAD
TF02.13-3001- PEG2-vc-MMAD
TF02.18-2001- PEG2-vc-MMAD

圖 31C

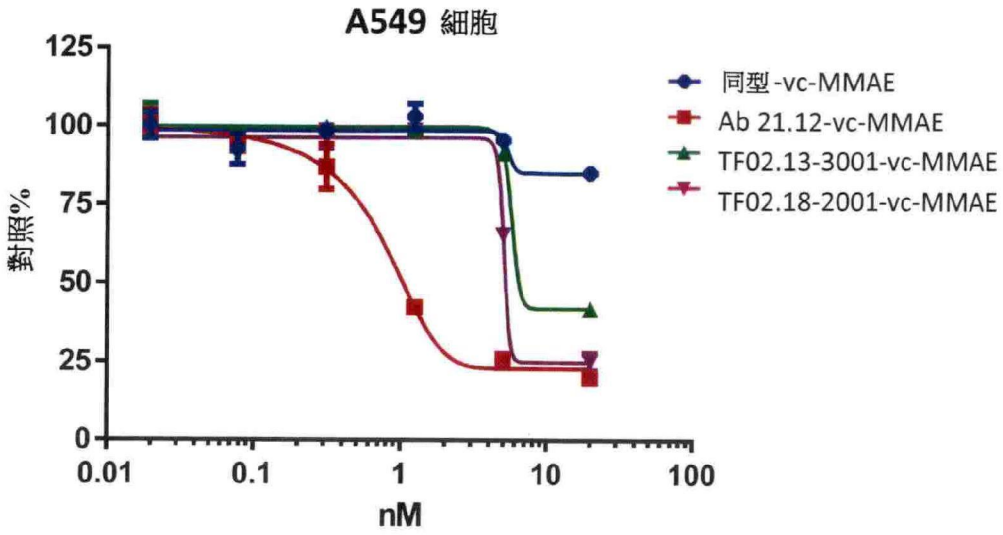

A549 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型-vc-MMAE
Ab 21.12-vc-MMAE
TF02.13-3001-vc-MMAE
TF02.18-2001-vc-MMAE

圖 31D

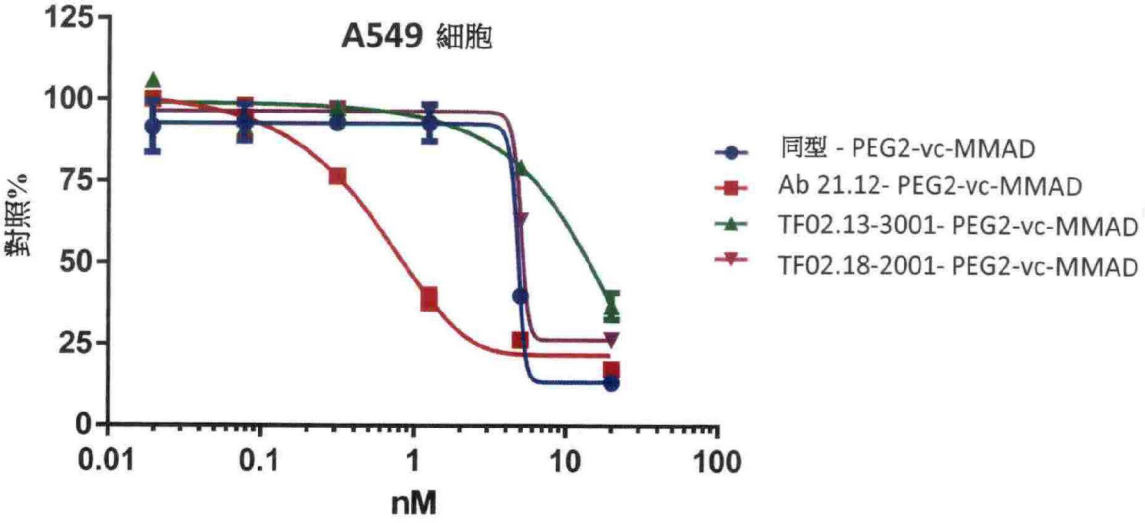

A549 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 - PEG2-vc-MMAD
Ab 21.12- PEG2-vc-MMAD
TF02.13-3001- PEG2-vc-MMAD
TF02.18-2001- PEG2-vc-MMAD

圖 31E

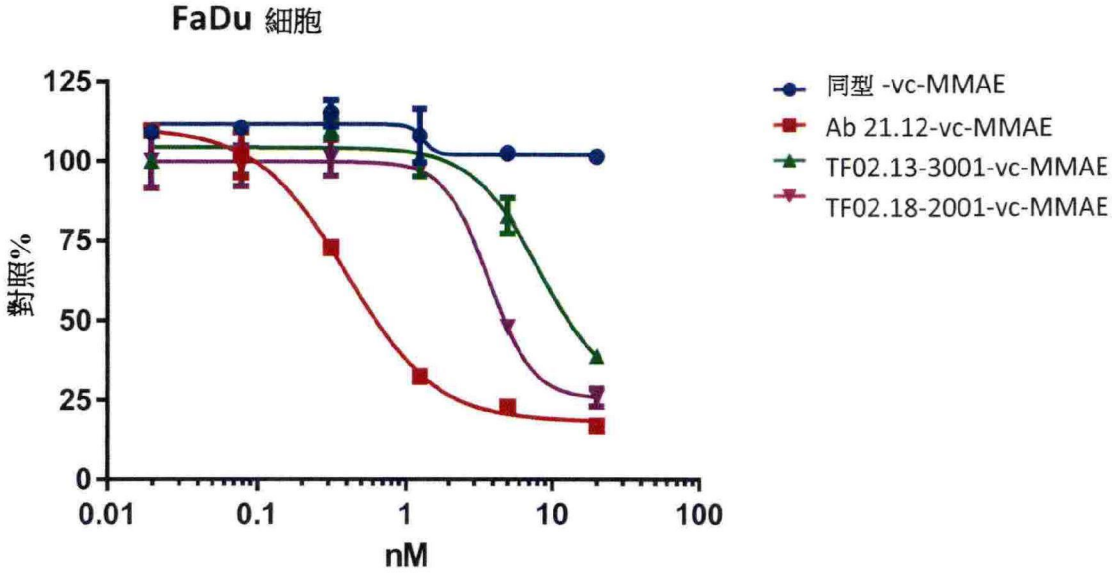

FaDu 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 -vc-MMAE
Ab 21.12-vc-MMAE
TF02.13-3001-vc-MMAE
TF02.18-2001-vc-MMAE

圖 31F

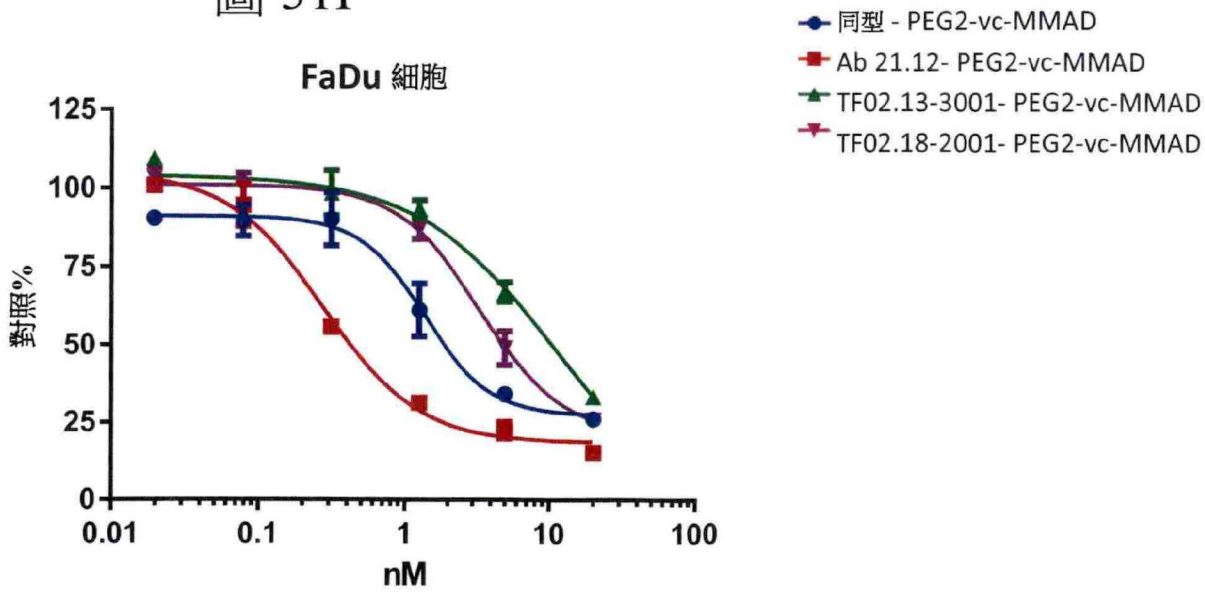

FaDu 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 - PEG2-vc-MMAD
Ab 21.12- PEG2-vc-MMAD
TF02.13-3001- PEG2-vc-MMAD
TF02.18-2001- PEG2-vc-MMAD

圖 31G

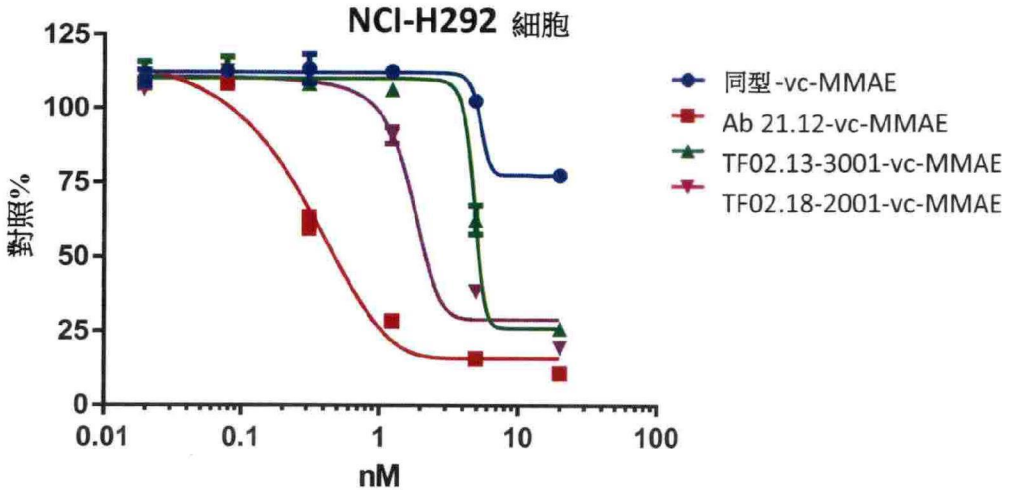

NCI-H292 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型-vc-MMAE
Ab 21.12-vc-MMAE
TF02.13-3001-vc-MMAE
TF02.18-2001-vc-MMAE

圖 31H

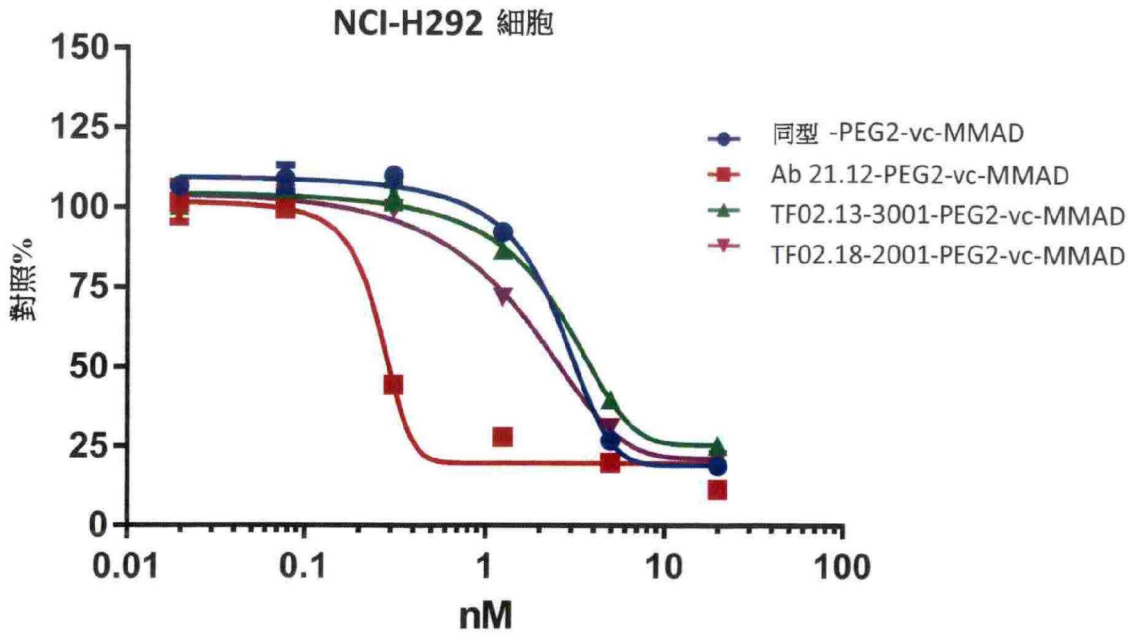

NCI-H292 細胞
150
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 -PEG2-vc-MMAD
Ab 21.12-PEG2-vc-MMAD
TF02.13-3001-PEG2-vc-MMAD
TF02.18-2001-PEG2-vc-MMAD

圖 31I

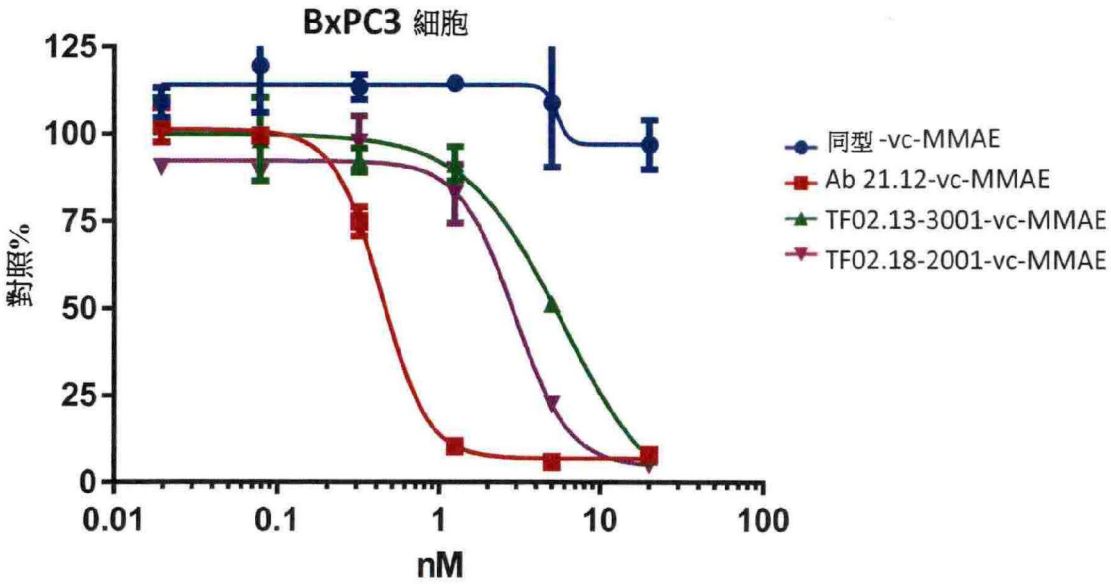

BxPC3 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 -vc-MMAE
Ab 21.12-vc-MMAE
TF02.13-3001-vc-MMAE
TF02.18-2001-vc-MMAE

圖 31J

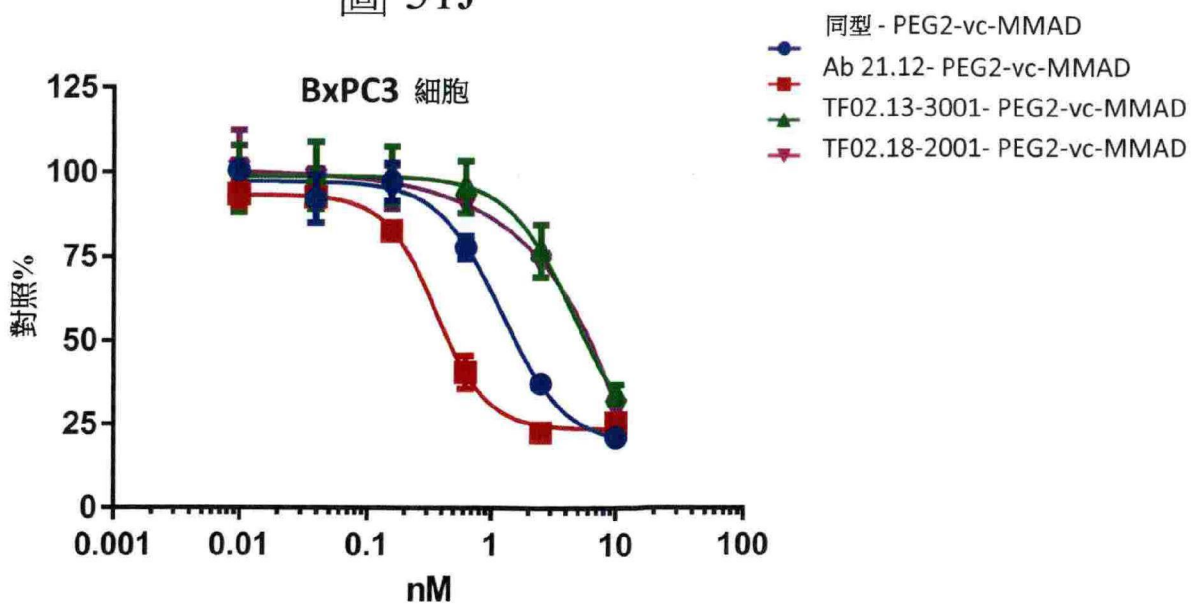

BxPC3 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
同型 - PEG2-vc-MMAD
Ab 21.12- PEG2-vc-MMAD
TF02.13-3001- PEG2-vc-MMAD
TF02.18-2001- PEG2-vc-MMAD

圖 32A

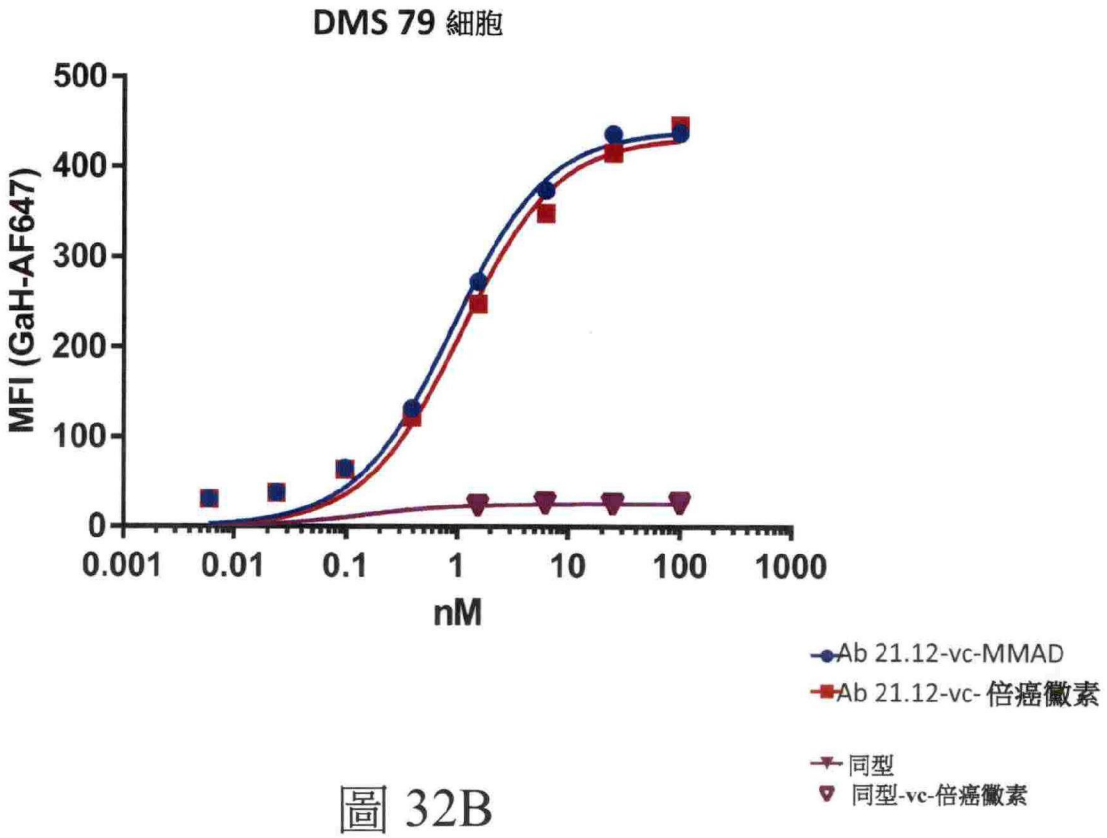

DMS 79 細胞
MFI (GaH-AF647)
500
400
300
200
100
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
Ab 21.12-vc-MMAD
Ab 21.12-vc-倍癌黴素
同型
同型-vc-倍癌黴素

圖 32B

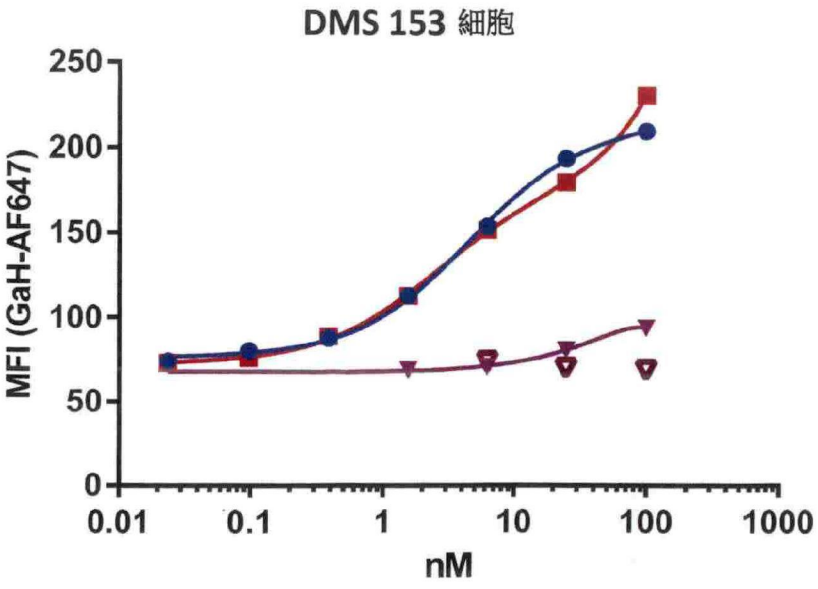

DMS 153 細胞
MFI (GaH-AF647)
250
200
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

圖 33A

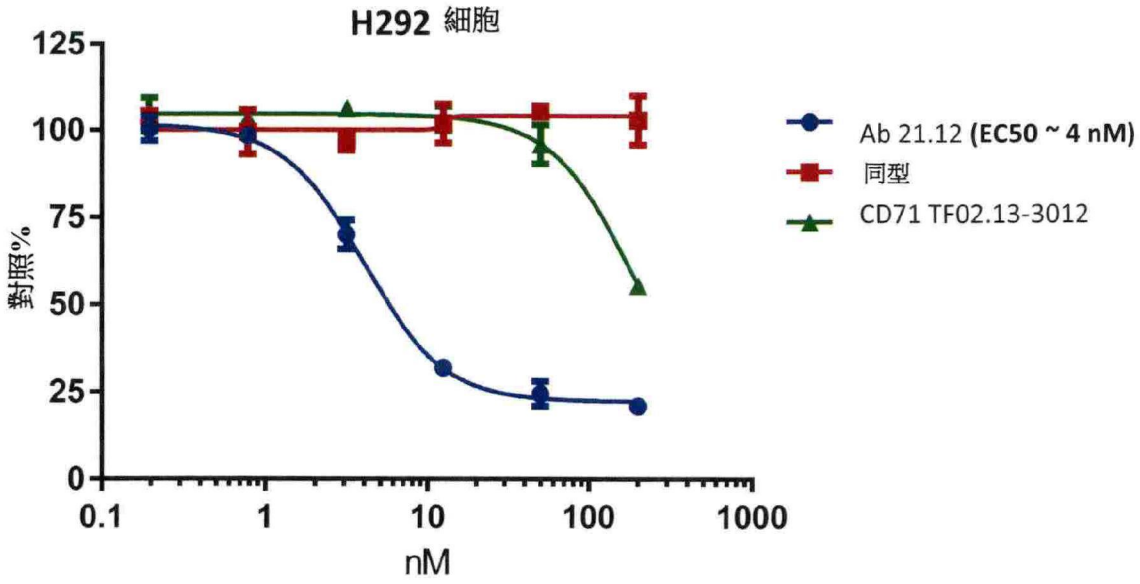
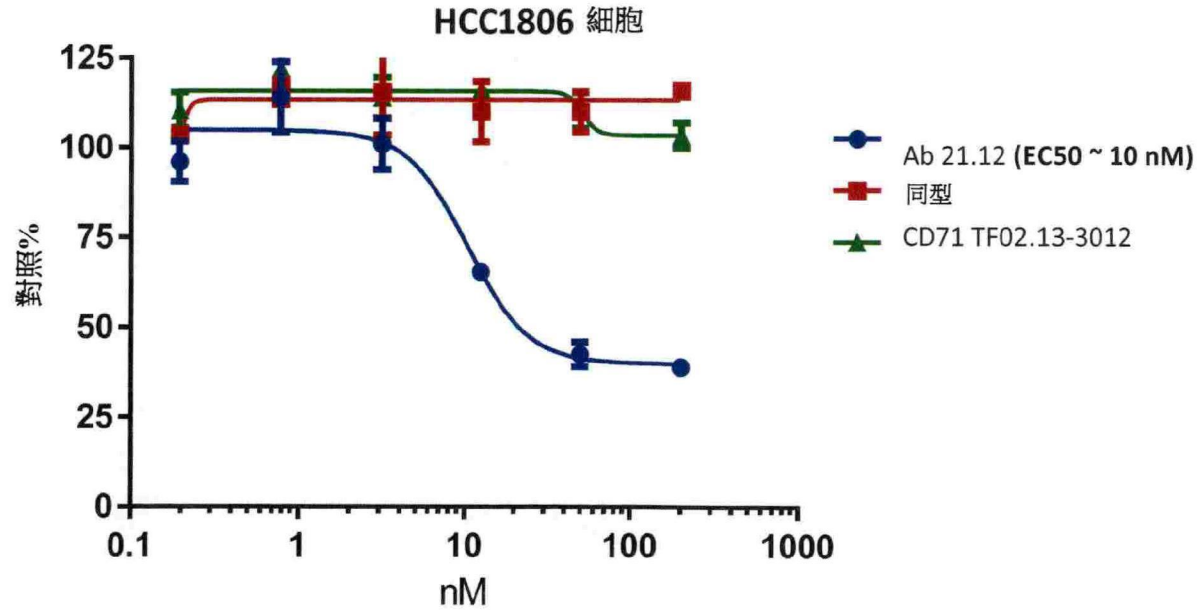

H292 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.1
1
10
100
1000
nM
Ab 21.12 (EC50 ~ 4 nM)
同型
CD71 TF02.13-3012

圖 33B


HCC1806 細胞
125
100
75
50
25
0
對照%
0.1
1
10
100
1000
nM
Ab 21.12 (EC50 ~ 10 nM)
同型
CD71 TF02.13-3012

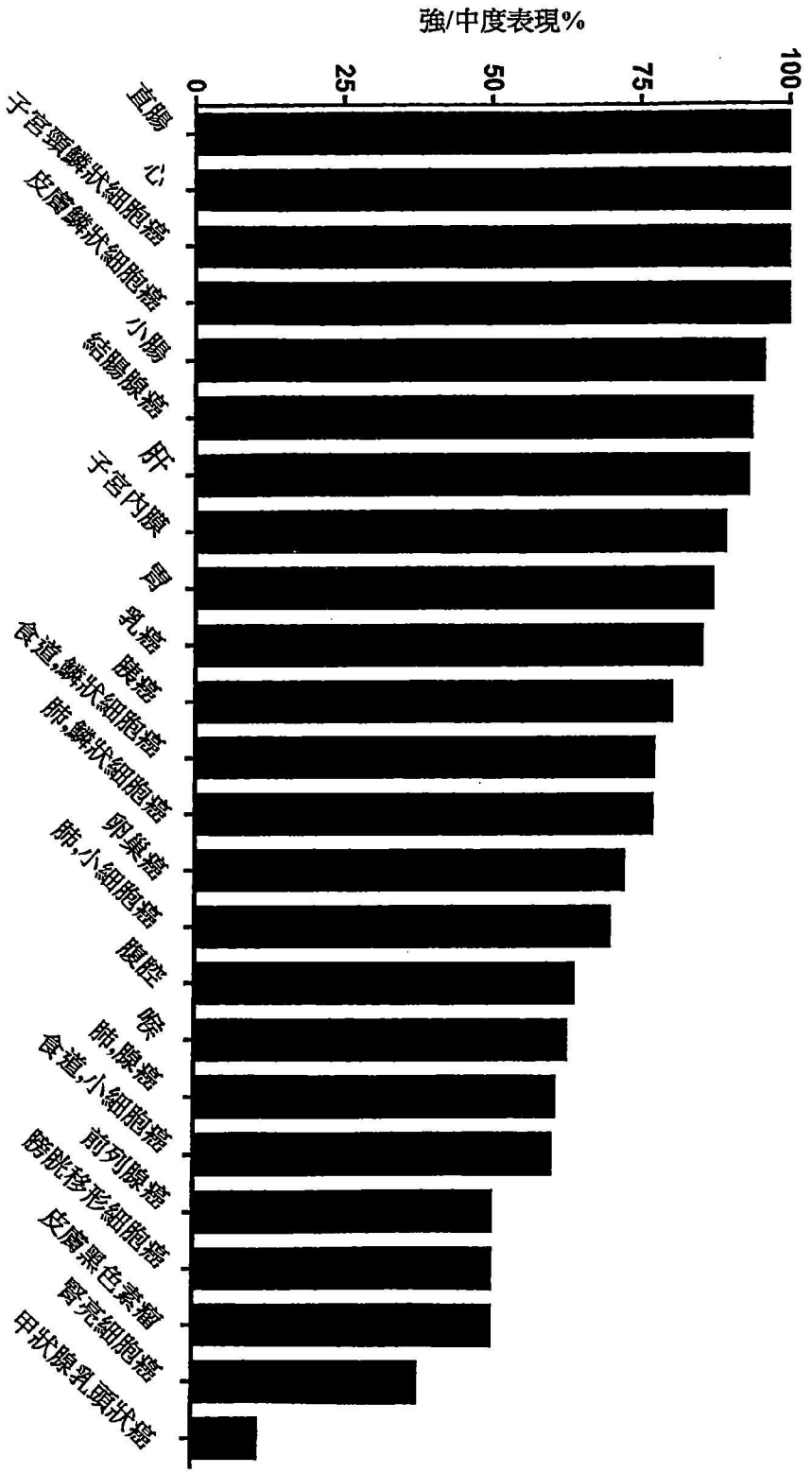

強/中度表現%
0
25
50
75
100
直腸
心
子宮頸鱗狀細胞癌
皮膚鱗狀細胞癌
小腸
結腸腺癌
肝
子宮內膜
胃
乳癌
腎癌
食道,鱗狀細胞癌
肺,鱗狀細胞癌
卵巢癌
肺,小細胞癌
腹腔
喉
肺,腺癌
食道,小細胞癌
前列腺癌
膀胱移形細胞癌
皮膚黑色素瘤
腎亮細胞癌
甲狀腺乳頭狀癌

圖 34

圖 35

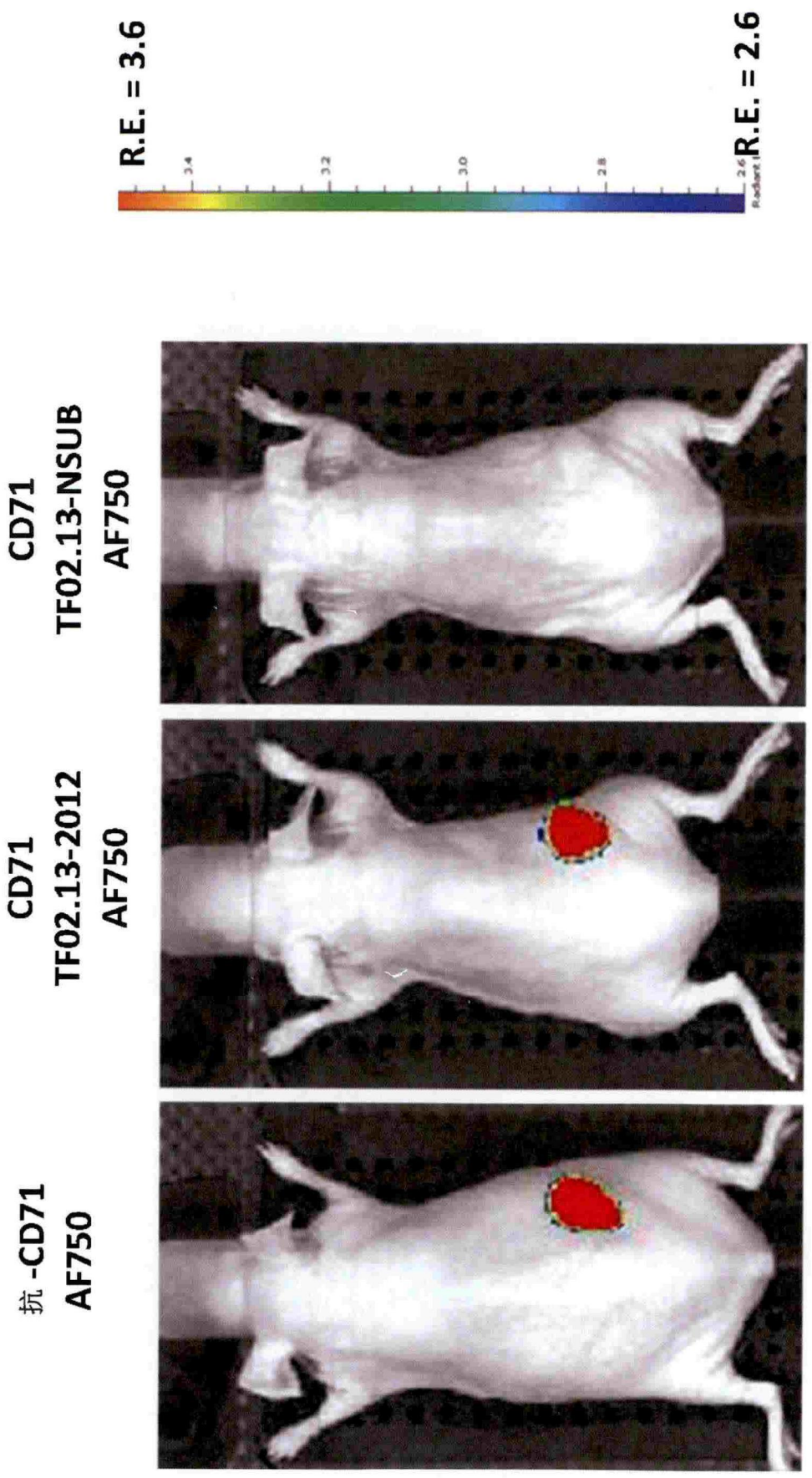
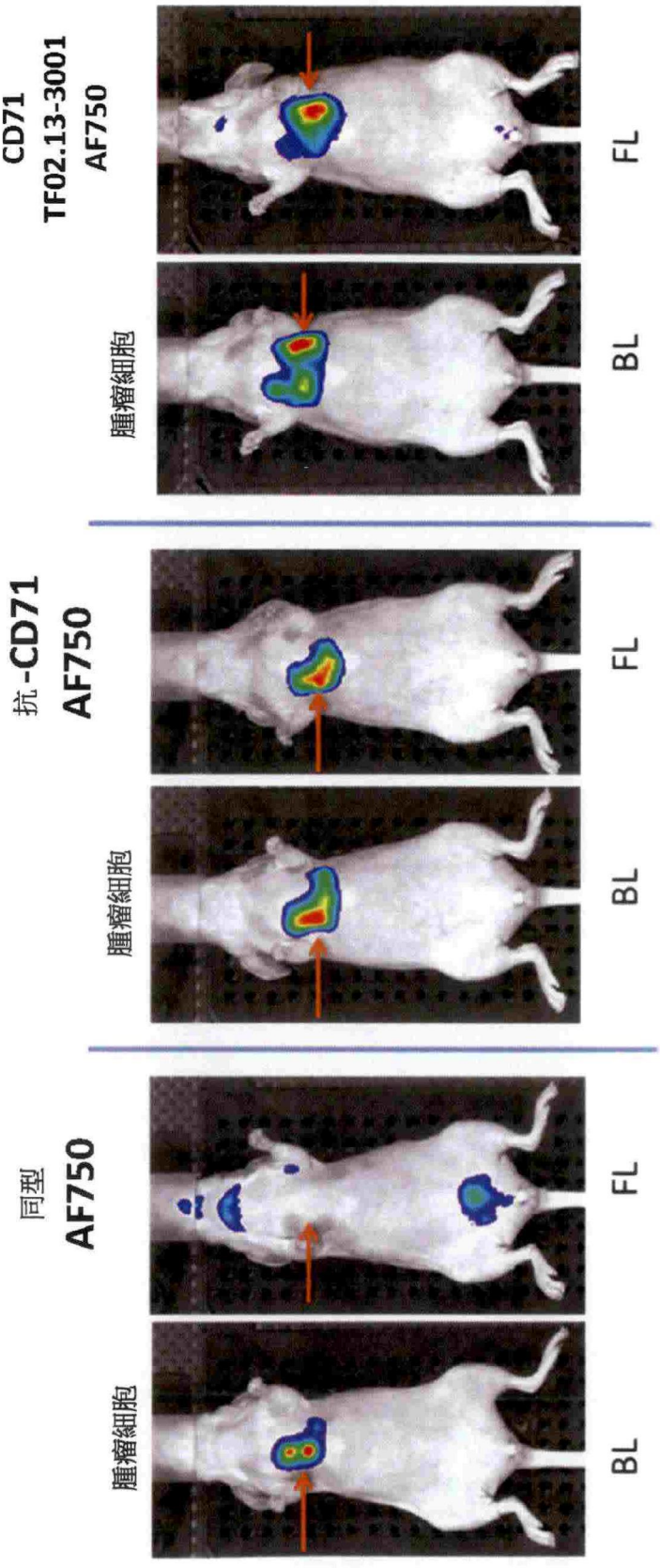

抗 -CD71
AF750
CD71
TF02.13-2012
AF750
CD71
TF02.13-NSUB
AF750
R.E. = 3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
Radiant
R.E. = 2.6

圖 36


同型
AF750
腫瘤細胞
BL
FL
抗-CD71
AF750
腫瘤細胞
BL
FL
CD71
TF02.13-3001
AF750
腫瘤細胞
BL
FL
BL: 生物發光影像
FL: 螢光影像

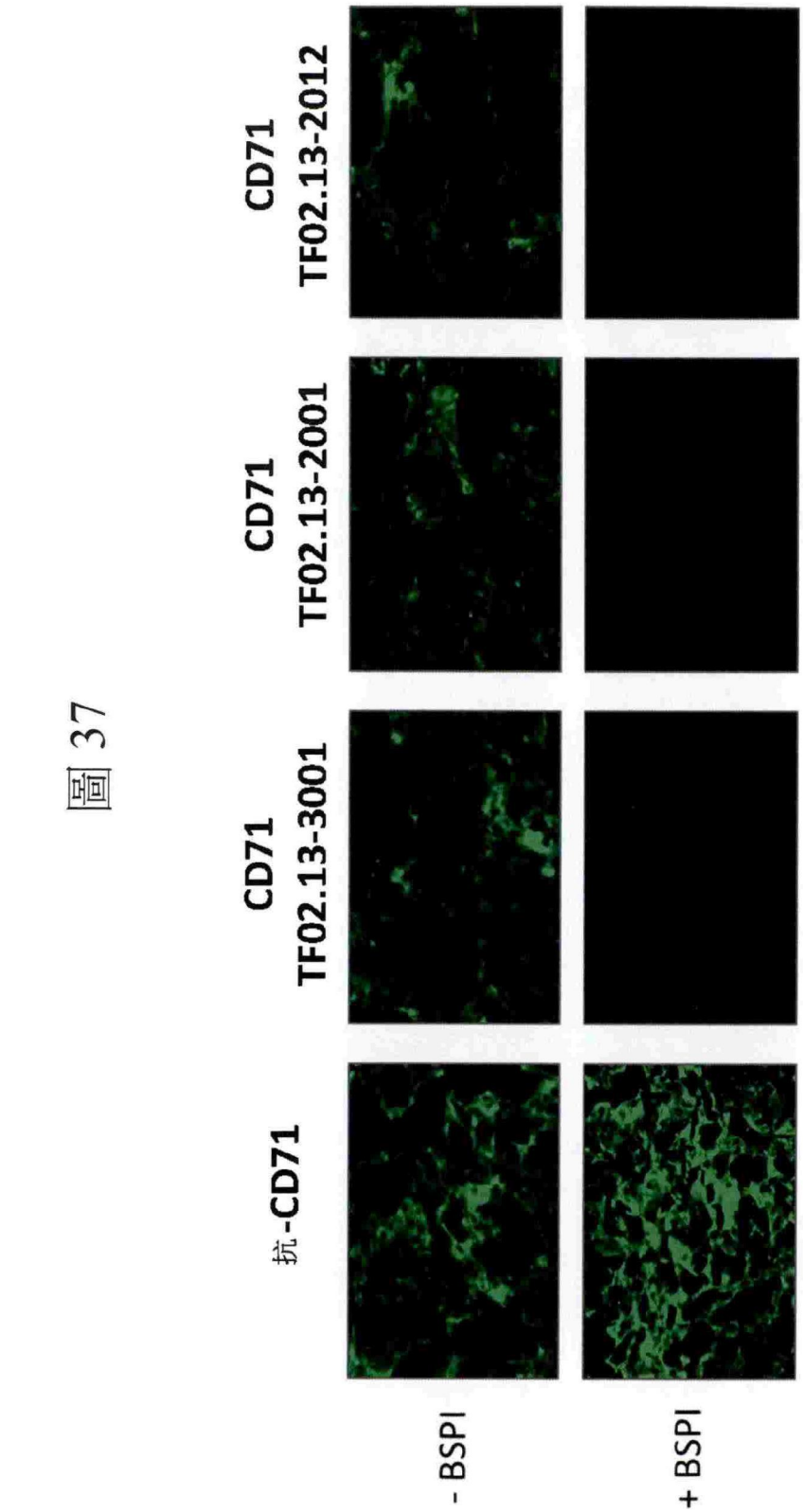

抗-CD71
CD71
TF02.13-3001
CD71
TF02.13-2001
CD71
TF02.13-2012
- BSPI
+ BSPI

圖 37