



(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 I861413 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：110122529

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07K16/24 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

C07K16/46 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C12N5/10 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/23

美國

62/196,170

2015/08/04

美國

62/201,067

2016/06/27

美國

62/355,302

(71)申請人：德商包林格因蓋爾漢國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

美商總體遺傳因子公司 (美國) MACROGENICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：辛 珊加雅 SINGH, SANJAYA (US)；潘琦 PAN, QI (CN)；貝瑞特 里查瑞貝卡
BARRETT, RACHEL REBECCA (US)；強森 雷斯里 S JOHNSON, LESLIE S.
(US)；朱皮塔 潘卡吉 GUPTA, PANKAJ (US)；羅 莎拉 LOW, SARAH (US)；
吳 海霞 WU, HAIXIA (US)

(74)代理人：李世章

(56)參考文獻：

TW I733685B

US 2013/280256A1

WO 2013/177101A2

網路文獻 Su, Ding-Lei, et al. "Roles of pro-and antiinflammatory
cytokines in the pathogenesis of SLE." J Biomed Biotechnol. 2012
Feb 15, p1-15.網路文獻 Lubberts, E. "The IL-23-IL-17 axis in inflammatory
arthritis." Nat Rev Rheumatol 11, 415-429, Published:28 April
2015.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：6 共 376 頁

(54)名稱

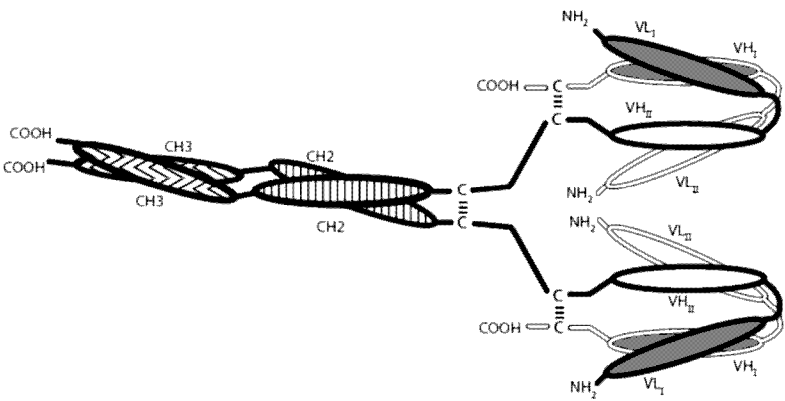
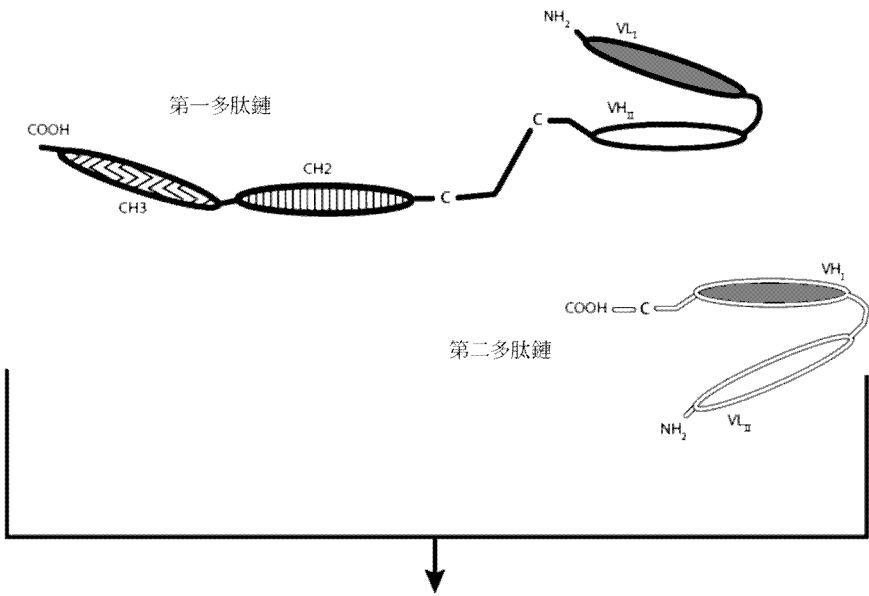
靶向 IL-23A 與 B 細胞活化因子(BAFF)之化合物及其用途

(57)摘要

本揭示案係關於特異於 IL23A 及 BAFF 的化合物、包含此等化合物的組合物及其使用方法。亦揭示與此等化合物及組合物相關的核酸、細胞及產生方法。

The disclosure relates to compounds specific for IL23A and BAFF, compositions comprising the compounds, and methods of use thereof. Nucleic acids, cells, and methods of production related to the compounds and compositions are also disclosed.

指定代表圖：



第1A圖



I861413

【發明摘要】

【中文發明名稱】 靶向IL-23A與B細胞活化因子(BAFF)之化合物及其用途

【英文發明名稱】 COMPOUND TARGETING IL-23A AND B-CELL

ACTIVATING FACTOR (BAFF) AND USES THEREOF

【中文】

本揭示案係關於特異於IL23A及BAFF的化合物、包含此等化合物的組合物及其使用方法。亦揭示與此等化合物及組合物相關的核酸、細胞及產生方法。

【英文】

The disclosure relates to compounds specific for IL23A and BAFF, compositions comprising the compounds, and methods of use thereof. Nucleic acids, cells, and methods of production related to the compounds and compositions are also disclosed.

【指定代表圖】 第（ 1A ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】靶向IL-23A與B細胞活化因子(BAFF)之化合物及其用途

【英文發明名稱】COMPOUND TARGETING IL-23A AND B-CELL

ACTIVATING FACTOR (BAFF) AND USES THEREOF

相關申請案

【0001】 本申請案根據專利法主張於2015年7月23日提出申請之美國臨時申請案第62/196,170號；2015年8月4日提出申請之第62/201,067號；以及2016年6月27日提出申請之第62/355,302號之申請日之權益，此等申請案之標題皆為COMPOUND TARGETING IL-23A AND B-CELL ACTIVATING FACTOR (BAFF) AND USES THEREOF，上述所有申請案之全部內容皆以引用之方式併入本文。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於靶向IL-23A與B細胞活化因子(B-cell activating factor; BAFF)之化合物及其用途。

【先前技術】

【0003】 發炎涉及到對抗感染所需的先天及適應性免疫反應。然而，當發炎成為未加遏制的自體免疫疾病或自體炎性疾病時，可發展成神經退化性疾病且甚至癌症。眾所周知，諸如IL1、BAFF、TNF- α 、IL6、IL12、IL17、IL18及IL23之促炎性細胞介素參與發炎及活化免疫細胞的特定路徑。然而，尚不清楚抑制此等細胞介素中的一

者或更多者是否或如何可導致治療自體免疫疾病或自體炎性疾病。

【0004】 介白素23(IL23)係一種由兩個亞單位p40與p19組成的異源二聚體細胞介素。p19亞單位亦稱為IL-23A。儘管p19亞單位為IL23獨有的，但p40亞單位與細胞介素IL12共享。IL23正在成為病原性Th17、 $\gamma\delta$ T及先天淋巴樣細胞(innate lymphoid cell; ILC)的關鍵調節因子，此三種細胞驅使導致局部組織發炎及損傷的IL17、IL22及其他細胞介素的產生。IL23促進基質金屬蛋白酶MMP9的上調，增加血管生成，減少CD8+T細胞浸潤，並且牽連癌性腫瘤的發展。另外，結合IL6及TGFP1，IL23刺激初始CD4+T細胞(naive CD4+ T cell)分化成Th17細胞。接著，Th17細胞又產生IL17，IL17係一種促炎性細胞介素，其增強T細胞引動並刺激諸如IL1、IL6、TNF- α 、NOS-2之促炎性細胞介素的產生，並且亦誘發導致發炎及發病機制的趨化介素之表現。IL23經由細胞表面受體發揮其作用，此細胞表面受體由與獨有IL23R亞單位搭檔的IL12受體之IL12 β 1亞單位構成。IL23R之表現受限於特定免疫細胞群，並且主要在T細胞之亞群($\alpha\beta$ 與 $\gamma\delta$ TCR+)及NK細胞上被發現。

【0005】 在小鼠中，IL23p19基因的基因切除導致IL23功能的選擇性喪失，伴隨著嚴重損害的T依賴性免疫反應，包括抗原特異性免疫球蛋白的產生減少及受損的

遲發型超敏反應 (Ghilardi N 等人 , (2004) J. Immunol. 172 (5): 2827-33) 。在多發性硬化症、關節炎及炎性腸病之動物模型中 , 缺少 IL23p40 或 IL23p19 任一者或者缺少 IL23 受體之任一亞單位 (IL23R 與 IL12p1) 的基因敲除小鼠發展出不太嚴重的症狀。在 EAE 中使用特異於 IL23p19 的抗體已經獲得了類似結果 , 並且 T 細胞介導的結腸炎模型進一步證實了 IL23 在此等疾病設定中的作用 (Chen Y. 等人 , (2006) J. Clin. Invest. 116(5):1317-26 ; Elson CO. 等人 , (2007) Gastroenterology 132(7): 2359-70) 。此凸顯了 IL23 在慢性發炎中的重要性 (Langowski 等人 , (2006) Nature 442 (7101): 461-5 ; Kikly K 等人 , (2006) Curr. Opin. Immunol. 18 (6): 670-5) 。另外 , 提高的 IL23 產量已暗示了 IL23 是炎性關節炎及炎性自體免疫疾病中的主要因素 (Adamopoulos 等人 , (2011) J. Immunol. 187: 593-594 ; 及 Langris 等人 , (2005) J. Exp. Med. 201:233-240) 。已在過度表現 IL23 的小鼠模型系統中公開了 IL23、其下游細胞介素 IL22 與骨形成之間的關聯 (Sherlock 等人 , (2012) Nat. Med. 18: 1069-76) 。

【0006】 B 細胞活化因子 (B-cell activating factor; BAFF) 係一種細胞介素 , 其屬於腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor; TNF) 配體超家族 , 並充當

受體 B A F F - R (B R 3) 、 T A C I (t r a n s m e m b r a n e a c t i v a t o r a n d c a l c i u m m o d u l a t o r a n d c y c l o p h i l i n l i g a n d i n t e r a c t o r ; 跨膜活化子與鈣調節子及親環素配體相互作用因子) 及 B C M A (B - c e l l m a t u r a t i o n a n t i g e n ; B 細胞成熟抗原) 的配體。B A F F 與其受體之間的相互作用觸發對於形成並維持 B 細胞所必需的信號，此隨後又回應於外來物質入侵合成免疫球蛋白。患者體內的適當 B A F F 水平幫助維持正常免疫水平，而水平不足可導致免疫缺陷，且水平過量可導致異常高的抗體產量。當患者展示出自體免疫性時，其產生對抗自己身體之組織或器官的抗體。包括紅斑狼瘡及類風濕性關節炎的自體免疫疾病源自體內過量的 B A F F 水平。因此，重要的是調變 B A F F 之產生以便治療患有此等疾病的患者。

【0007】 B A F F 可以三種形式存在：膜結合 (m b B A F F) 、可溶性三聚體 B A F F (s B A F F) 及由 60 個 B A F F 單體 (B A F F 60 m e r) 組成的多聚體形式。尚未很好地理解正常與疾病生理學中各種形式之 B A F F 的相對重要性。如所指出的，B A F F 結合至三種受體，B A F F R (B R 3) 、 T A C I 及 B C M A 。增殖誘導配體 (A P R I L) 係 T N F 受體配體家族中的一個相關成員，已展示出與 T A C I 及 B C M A 的高親和性結合。與高親和性 A P R I L : B C M A 相互作用相比，B A F F : B C M A 相互作用具有低親和性 (1 - 2 μ M) ，並且據信在體內並未發揮重要作用 (B o s s e n 及 S c h n e i d e r , 2006) 。

【0008】 在患有全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus; SLE) 的個體中及在發炎靶器官 (諸如腎臟) 中以高水平表現可溶性 B A F F。可溶性 B A F F 充當 B 細胞穩態及存活的關鍵因素 (Kalled 等人, 2005; Mackay 等人, 2003; Smith 及 Cancro, 2003; Patke 等人, 2004)。藉由 B A F F 依賴性 B 細胞的自體抗體形成導致腎小球 IC 沉積, 最初在近端小管上皮細胞 (proximal tubular epithelial cell; PTEC) 內的腎小球基底膜 (glomerular basement membrane; GBM)、腎小球系膜及間質組織處。此等 IC 沉積導致補體固定及嗜中性白血球活化, 從而造成局部腎臟損害。由受損腎細胞 (MC、PTEC、腎成纖維細胞、內皮細胞) 產生的發炎介體 (例如, IL6、IL8、MCP-1) 藉由增加免疫細胞浸潤 (例如, B 細胞、T 細胞、樹突狀細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞) 加劇發炎週期。

【0009】 抗 B A F F 單株抗體貝利木單抗 (belimumab) (Benlysta[®]) 已論證了減少自體抗體形成的能力, 並已對患有全身性紅斑狼瘡 (SLE) 的患者提供了顯著益處。然而, 貝利木單抗在 SLE 患者中的功效最多是適中的, 並且存在相當大的改良餘地 (Furie 等人, 2011)。因此, 仍需要具有增加功效的新組合物用於治療及預防自體免疫疾病或炎性疾病。此外, 對更有效治療的鑑別應允許減小劑量的投藥, 以及降低與治療關聯的成本。

【發明內容】

【0010】 本文提供對特異於 B A F F 及 I L 2 3 A 的化合物、包含此類化合物的組合物以及此等化合物、組合物之使用及產生之方法。

【0011】 本揭示案之態樣係關於一種包含第一多肽及第二多肽的化合物，其中：

(A) 該第一多肽包含：

(i) 特異於第一靶蛋白的第一免疫球蛋白 (V L 1) 之輕鏈可變域；

(ii) 特異於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白 (V H 2) 之重鏈可變域；以及

(iii) 鉸鏈區、重鏈恆定區 2 (C H 2) 及重鏈恆定區 3 (C H 3)；以及

(B) 該第二多肽包含：

(i) 特異於該第二靶蛋白的第二免疫球蛋白 (V L 2) 之輕鏈可變域；

(ii) 特異於該第一靶蛋白的第一免疫球蛋白 (V H 1) 之重鏈可變域；

其中：

a) 該 V L 1 與 V H 1 締合以形成結合該第一靶蛋白的結合位點；

b) 該 V L 2 與 V H 2 締合以形成結合該第二靶蛋白的結合位點；

c) 該重鏈恆定區2 (CH2) 包含根據Kabat中的EU索引編號的位置252處的酪胺酸、位置254處的蘇胺酸及位置256處的麩胺酸；以及

d) 該第一靶蛋白係BAFF且該第二靶蛋白係IL-23A或該第一靶蛋白係IL-23A且該第二靶蛋白係BAFF，

且其中：

(i) 該VL1包含SEQ ID NO:2，該VH1包含SEQ ID NO:1，該VL2包含SEQ ID NO:4，及該VH2包含SEQ ID NO:3；或

(ii) 該VL1包含SEQ ID NO:4，該VH1包含SEQ ID NO:3，該VL2包含SEQ ID NO:2，及該VH2包含SEQ ID NO:1；或

(iii) 該VL1包含SEQ ID NO:85，該VH1包含SEQ ID NO:84，該VL2包含SEQ ID NO:4，及該VH2包含SEQ ID NO:4；或

(iv) 該VL1包含SEQ ID NO:4，該VH1包含SEQ ID NO:3，該VL2包含SEQ ID NO:85，及該VH2包含SEQ ID NO:84；或

(v) 該VL1包含SEQ ID NO:87，該VH1包含SEQ ID NO:86，該VL2包含SEQ ID NO:4，及該VH2包含SEQ ID NO:3；或

(vi) 該VL1包含SEQ ID NO:4，該VH1包含SEQ ID NO:3，該VL2包含SEQ ID NO:87，及該VH2包含SEQ ID NO:86；或

(vii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:89，該 VH1 包含 SEQ ID NO:88，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(viii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:89，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:88；或

(ix) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:91，該 VH1 包含 SEQ ID NO:90，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(x) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:91，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:90。

【0012】 在一些實施例中，該第一多肽進一步包含該 VL1 與該 VH2 之間的第一連接子且該第二多肽進一步包含該 VL2 與該 VH1 之間的第二連接子。在一些實施例中，該第一連接子或該第二連接子包含胺基酸序列 GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一連接子及該第二連接子包含胺基酸序列 GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一多肽進一步包含該 VH2 或該 VL1 與該鉸鏈區之間的第三連接子，且該第二多肽進一步包含該 VH1 之後（在 VH1 的 C 末端處）或該 VL2 之後（在 VL2 的 C 末端處）的第四連接子。在一些實施例中，該第一多肽之該第三連接子 包 含 胺 基 酸 序 列

GGCGGGGEVAAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALE
EK (SEQ ID NO:82)，且該第二多肽之該第四連接子
包 含 胺 基 酸 序 列
GGCGGGGKVAAACKEKVAAALKEKVAAALKEKVAA
LKE (SEQ ID NO:83)。在其他實施例中，該第一多
肽之該第三連接子包含胺基酸序列
GGCGGGGKVAAACKEKVAAALKEKVAAALKEKVAA
LKE (SEQ ID NO:83)，且該第二多肽之該第四連接
子 包 含 胺 基 酸 序 列
GGCGGGGEVAAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALE
EK (SEQ ID NO:82)。在一些實施例中，該第一多肽
之該第三連接子包含胺基酸序列
GGCGGGGEVAAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALE
EK (SEQ ID NO:82) 或胺基酸序列
GGCGGGGKVAAACKEKVAAALKEKVAAALKEKVAA
LKE (SEQ ID NO:83)。在其他實施例中，該第二多
肽之該第四連接子包含胺基酸序列
GGCGGGGEVAAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALE
EK (SEQ ID NO:82) 或胺基酸序列
GGCGGGGKVAAACKEKVAAALKEKVAAALKEKVAA
LKE (SEQ ID NO:83)。在一些實施例中，該第三連
接子包含胺基酸序列VEPKSC (SEQ ID NO:72)或胺
基酸序列FNRGEC (SEQ ID NO:71)。在一些實施例
中，該第四連接子包含胺基酸序列FNRGEC (SEQ ID

NO:71)或胺基酸序列VEPKSC (SEQ ID NO:72)。在一些實施例中，該第三連接子包含胺基酸序列VEPKSC (SEQ ID NO:72)及該第四連接子包含胺基酸序列FNRGEC (SEQ ID NO:71)。

【0013】 在一些實施例中，該第一多肽進一步包含該VH2或該VL1（取決於構型）與鉸鏈區之間的重鏈恆定區1域(CH1)且該第二多肽進一步包含該VH1或VL2（取決於構型）之C末端處的輕鏈恆定區域(CL)，其中該CL與該CH1經由二硫鍵締合在一起以形成C1域。在一些實施例中，該第一連接子（該VL1與該VH2之間）或該第二連接子（該VL2與該VH1之間）包含胺基酸序列GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一連接子及該第二連接子包含胺基酸序列GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一多肽進一步包含該VH2或該VL1（取決於構型）與該CH1之間的第三連接子，且該第二多肽進一步包含該VH1或該VL2（取決於構型）與該CL之間的第四連接子。在一些實施例中，該第三連接子或該第四連接子包含胺基酸序列LG G G S G (SEQ ID NO:70)。在一些實施例中，該第三連接子及該第四連接子包含胺基酸序列LG G G S G (SEQ ID NO:70)。在一些實施例中，該第三連接子及/或該第四連接子包含可選半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該第三連接子及/或該第四連接子包含胺

基 酸 序 列 G G C G G G (S E Q I D N O : 1 3 5) 或 L G G C G G G S (S E Q I D N O : 1 3 6) 。

【0014】 在一些實施例中，該重鏈恆定區2 (C H 2) 包含對於習知抗體根據 K a b a t 中的 E U 索引編號的位置 2 3 4 處的丙胺酸及位置 2 3 5 處的丙胺酸。

【0015】 在一些實施例中，該鉸鏈區、該重鏈恆定區2 (C H 2) 或該重鏈恆定區3 (C H 3) 之胺基酸序列源自於 I g G 1 或源自於 I g G 4 。 在一些實施例中，該鉸鏈區包含胺基酸序列 E P K S C D K T H T C P P C P (S E Q I D N O : 7 6) 。 S E Q I D N O : 7 6 之鉸鏈區存在於例如 S E Q I D N O : 5 多肽中。在其他實施例中，鉸鏈區包含胺基酸序列 L E P K S S D K T H T C P P C P (S E Q I D N O : 1 3 0) 。 S E Q I D N O : 1 3 0 之鉸鏈區存在於例如 S E Q I D N O : 9 多肽中。在又其他實施例中，鉸鏈區包含胺基酸序列 E S K Y G P P C P P C P (S E Q I D N O : 1 3 4) 。 S E Q I D N O : 1 3 4 之鉸鏈區存在於例如 S E Q I D N O : 1 3 多肽中。

【0016】 在一些實施例中，該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起。在一些實施例中，該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起且其中該等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽。

【0017】 在一些實施例中，

- (i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或
- (ii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或
- (iii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；或
- (iv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列；或
- (v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或
- (vi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或
- (vii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；或
- (viii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；或
- (ix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或
- (x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；或
- (xi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或
- (xii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；或

- (xiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或
- (xiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列；或
- (xv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或
- (xvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:35之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列；或
- (xvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或
- (xviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列；或
- (xix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或
- (xx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:43之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:44之胺基酸序列；或
- (xxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或
- (xxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:48之胺基酸序列；或
- (xxiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或
- (xxiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:51之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:52之胺基酸序列；或

(xxv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(xxvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xxvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(xxviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(xxix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(xxx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或

(xxxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或

(xxxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0018】 在一些實施例中，其中該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起。

【0019】 在一些實施例中，該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，且其中第一多肽之一者的銕鏈、CH₂及CH₃與第一多肽之另一者的銕鏈、CH₂及CH₃締合以形成四價分子。在一些實施例中，該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該等第一多肽之各者

包含 C H 1、鉸鏈、C H 2 及 C H 3 及該等第二多肽之各者包含 C L，且其中第一多肽之一者的鉸鏈、C H 2 及 C H 3 與第一多肽之另一者的鉸鏈、C H 2 及 C H 3 締合且每個該第一多肽的 C H 1 與一個該第二多肽的 C L 締合以形成四價分子（例如，實例部分中描述的單體、單體抗體）（例如，化合物 E 及 V）。在一些實施例中，該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該等第一多肽之各者包含第三連接子、鉸鏈、C H 2 及 C H 3，及該等第二多肽之各者包含第四連接子，且其中第一多肽之一者的鉸鏈、C H 2 及 C H 3 與第一多肽之另一者的鉸鏈、C H 2 及 C H 3 締合且每個該第一多肽的第三連接子與一個該第二多肽的第四連接子締合以形成四價分子（例如，實例部分中描述的單體、單體抗體）（例如，化合物 U 及 T）。

【0020】本揭示案之其他態樣係關於一種第一化合物，此第一化合物與第二化合物競爭結合至 I L - 2 3 A 及至 B A F F，其中該第一化合物包含第三多肽及第四多肽，其中：

(A) 該第三多肽包含：

(i) 特異於第一靶蛋白的第一免疫球蛋白 (V L 1) 之輕鏈可變域；

(ii) 特異於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白 (V H 2) 之重鏈可變域；以及

(iii) 鉸鏈區、重鏈恆定區 2 (C H 2) 及重鏈恆定區 3 (C H 3)；以及

(B) 該第四多肽包含：

(i) 特異於該第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VL2)之輕鏈可變域；

(ii) 特異於該第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(VH1)之重鏈可變域；

且其中

(i) 該VL1與VH1締合以形成結合該第一靶蛋白的結合位點；

(ii) 該VL2與VH2締合以形成結合該第二靶蛋白的結合位點；以及

(iii) 該第一靶蛋白係BAFF且該第二靶蛋白係IL-23A或該第一靶蛋白係IL-23A且該第二靶蛋白係BAFF，

且其中該第二化合物包含第一多肽及第二多肽，其中：

(i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或

(ii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或

(iii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；或

(iv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列；或

(v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或

- (v i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或
- (v i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；或
- (v i i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；或
- (i x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或
- (x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；或
- (x i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或
- (x i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；或
- (x i i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或
- (x i v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列；或
- (x v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或
- (x v i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:35之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列；或
- (x v i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或

(xviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列；或

(xix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或

(xx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:43之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:44之胺基酸序列；或

(xxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或

(xxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:48之胺基酸序列；或

(xxiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或

(xxiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:51之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:52之胺基酸序列；或

(xxv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(xxvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xxvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(xxviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(xxix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(x x x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或
(x x x i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或
(x x x i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0021】 本揭示案之其他態樣係關於一種包含兩個第一多肽及兩個第二多肽的化合物；

其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起且其中該等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽；

其中該等第一多肽之各者包含：

(i) 特異於第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(V L 1)之輕鏈可變域；

(ii) 特異於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(V H 2)之重鏈可變域；

(iii) 重鏈恆定區1 (C H 1)、鉸鏈區、重鏈恆定區2 (C H 2)及重鏈恆定區3 (C H 3)；以及

其中該等第二多肽之各者包含：

(i) 特異於該第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(V L 2)之輕鏈可變域；

(ii) 特異於該第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(V H 1)之重鏈可變域；

(iii) 輕鏈恆定區域(C L)；

其中第一多肽之一者的鉸鏈、CH₂及CH₃與第一多肽之另一者的鉸鏈、CH₂及CH₃締合且每一個該第一多肽的CH₁與該每一第二多肽的CL締合以形成四價分子；

其中

a) 該VL₁與VH₁締合以形成結合該第一靶蛋白的結合位點；

b) 該VL₂與VH₂締合以形成結合該第二靶蛋白的結合位點；

c) 該重鏈恆定區2 (CH₂) 包含根據Kabat中的EU索引編號的位置252處的酪胺酸、位置254處的蘇胺酸及位置256處的麩胺酸；以及

d) 該第一靶蛋白係BAFF且該第二靶蛋白係IL-23A或該第一靶蛋白係IL-23A且該第二靶蛋白係BAFF，

且其中：

(i) 該VL₁包含SEQ ID NO:2，該VH₁包含SEQ ID NO:1，該VL₂包含SEQ ID NO:4，及該VH₂包含SEQ ID NO:3；或

(ii) 該VL₁包含SEQ ID NO:4，該VH₁包含SEQ ID NO:3，該VL₂包含SEQ ID NO:2，及該VH₂包含SEQ ID NO:1；或

(iii) 該VL₁包含SEQ ID NO:85，該VH₁包含SEQ ID NO:84，該VL₂包含SEQ ID NO:4，及該VH₂包含SEQ ID NO:4；或

(iv) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:85，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:84；或

(v) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:87，該 VH1 包含 SEQ ID NO:86，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(vi) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:87，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:86；或

(vii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:89，該 VH1 包含 SEQ ID NO:88，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(viii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:89，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:88；或

(ix) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:91，該 VH1 包含 SEQ ID NO:90，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(x) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:91，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:90。

【0022】 在關於上述態樣的一些實施例中，該等第一多肽之各者進一步包含該 VL1 與該 VH2 之間的第一連接子，及該等第二多肽之各者進一步包含該 VL2 與該 VH1

之間的第二連接子。在一些實施例中，該第一連接子或該第二連接子包含胺基酸序列 G G G S G G G G (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一連接子及該第二連接子包含胺基酸序列 G G G S G G G G (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該等第一多肽之各者進一步包含該 V H 2 (或該 V L 1) 與該 C H 1 之間的第三連接子，及該等第二多肽之各者進一步包含該 V H 1 (或該 V L 2) 與該 C L 之間的第四連接子。在一些實施例中，該第三連接子或該第四連接子包含胺基酸序列 L G G G S G (SEQ ID NO:70)。

【0023】 在一些實施例中，該第三連接子及該第四連接子包含胺基酸序列 L G G G S G (SEQ ID NO:70)。在一些實施例中，該第三連接子及/或該第四連接子包含可選半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該第三連接子及/或該第四連接子包含胺基酸序列 G G C G G G (SEQ ID NO:135) 或 L G G C G G G S (SEQ ID NO:136)。在一些實施例中，該重鏈恆定區 2 (C H 2) 包含根據 K a b a t 中的 E U 索引編號的位置 234 處的丙胺酸及位置 235 處的丙胺酸。在一些實施例中，該鉸鏈區、該重鏈恆定區 2 (C H 2) 或該重鏈恆定區 3 (C H 3) 之胺基酸序列源自於 I g G 1 或源自於 I g G 4。在一些實施例中，該鉸鏈區包含胺基酸序列 E P K S C D K T H T C P P C P (SEQ ID NO:76)、胺基酸序列 L E P K S S D K T H T C P P C P (SEQ ID NO:130) 或胺基酸序列 E S K Y G P P C P P C P (SEQ ID NO:134)。

【0024】 在一些實施例中，

(i) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或

(ii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或

(iii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或

(iv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或

(v) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或

(vi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或

(vii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或

(viii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或

(ix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或

(x) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或

(xi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或

(xii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或

(xiii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(xiv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(xvi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(xvii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(xviii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或

(xix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或

(xx) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0025】 本揭示案之其他態樣係關於一種包含兩個第一多肽及兩個第二多肽的化合物；其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起且其中該等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽；且其中(i)該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或

(ii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或

(iii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或

(iv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或

(v) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或

(vi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或

(vii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或

(viii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或

(ix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或

(x) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或

(xi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或

(xii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或

(xiii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(xiv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(xvi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(xvii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(xviii) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:63 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:64 之胺基酸序列；或

(xix) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:65 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:66 之胺基酸序列；或

(xx) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:68 之胺基酸序列。

【0026】 本揭示案之其他態樣係關於一種包含兩個第一多肽及兩個第二多肽的化合物；

其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起且其中該等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽；

其中該等第一多肽之各者包含：

(iv) 特異於第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(VL1)之輕鏈可變域；

(v) 特異於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VH2)之重鏈可變域；

(vi) 鉸鏈區、重鏈恆定區2(CH2)及重鏈恆定區3(CH3)；

且其中該等第二多肽之各者包含：

(i) 特異於該第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VL2)之輕鏈可變域；以及

(ii) 特異於該第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(VH1)之重鏈可變域；

其中第一多肽之一者的鉸鏈、CH2及CH3與第一多肽之另一者的鉸鏈、CH2及CH3締合，且；

其中

e) 該VL1與VH1締合以形成結合該第一靶蛋白的結合位點；

f) 該VL2與VH2締合以形成結合該第二靶蛋白的結合位點；

g) 該重鏈恆定區2(CH2)包含根據Kabat中的EU索引編號的位置252處的酪胺酸、位置254處的蘇胺酸及位置256處的麩胺酸；以及

h) 該第一靶蛋白係BAFF且該第二靶蛋白係IL-23A或該第一靶蛋白係IL-23A且該第二靶蛋白係BAFF，

且其中：

(i) 該VL1包含SEQ ID NO:2，該VH1包含SEQ ID NO:1，該VL2包含SEQ ID NO:4，及該VH2包含SEQ ID NO:3；或

(ii) 該VL1包含SEQ ID NO:4，該VH1包含SEQ ID NO:3，該VL2包含SEQ ID NO:2，及該VH2包含SEQ ID NO:1；或

(iii) 該VL1包含SEQ ID NO:85，該VH1包含SEQ ID NO:84，該VL2包含SEQ ID NO:4，及該VH2包含SEQ ID NO:4；或

(iv) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:85，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:84；或

(v) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:87，該 VH1 包含 SEQ ID NO:86，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(vi) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:87，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:86；或

(vii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:89，該 VH1 包含 SEQ ID NO:88，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(viii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:89，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:88；或

(ix) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:91，該 VH1 包含 SEQ ID NO:90，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(x) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:91，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:90。

【0027】 在關於上述態樣的一些實施例中，該等第一多肽之各者進一步包含該 VL1 與該 VH2 之間的第一連接子，及該等第二多肽之各者進一步包含該 VL2 與該 VH1

之間的第二連接子。在一些實施例中，該第一連接子或該第二連接子包含胺基酸序列 G G G S G G G G (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一連接子及該第二連接子包含胺基酸序列 G G G S G G G G (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該等第一多肽之各者進一步包含該 V H 2 或該 V L 1 與該鉸鏈區之間的第三連接子，及該等第二多肽之各者進一步包含該 V H 1 或該 V L 2 之 C 末端處的第四連接子。在一些實施例中，該第一多肽之該第三連接子包含胺基酸序列 G G C G G G E V A A C E K E V A A L E K E V A A L E K E V A A L E K (SEQ ID NO:82)，及該第二多肽之該第四連接子包含胺基酸序列 G G C G G G K V A A C K E K V A A L K E K V A A L K E K V A A L K E (SEQ ID NO:83)。在其他實施例中，該第一多肽之該第三連接子包含胺基酸序列 G G C G G G K V A A C K E K V A A L K E K V A A L K E K V A A L K E (SEQ ID NO:83)，及該第二多肽之該第四連接子包含胺基酸序列 G G C G G G E V A A C E K E V A A L E K E V A A L E K E V A A L E K (SEQ ID NO:82)。在一些實施例中，該第一多肽之該第三連接子包含胺基酸序列 G G C G G G E V A A C E K E V A A L E K E V A A L E K E V A A L E K (SEQ ID NO:82) 或胺基酸序列 G G C G G G K V A A C K E K V A A L K E K V A A L K E K V A A

LKE (SEQ ID NO:83)。在其他實施例中，該第二多肽之該第四連接子包含胺基酸序列 GGC GGGEVAA CEKEVAA LEKEVAA LEKEVAA LEK (SEQ ID NO:82) 或胺基酸序列 GGC GGGKVAACK EKVAAL KEKVAAAL KEKVAA LKE (SEQ ID NO:83)。在一些實施例中，該第三連接子包含胺基酸序列 VEPKSC (SEQ ID NO:72) 或胺基酸序列 FNRGEC (SEQ ID NO:71)。在一些實施例中，該第四連接子包含胺基酸序列 FNRGEC (SEQ ID NO:71) 或胺基酸序列 VEPKSC (SEQ ID NO:72)。在一些實施例中，該第三連接子包含胺基酸序列 VEPKSC (SEQ ID NO:72) 及該第四連接子包含胺基酸序列 FNRGEC (SEQ ID NO:71)。在一些實施例中，該重鏈恆定區 2 (CH2) 包含根據 Kabat 中的 EU 索引編號的位置 234 處的丙胺酸及位置 235 處的丙胺酸。在一些實施例中，該鉸鏈區、該重鏈恆定區 2 (CH2) 或該重鏈恆定區 3 (CH3) 之胺基酸序列源自於 IgG1 或源自於 IgG4。在一些實施例中，該鉸鏈區包含胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76)、胺基酸序列 LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) 或胺基酸序列 ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134)。在一些實施例中，(i) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列；或

(ii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列；或

(iii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；或

(iv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；或

(v) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；或

(vi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；或

(vii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列；或

(viii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:35之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列；或

(ix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列；或

(x) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:43之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:44之胺基酸序列；或

(xi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:48之胺基酸序列；或

(xii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:51之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:52之胺基酸序列。

【0028】 本揭示案之又其他態樣係關於一種醫藥組合物，此醫藥組合物包含本文所描述之化合物（諸如上文所描述之化合物）。

【0029】 本揭示案之其他態樣係關於一種治療自體免疫疾病或炎性疾病的方法，此方法包含向個體投予本文所描述之化合物（諸如上文所描述之化合物）或包含該化合物的醫藥組合物。

【0030】 本揭示案之又其他態樣係關於一種用於醫藥品之用途的本文所描述之化合物（諸如上文所描述之化合物）。在一些實施例中，該用途係自體免疫疾病或炎性疾病之治療。

【0031】 本揭示案之又其他態樣係關於一種醫藥組合物，此醫藥組合物包含用於醫藥品之用途的本文所描述之化合物（諸如上文所描述之化合物）。在一些實施例中，該用途係自體免疫疾病或炎性疾病之治療。

【0032】 本揭示案之又其他態樣係關於一種核酸，此核酸包含編碼本文所描述之多肽（諸如上文所描述之多肽）的核苷酸序列。本揭示案之其他態樣係關於一種包含該核酸的載體。在一些實施例中，載體包含與該核酸可操作連接的啟動子。本揭示案之其他態樣係關於一種包含該核酸或該載體的細胞。

【0033】 本揭示案之其他態樣係關於一種產生本文所描述之化合物或多肽（諸如上文描述之多肽）之方法，此方法包含：獲得本文所描述之細胞（諸如上文描述之細胞）；以及在該細胞中表現本文所描述之核酸。在一些實施例中，方法進一步包含分離及純化該多肽或化合物。

【0034】 在下文描述中闡述本揭示案之一或更多個實施例之細節。本揭示案之其他特徵或優勢將自若干實施例之以下圖式及詳細描述以及亦自隨附申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0035】 以下圖式形成本說明書的一部分且經包括以進一步論證本揭示案之某些態樣，此等態樣可結合本文所呈現之特定實施例之詳細描述並藉由參照此等圖式之一或更多者更好地加以理解。

【0036】 第1A圖係對BAFF及IL23A特異的示例性化合物之示意圖。第一多肽鏈含有CH₃、CH₂、VH₂（VH₁₁）及VL₁（VL₁）域。第二多肽鏈含有VH₁（VH₁）及VL₂（VL₁₁）域。VL₁及VH₁係特異於第一靶蛋白

(B A F F 或 I L 2 3 A 任一者) , 並且 V L₂ 及 V H₂ 係特異於第二靶蛋白 (I L 2 3 A 或 B A F F 任一者) 。上部圖單獨圖示每一多肽鏈。下部圖圖示經由一個第一多肽之 C H 2 及 C H 3 域與另一第一多肽之 C H 2 及 C H 3 域之締合形成的四價化合物 (例如, 實例部分中所描述之單體、單體抗體) 。分別經由 V H₁ 與 V L₁ 之締合及經由 V H₂ 與 V L₂ 之締合形成第一靶蛋白及第二靶蛋白的結合域。

【 0 0 3 7 】 第 1 B 圖係特異於 B A F F 及 I L 2 3 A 的另一示例性化合物之示意圖。第一多肽鏈含有 C H 3 、 C H 2 、 C H 1 、 V H₂ (V H₁₁) 及 V L₁ (V L₁) 域。第二多肽鏈含有 C L 、 V H₁ (V H₁) 及 V L₂ (V L₁₁) 域。V L₁ 及 V H₁ 係特異於第一靶蛋白 (B A F F 或 I L 2 3 A 任一者) , 並且 V L₂ 及 V H₂ 係特異於第二靶蛋白 (I L 2 3 A 或 B A F F 任一者) 。上部圖單獨圖示每一多肽鏈。下部圖圖示經由一個第一多肽之 C H 2 及 C H 3 域與另一第一多肽之 C H 2 及 C H 3 域之締合形成的四價化合物 (例如, 實例部分中所描述之單體、單體抗體) 。分別經由 V H₁ 與 V L₁ 之締合及經由 V H₂ 與 V L₂ 之締合形成第一靶蛋白及第二靶蛋白的結合域。經由 C L 與 C H 1 域之間的相互作用進一步締合化合物。

【 0 0 3 8 】 第 2 圖係圖示如實例 1 0 中所描述的在雄性食蟹獼猴體內單次 1 m g / k g 靜脈內劑量後的化合物 A (實心正方形) 、化合物 B (空心正方形) 、化合物 C (實心三角形) 及化合物 D (空心三角形) 之血清濃度 (平均值 ± S D) 的曲線圖。

【0039】 第3圖圖示如實例11中所描述的在每兩週一次投予100 mg s.c.劑量後的化合物B之預測的人血清濃度-時間輪廓。虛線表示靶向Cmin (30 nM)。

【0040】 第4圖圖示如實例14中所描述的化合物B之單體百分比對比濃度之圖形匯總。

【0041】 第5圖圖示化合物B對比抗BAFF維持活體內的功能效力。用抗BAFF或化合物B任一者對小鼠等莫耳投藥，並用人BAFF微環攻毒(challenged)以誘導B細胞擴增。在第14天時，收集脾，並藉由流式細胞儀對小鼠B220+ B細胞加以分析，作為BAFF之功能阻斷的量度。

【0042】 第6圖圖示化合物B對比抗IL23維持活體內的功能效力。在IL23誘導細胞介素檢定中評估化合物B。用抗IL23或化合物B任一者對小鼠等莫耳投藥，並用人IL23攻毒兩次以誘發耳部發炎。在最後注射的二十四小時後，收集耳朵，並對小鼠IL17A及小鼠IL22加以分析，作為IL23之功能阻斷的量度。

【實施方式】

【0043】 本文描述結合至BAFF及IL-23A（亦稱為IL23p19或IL23A）兩者的化合物。目前為止，尚不存在靶向BAFF及IL23A兩者的獲批准化合物。在使用生物治療途徑同時中和兩個/更多個關鍵發炎介體方面存在的研究有限，並且此等研究未能展示出對於類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis; RA)量測的臨床結果的改

良。另外，此類組合可增加副作用，諸如感染風險（參見，例如，Genovese, M.C.、Cohen, S.、Moreland, L.、Lium, D.、Robbins, S. 等人，(2004). Arth. Rheum. 50, 1412-9；Genovese, M.C.、Cohen, S.、Moreland, L.、Lium, D.、Robbins, S. 等人，(2004). Arth. Rheum. 50, 1412-9；及 Weinblatt, M.、Schiff, M.、Goldman, A. Kremer, J.、Luggen, M. 等人，(2007). Ann. Rheum. Dis. 66, 228-34）。此外，由於可溶性（例如，聚集）及穩定性（例如，不良的藥物動力）相關的問題，已經難以設計此類雙特異性化合物。

【0044】 令人驚訝的是，已發現本文所描述之結合至 B A F F 及 I L - 2 3 A 的化合物中的一些具有與靶向 I L - 2 3 A 或 B A F F 任一者的個別抗體相比類似或改良的特性。亦發現一些化合物具有適宜的藥物動力及出於投藥目的在適宜範圍處可溶。此外，在一些實施例中，從個體治療之副作用角度來看，單次投藥比多次個別劑量投藥存在優勢，並具有較低劑量。另外，在一些實施例中，化合物之 C M C 特性展示出一些化合物具有高熔化溫度 (T_m) 及低聚集度。在一個態樣中，一種示例性化合物尤其展示出高濃度下的低聚集度。咸信本文所描述之化合物與標準抗體分子（例如，I g G 分子或抗原結合片段（例如，F a b））相比具有一或更多個有利特性，例如減少的副作用、增加的投

藥簡便性及安全性、增加的半衰期、增加的結合親和性或增加的抑制活性。

【0045】 因此，本揭示案之態樣係關於特異於BAFF及IL-23A兩者的化合物，以及此類化合物之使用及產生方法。在一個態樣中，本發明技術係關於對治療及預防自體免疫疾病或炎性疾病具有增加效力的組合物，此等自體免疫疾病或炎性疾病諸如全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus; SLE)、腎臟受累及的全身性紅斑狼瘡/狼瘡腎炎(Lupus Nephritis; LN)、ANCA關聯血管炎(ANCA-associated vasculitis; AAV)、原發性乾燥症候群(primary Sjogren's syndrome; pSS)、慢性移植抗宿主病(chronic graft versus host disease; cGVHD)、全身性硬化症(systemic sclerosis; SSc)、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬(Psoriasis; Ps)、強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)及牛皮癬性關節炎(Psoriatic Arthritis; PA)。BAFF/IL23A雙重拮抗劑將抑制自體抗體/免疫複合體與IL23軸向介導的末梢器官損害兩者，並可實現與目前治療SLE及LN的護理標準相比對臨床反應優良的誘導與維持。與BAFF抗體及IL-23抗體之共同投藥以同時抑制兩個路徑相比，BAFF/IL23A雙重拮抗劑對患者更加便利，可產生改良的順應性及減小的疼痛感。BAFF/IL23A雙重拮抗劑應允許減小劑量的投藥，以及降低與治療關聯的成本。另

外，BAFF/IL23A拮抗劑亦可有益於治療涉及異常調節的B細胞/自體抗體及IL23介導的組織損傷的疾病叢發，包括原發性乾燥症候群(primary Sjogren's syndrome; pSS)、慢性移植抗宿主病(chronic graft versus host disease; cGVHD)、全身性硬化症(systemic sclerosis; SSc)及ANCA關聯血管炎(ANCA-associated vasculitis; AAV)。

【0046】難以設計雙靶向治療分子，將兩個藥理學實體放在一起並維持每一組分之功能效力，同時具有適於大規模生產的生物物理學特性。活體外與活體內穩定性相關的許多問題，諸如活體內的不良表現、聚集度、有限的存放期、不良血清穩定性及不良藥物動力學特性(Demarest SJ, Glaser SM. (2008). Curr Opin Drug Discov Devel. 11, 675-87)已阻礙了雙靶向分子的發展。

【0047】此處，發明人揭示一種產生抑制BAFF及IL23兩種功能的雙靶向分子之方法。本發明技術之雙靶向分子具有有利且令人驚訝的特性，諸如高熔化溫度(T_m)、高濃度下的低聚集度及預測的人PK特性，此等特性允許每兩週一次或更小頻率的s.c.投藥。

化合物

【0048】本揭示案之態樣係關於一種特異於BAFF及IL23A兩者的化合物。

【0049】下文展示BAFF的示例性蛋白序列及IL23A的示例性蛋白序列。

【0050】 >sp|Q9Y275|B 細胞活化因子 (BAFF) -
TN13B_HUMAN 腫瘤壞死因子配體超家族成員 13B
OS = 智人 GN = TNFSF13B PE = 1 SV = 1

【0051】 MDDSTEREQSRLTSCCLKKREEMKLLK
ECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLALLS
CCLTVVSFYQVAALQGDLASLRAELQGHHA EK
LPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKI FEPPAPGEG
NSSQNSRNKRAVQGPEETVTQDCLQLIADSETP
TIQKGSYTFVPWLLSFKRGSAL EEKENKILVKE
TGYFFIYGQVLYTDKTYAMGH LIQRKKVHVFG
DELSLVTLFRCIQNMPETLPNN SCYSAGIAKLE
EGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL
(SEQ ID NO:80)

【0052】 >NP_057668.1 - IL23A [智人]

【0053】 MLGSRAVM LLLLLLPWTAQGRAVP GG
SSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLR
EEGDEETTNDVPHIQCGD GCDPQGLRDNSQFC
LQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQ
LHASLLGLSQLLQPEGHHWETQQIPSLSPSQPW
QRLLLRFKILRSLQAFVAVAA RVFAHGAATLSP
(胺基酸 1-19 係預測信號序列) (SEQ ID NO:81)

【0054】 在一些實施例中，化合物包含第一多肽及第二
多肽。在一些實施例中，第一多肽包含：(i)特異於第一
靶蛋白的第一免疫球蛋白(VL1)之輕鏈可變域，(ii)特異

於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VH2)之重鏈可變域；以及(iii)鉸鏈區、重鏈恆定區2(CH2)及重鏈恆定區3(CH3)。在一些實施例中，第一多肽進一步包含重鏈恆定區1(CH1)。在一些實施例中，第二多肽包含：(i)特異於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VL2)之輕鏈可變域；(ii)特異於第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(VH1)之重鏈可變域。在一些實施例中，第二多肽進一步包含輕鏈恆定區(CL)。

【0055】 應理解，第一多肽之可變域及恆定域/區可呈任何次序且第二多肽之可變域及恆定域/區（若有）可呈任何次序。在第一多肽及第二多肽上自N末端至C末端的域/區之多個示例性構型如下所示。

【0056】 第一多肽構型1：N-VL1-VH2-鉸鏈-CH2-CH3-C

【0057】 第一多肽構型2：N-VH2-VL1-鉸鏈-CH2-CH3-C

【0058】 第一多肽構型3：N-VL1-VH2-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-C

【0059】 第一多肽構型4：N-VH2-VL1-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-C

【0060】 第二多肽構型1：N-VL2-VH1-C

【0061】 第二多肽構型2：N-VH1-VL2-C

【0062】 第二多肽構型3：N-VL2-VH1-CL-C

【0063】 第二多肽構型4：N-VH1-VL2-CL-C

【0064】 在第1A圖及第1B圖中圖示化合物之示例性構型。

【0065】 在一些實施例中，第一多肽與第二多肽之可變區彼此締合以形成第一靶蛋白的結合位點及第二靶蛋白的結合位點。在一些實施例中，第一多肽之VL1與第二多肽之VH1締合以形成結合第一靶蛋白的結合位點，且第二多肽之VL2與第一多肽之VH2締合以形成結合第二靶蛋白的結合位點。在一些實施例中，第一靶蛋白係BAFF及第二靶蛋白係IL23A。在其他實施例中，第一靶蛋白係IL23A及第二靶蛋白係BAFF。應理解，術語「第一」與「第二」並不意在暗指任一靶蛋白的重要程度。

【0066】 下文在表1及亦在實例1中的表2中提供VL1、VH1、VL2及VH2之各者的序列之示例性組合。

【0067】 表1：VL1、VH1、VL2及VH2的序列之示例性組合。

組合編號	VL1 序列	VH1 序列	VL2 序列	VH2 序列
1	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
2	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:1
3	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 3
4	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:84
5	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:86	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
6	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:86
7	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:88	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
8	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:88

9	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:90	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
10	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:90

【0068】 在一些實施例中，化合物包含VL1序列及VH1序列、VL2序列及VH2序列，VL1序列包含第一輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，VH1序列包含第一重鏈CDR1、CDR2及CDR3，VL2序列包含第二輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，VH2序列包含第二重鏈CDR1、CDR2及CDR3。在一些實施例中，CDR係表1中所提供之一或更多個VL1、VH1、VL2及VH2序列之CDR。表1中所提供之VL1、VH1、VL2及VH2的示例性輕鏈及重鏈CDR序列如下所示：

【0069】 SEQ ID NO: 1 CDRs: GGTFNNNAIN (SEQ ID NO:92) (CDR1), GIIPMFGTAKYSQNFQG (SEQ ID NO:93) (CDR2), SRDLLLFPHHALSP (SEQ ID NO:94) (CDR3)

【0070】 SEQ ID NO: 2 CDRs: QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO:95) (CDR1), GKNNRPS (SEQ ID NO:96) (CDR2), SSRDSSGNHWV (SEQ ID NO:97) (CDR3)

【0071】 SEQ ID NO: 3 CDRs: GYTFTDQTIH (SEQ ID NO:98) (CDR1), YIYPRDDSPKYNENFKG (SEQ ID NO:99)

(CDR2), PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:100)
(CDR3)

【0072】 SEQ ID NO: 4 CDRs: KASRDVAIAVA
(SEQ ID NO:101) (CDR1), WASTRHT (SEQ ID
NO:102) (CDR2), HQYSSYPFT (SEQ ID
NO:103) (CDR3)

【0073】 SEQ ID NO: 84 CDRs: DHIFSIHWMQ
(SEQ ID NO:104) (CDR1),
EIFPGSGTTDYNEKFKG (SEQ ID NO:105)
(CDR2), GAFDY (SEQ ID NO:106) (CDR3)

【0074】 SEQ ID NO: 85 CDRs:
RASQDIGNRLS (SEQ ID NO:107) (CDR1
ATSSLDS (SEQ ID NO:108) (CDR2),
LQYASSPFT (SEQ ID NO:109) (CDR3)

【0075】 SEQ ID NO: 86 CDRs: DHIFSIHWMQ
(SEQ ID NO:110) (CDR1),
EIFPGSGTTDYNEKFKG (SEQ ID NO:111)
(CDR2), GAFDY (SEQ ID NO: 112) (CDR3)

【0076】 SEQ ID NO: 87 CDRs:
RASQDIGNRLN (SEQ ID NO:112) (CDR1
ATSSLDS (SEQ ID NO:113) (CDR2),
LQYASSPFT (SEQ ID NO:114) (CDR3)

【0077】 SEQ ID NO: 88 CDRs: GYSFSTFFIH
(SEQ ID NO:115) (CDR1),

RIDPNSGATKYNEKFES (SEQ ID NO:116)
(CDR2), GEDLLIRTDALDY (SEQ ID NO:117)
(CDR3)

【0078】 SEQ ID NO: 89 CDRs:
KASQNAGIDVA (SEQ ID NO:118) (CDR1),
SKSNRYT (SEQ ID NO: 119) (CDR2),
LQYRSYPRT (SEQ ID NO:120) (CDR3)

【0079】 SEQ ID NO: 90 CDRs: GYSFSTFFIH
(SEQ ID NO:121) (CDR1),
GRIDPNSGATKYNEKFES (SEQ ID NO:122)
(CDR2), GEDLLIRTDALDY (SEQ ID NO:123)
(CDR3)

【0080】 SEQ ID NO: 91 CDRs:
KASQNAGIDVA (SEQ ID NO:124) (CDR1),
SKSNRYT (SEQ ID NO:125) (CDR2),
LQYRSYPRT (SEQ ID NO:126) (CDR3)

【0081】 在一些實施例中，化合物包含VH1、VL1、
VH2及/或VL2，VH1、VL1、VH2及/或VL2包含與表
1中所描述之序列至少80%（例如，85%、90%、95%、
96%、97%、98%或99%）相同（對於序列之整個長度
的每單位殘基的殘基）的序列。使用Karlin and
Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA
87:2264-68, 1990（在Karlin and Altschul Proc.
Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993中加以

修改)之演算法判定兩個胺基酸序列之「一致性百分比」。將此演算法併入 Altschul 等人, J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990 之 NBLAST 與 XBLAST 程式(2.0 版)。可利用 XBLAST 程式, 得分 = 50, 字長 = 3 執行 BLAST 蛋白質搜尋以獲得與所關注的蛋白質分子相同的胺基酸序列。在兩個序列之間存在間隙的情況下, 如 Altschul 等人在 Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997 中所描述的, 可使用 Gapped BLAST。當使用 BLAST 及 Gapped BLAST 程式時, 可使用各別程式(例如, XBLAST 及 NBLAST)之預設參數。

【0082】 在一些實施例中, 化合物包含 VH1、VL1、VH2 及 / 或 VL2, VH1、VL1、VH2 及 / 或 VL2 包含在表 1 所描述之序列中包含一或更多個(例如, 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多個)突變的序列。此類突變可為保守胺基酸取代。本文所使用之「保守胺基酸取代」係指不改變實行胺基酸取代的蛋白質之相對電荷或尺寸特徵的胺基酸取代。胺基酸之保守取代包括例如在以下群組內的胺基酸中實行的取代:(a) M、I、L、V;(b) F、Y、W;(c) K、R、H;(d) A、G;(e) S、T;(f) Q、N; 及(g) E、D。

【0083】 化合物之鉸鏈區、CH₂ 及 CH₃(且視情況 CH₁ 及 CL, 若化合物含有此等區)之胺基酸序列可源自於任何適宜源, 例如諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 之抗

體之恆定區。本技術領域中熟知抗體重鏈及輕鏈恆定區胺基酸序列，例如在IMGT資料庫(www.imgt.org)或在www.vbase2.org/vbstat.php處提供的彼等，兩者以引用之方式併入本文。

【0084】此外，在一些表現系統中，可轉譯後移除CH3域之C末端離胺酸殘基。因此，CH3域之C末端離胺酸殘基為可選胺基酸殘基。由本發明特定提供的是，缺少CH3域之C末端離胺酸殘基的分子。亦由本發明特定包含的是，包含CH3域之C末端離胺酸殘基的此類構築體。在一些實施例中，CH2及CH3之胺基酸序列源自於IgG1（例如，SEQ ID NO:75）或IgG4（例如，SEQ ID NO:73）。在一些實施例中，CL包含κCL或λCL之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含胺基酸序列EPKSCDKTHTCPPCP（SEQ ID NO:76）。在例如SEQ ID NO:5多肽中存在SEQ ID NO:76之鉸鏈區。在其他實施例中，鉸鏈區包含胺基酸序列LEPKSSDKTHTCPPCP（SEQ ID NO:130）。在例如SEQ ID NO:9多肽中存在SEQ ID NO:130之鉸鏈區。SEQ ID NO:130之鉸鏈區亦存在於SEQ ID NO:129之Fc域之開始處。在又其他實施例中，鉸鏈區包含胺基酸序列ESKYGPCCPPCP（SEQ ID NO:134）。在例如SEQ ID NO:13多肽中存在SEQ ID NO:134之鉸鏈區。SEQ ID NO:134之鉸鏈區亦存在於SEQ ID NO:127之Fc域之開始處。

【0085】 在一些實施例中，化合物之CH₂及/或CH₃（且視情況CH₁及CL，若化合物含有此等區）可包含一或更多個胺基酸取代，此等胺基酸取代與野生型CH₂或CH₃不同，例如野生型IgG1 CH₂或CH₃中的一或更多個胺基酸取代或野生型IgG4 CH₂或CH₃中的一或更多個胺基酸取代（SEQ ID NO: 39提供示例性野生型IgG1）。本技術領域中已知此類取代（參見，例如，US7704497、US7083784、US6821505、US8323962、US6737056及US7416727）。

【0086】 在一些實施例中，CH₂在對於習知抗體的根據Kabat中的EU索引編號的234、235、252、254及/或256處包含胺基酸取代（Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, 1991，此將以引用之方式全部併入本文）。

【0087】 應理解，本文所描述之所有胺基酸位置指示對於習知抗體的根據Kabat中的EU索引之編號。在一些實施例中，CH₂包含位置252、254及/或256處的胺基酸取代。在一些實施例中，位置252處的胺基酸為酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸、色胺酸或蘇胺酸。在一些實施例中，位置254處的胺基酸為蘇胺酸。在一些實施例中，位置254處的胺基酸為絲胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸或天冬胺酸。在一些實施例中，CH₂包含位置252處的酪胺酸、位置254處的蘇胺酸及位置256處的麩胺酸（本文稱

為 YTE 突變體)。在一些實施例中，CH₂ 包含位置 234 及 / 或 235 處的胺基酸取代。在一些實施例中，CH₂ 包含位置 234 處的丙胺酸及位置 235 處的丙胺酸，本文亦稱為 KO 突變體。在一些實施例中，CH₂ 包含位置 252 處的酪胺酸、位置 254 處的蘇胺酸、位置 256 處的麩胺酸、位置 234 處的丙胺酸及位置 235 處的丙胺酸，本文亦稱為 KO-YTE 突變體。

【0088】 在一些實施例中，一或更多個連接子可用於在第一多肽及 / 或第二多肽上將域 / 區連接在一起。舉例而言，第一多肽可包含 VL₁ 與 VH₂ 之間的連接子。第一多肽進一步包含 VL₁ 或 VH₂ (取決於上文所論述之構型) 與鉸鏈之間的連接子 (例如，-VL₁- 連接子 - 鉸鏈 或 -VH₂- 連接子 - 鉸鏈)。若第一多肽包含 CH₁，例如第一多肽可包含 VL₁ 或 VH₂ (取決於上文所論述之構型) 與 CH₁ 之間的連接子 (例如，-VL₁- 連接子 - CH₁ 或 -VH₂- 連接子 - CH₁)。在另一實例中，第二多肽可包含 VL₂ 與 VH₁ 之間的連接子。第二多肽可進一步包含在多肽鏈之 C 末端處的 VL₂ 或 VH₁ 後的連接子 (取決於上文所論述之構型，例如 -VL₂- 連接子 或 -VH₁- 連接子)。若第二多肽進一步包含 CL，則第二多肽可進一步包含 VL₂ 或 VH₁ (取決於上文所論述之構型) 與 CL 之間的連接子 (如在例如 -VL₂- 連接子 - CL 或 -VH₁- 連接子 - CL)。應理解，可使用任何數目之連接子在第一多肽上將任何域或區連

接至任何其他另一域或區及/或可使用任何數目之連接子在第二多肽上將任何域或區連接至任何其他另一域或區。

【0089】 本文涵蓋本技術領域中已知的任何適宜連接子供使用。在一些實施例中，連接子為肽連接子。在一些實施例中，肽連接子包含至少兩個胺基酸，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個胺基酸。在一些實施例中，肽連接子在長度上至多50、40、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2個胺基酸。在一些實施例中，肽連接子在長度上處於2與50、2與40、2與30、2與20、2與10、2與9、2與8、2與7或2與6個胺基酸之間。在一些實施例中，肽連接子包含胺基酸序列GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)、LGGGSG (SEQ ID NO:70)、FNRGEC (SEQ ID NO:71)、VEPKSC (SEQ ID NO:72)、GGCGGGEVAACEKEVAALKEKEVAALKEKEVAAL EK (SEQ ID NO:82)、GGCGGGKVAAACKKEKVAAALKEKVAAALKEKVAAALKE (SEQ ID NO:83)或上述之組合。在一些實施例中，肽連接子可包含連接子序列之多個複本，例如序列GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)、LGGGSG (SEQ ID NO:70)、FNRGEC (SEQ ID NO:71)、VEPKSC (SEQ ID NO:72)或上述之組合的多個複本。

【0090】 在一些實施例中，第一多肽及第二多肽具有以下構型：

第一多肽構型 1：N - V L 1 - V H 2 - 鉸 鏈 - C H 2 - C H 3 - C ，
第一多肽構型 2：N - V H 2 - V L 1 - 鉸 鏈 - C H 2 - C H 3 - C ，
第二多肽構型 1：N - V L 2 - V H 1 - C ，
第二多肽構型 2：N - V H 1 - V L 2 - C ，
其中第一多肽之 V L 1 與 V H 2 之間的第一連接子或第二多
肽之 V L 2 與 V H 1 之間的第二連接子包含胺基酸序列
G G G S G G G G (S E Q I D N O : 6 9) 。 在 一 些 實 施 例 中 ，
該 第 一 連 接 子 及 該 第 二 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列
G G G S G G G G (S E Q I D N O : 6 9) 。 在 一 些 實 施 例 中 ，
第一多肽進一步包含 V H 2 或 V L 2 與該鉸鏈區之間的第三
連接子且第二多肽進一步包含該 V H 1 或 V L 2 後 (C 末 端
處) 的 第 四 連 接 子 。 在 一 些 實 施 例 中 ， 該 第 一 多 肽 之 該 第
三 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列
G G C G G G E V A A C E K E V A A L E K E V A A L E K E V A A L
E K (S E Q I D N O : 8 2) ， 且 該 第 二 多 肽 之 該 第 四 連 接 子
包 含 胺 基 酸 序 列
G G C G G G K V A A C K E K V A A L K E K V A A L K E K V A A
L K E (S E Q I D N O : 8 3) 。 在 其 他 實 施 例 中 ， 該 第 一 多
肽 之 該 第 三 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列
G G C G G G K V A A C K E K V A A L K E K V A A L K E K V A A
L K E (S E Q I D N O : 8 3) ， 且 該 第 二 多 肽 之 該 第 四 連 接
子 包 含 胺 基 酸 序 列
G G C G G G E V A A C E K E V A A L E K E V A A L E K E V A A L
E K (S E Q I D N O : 8 2) 。 在 一 些 實 施 例 中 ， 該 第 一 多 肽

之該第三連接子包含胺基酸序列
 GGCGGGEVAAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALE
 EK (SEQ ID NO:82) 或胺基酸序列
 GGCGGGKVAACKKEKVAAALKEKVAAALKEKVAA
 LKE (SEQ ID NO:83)。在其他實施例中，該第二多
 肽之該第四連接子包含胺基酸序列
 GGCGGGEVAAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALE
 EK (SEQ ID NO:82) 或胺基酸序列
 GGCGGGKVAACKKEKVAAALKEKVAAALKEKVAA
 LKE (SEQ ID NO:83)。在一些實施例中，該第三連
 接子包含胺基酸序列VEPKSC (SEQ ID NO:72) 或胺
 基酸序列FNRGEC (SEQ ID NO:71)。在一些實施例
 中，該第四連接子包含胺基酸序列FNRGEC (SEQ ID
 NO:71) 或胺基酸序列VEPKSC (SEQ ID NO:72)。
 在一些實施例中，該第三連接子包含胺基酸序列
 VEPKSC (SEQ ID NO:72) 且該第四連接子包含胺基
 酸序列FNRGEC (SEQ ID NO:71)。胺基酸序列
 FNRGEC (SEQ ID NO:71) 係CL域 (SEQ ID
 NO:77) 之最後六個胺基酸殘基且胺基酸VEPKSC
 (SEQ ID NO:72) 包括SEQ ID NO:76之CH1之最後
 一個胺基酸及鉸鏈區之最初五個胺基酸殘基（與在SEQ
 ID NO:5中一樣）。

【0091】 在一些實施例中，第一多肽及第二多肽具有以
 下構型：

第一多肽構型 3 : N - V L 1 - V H 2 - C H 1 - 鉸鏈
- C H 2 - C H 3 - C ,

第一多肽構型 4 : N - V H 2 - V L 1 - C H 1 - 鉸鏈
- C H 2 - C H 3 - C ,

第二多肽構型 3 : N - V L 2 - V H 1 - C L - C ,

第二多肽構型 4 : N - V H 1 - V L 2 - C L - C ,

其中第一多肽之該 V L 1 與該 V H 2 之間的第一連接子或第二多肽之該 V L 2 與該 V H 1 之間的該第二連接子包含胺基酸序列 G G G S G G G G (S E Q I D N O : 6 9) 。 在 一 些 實 施 例 中 , 該 第 一 連 接 子 及 該 第 二 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列 G G G S G G G G (S E Q I D N O : 6 9) 。 在 一 些 實 施 例 中 , 該 第 一 多 肽 進 一 步 包 含 該 V H 2 或 V L 1 與 該 C H 1 之 間 的 第 三 連 接 子 且 該 第 二 多 肽 進 一 步 包 含 該 V H 1 或 該 V L 2 與 該 C L 之 間 的 第 四 連 接 子 。 在 一 些 實 施 例 中 , 該 第 三 連 接 子 或 該 第 四 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列 L G G G S G (S E Q I D N O : 7 0) 。 在 一 些 實 施 例 中 , 該 第 三 連 接 子 及 該 第 四 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列 L G G G S G (S E Q I D N O : 7 0) 。 在 一 些 實 施 例 中 , 該 第 三 連 接 子 及 / 或 該 第 四 連 接 子 包 含 可 選 半 胱 胺 酸 殘 基 。 在 一 些 實 施 例 中 , 該 第 三 連 接 子 及 / 或 該 第 四 連 接 子 包 含 胺 基 酸 序 列 G G C G G G (S E Q I D N O : 1 3 5) 或 L G G C G G G S (S E Q I D N O : 1 3 6) 。

【 0 0 9 2 】 在 一 些 實 施 例 中 , 該 重 鏈 恆 定 區 2 (C H 2) 包 含 對 於 習 知 抗 體 的 根 據 K a b a t 中 的 E U 索 引 編 號 的 位 置 2 3 4 處 的 丙 胺 酸 及 位 置 2 3 5 處 的 丙 胺 酸 。

【0093】 在一些實施例中，化合物包含兩個第一多肽及兩個第二多肽。在一些實施例中，第一多肽之一者之鉸鏈、CH₂及CH₃與第一多肽之另一者之鉸鏈、CH₂及CH₃締合以形成四價分子（例如，兩個第一多肽經由各別鉸鏈、CH₂與CH₃域之間的締合二聚化以形成四價分子，四價分子包含特異於第一靶蛋白的兩個結合位點及特異於第二靶蛋白的兩個結合位點），如實例部分中所描述之單體或單體抗體。若第一多肽進一步包含CH₁域且第二多肽進一步包含CL域，則CH₁及CL域亦可參與四價分子之形成（例如，兩個第一多肽經由各別鉸鏈、CH₂與CH₃域之間的締合二聚化且每一個該第一多肽之CH₁與一個該第二多肽之CL締合以形成四價分子，四價分子包含第一靶蛋白的兩個結合位點及第二靶蛋白的兩個結合位點），如實例部分中所描述之單體或單體抗體。在一些實施例中，兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起。在一些實施例中，該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該等第一多肽之各者包含第三連接子、鉸鏈、CH₂及CH₃，且該等第二多肽之各者包含第四連接子，且其中第一多肽之一者的鉸鏈、CH₂及CH₃與第一多肽之另一者的鉸鏈、CH₂及CH₃締合且每一個該第一多肽的第三連接子與一個該第二多肽的第四連接子締合以形成四價分子（例如，實例部分中描述的單體、單體抗體）（例如，化合物U及T）。

【0094】 在一些實施例中，本揭示案係關於一種包含兩個第一多肽及兩個第二多肽的化合物；

其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起且其中該等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽；

其中該等第一多肽之各者包含：

(i) 特異於第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(VL1)之輕鏈可變域；

(ii) 特異於第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VH2)之重鏈可變域；

(iii) 重鏈恆定區1(CH1)、鉸鏈區、重鏈恆定區2(CH2)及重鏈恆定區3(CH3)；以及

其中該等第二多肽之各者包含：

(i) 特異於該第二靶蛋白的第二免疫球蛋白(VL2)之輕鏈可變域；

(ii) 特異於該第一靶蛋白的第一免疫球蛋白(VH1)之重鏈可變域；

(iii) 輕鏈恆定區域(CL)；

其中第一多肽之一者的鉸鏈、CH2及CH3與第一多肽之另一者的鉸鏈、CH2及CH3締合且每一個該第一多肽的CH1與該每一第二多肽的CL締合以形成四價分子；

其中

a) 該VL1與VH1締合以形成結合該第一靶蛋白的結合位點；

b) 該 VL2 與 VH2 締合以形成結合該第二靶蛋白的結合位點；

c) 該重鏈恆定區2 (CH2) 包含根據 Kabat 中的 EU 索引編號的位置 252 處的酪胺酸、位置 254 處的蘇胺酸及位置 256 處的麩胺酸；以及

d) 該第一靶蛋白係 B A F F 且該第二靶蛋白係 IL-23 A 或該第一靶蛋白係 IL-23 A 且該第二靶蛋白係 B A F F，
且其中：

(i) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:2，該 VH1 包含 SEQ ID NO:1，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(ii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:2，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:1；或

(iii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:85，該 VH1 包含 SEQ ID NO:84，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:4；或

(iv) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:85，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:84；或

(v) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:87，該 VH1 包含 SEQ ID NO:86，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(vi) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:87，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:86；或

(vii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:89，該 VH1 包含 SEQ ID NO:88，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(viii) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:89，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:88；或

(ix) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:91，該 VH1 包含 SEQ ID NO:90，該 VL2 包含 SEQ ID NO:4，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:3；或

(x) 該 VL1 包含 SEQ ID NO:4，該 VH1 包含 SEQ ID NO:3，該 VL2 包含 SEQ ID NO:91，及該 VH2 包含 SEQ ID NO:90。

【0095】 在關於上述態樣的一些實施例中，該等第一多肽之各者進一步包含該 VL1 與該 VH2 之間的第一連接子，且該等第二多肽之各者進一步包含該 VL2 與該 VH1 之間的第二連接子。在一些實施例中，該第一連接子或該第二連接子包含胺基酸序列 GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該第一連接子及該第二連接子包含胺基酸序列 GGGSGGGG (SEQ ID NO:69)。在一些實施例中，該等第一多肽之各者進一步包含該 VH2 或該 VL1 與該 CH1 之間的第三連接子，且該等第二

多肽之各者進一步包含該 V H 1 或該 V L 2 與該 C L 之間的第四連接子。在一些實施例中，該第三連接子或該第四連接子包含胺基酸序列 L G G G S G (S E Q I D N O : 7 0)。在一些實施例中，該第三連接子及該第四連接子包含胺基酸序列 L G G G S G (S E Q I D N O : 7 0)。在一些實施例中，該第三連接子及 / 或該第四連接子包含可選半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該第三連接子及 / 或該第四連接子包含胺基酸序列 G G C G G G (S E Q I D N O : 1 3 5) 或 L G G C G G G S (S E Q I D N O : 1 3 6)。在一些實施例中，該重鏈恆定區 2 (C H 2) 包含根據 K a b a t 中的 E U 索引編號的位置 2 3 4 處的丙胺酸及位置 2 3 5 處的丙胺酸。在一些實施例中，該鉸鏈區、該重鏈恆定區 2 (C H 2) 或該重鏈恆定區 3 (C H 3) 之胺基酸序列源自於 I g G 1 或源自於 I g G 4。在一些實施例中，該鉸鏈區包含胺基酸序列 E P K S C D K T H T C P P C P (S E Q I D N O : 7 6)、胺基酸序列 L E P K S S D K T H T C P P C P (S E Q I D N O : 1 3 0) 或胺基酸序列 E S K Y G P P C P P C P (S E Q I D N O : 1 3 4)。

【 0 0 9 6 】 在一些實施例中，(i) 該等第一多肽之各者包含 S E Q I D N O : 5 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 S E Q I D N O : 6 之胺基酸序列；或

(ii) 該等第一多肽之各者包含 S E Q I D N O : 7 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 S E Q I D N O : 8 之胺基酸序列；或

(iii) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列；或

(iv) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列；或

(v) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列；或

(vi) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列；或

(vii) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:29 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列；或

(viii) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列；或

(ix) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:37 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列；或

(x) 該等第一多肽之各者包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列；或

(x i) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或

(x ii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或

(x iii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(x iv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(x v) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(x vi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(x vii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(x viii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或

(xix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或

(xx) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0097】 本揭示案之其他態樣係關於一種包含兩個第一多肽及兩個第二多肽的化合物；其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起且其中該等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽；且其中(i)該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或

(ii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或

(iii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或

(iv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或

(v) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或

(vi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或

(vii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或

(viii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或

(ix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或

(x) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或

(xi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或

(xii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或

(xiii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(xiv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xv) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(xvi) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(xvii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(xviii) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或

(xix) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或

(xx) 該等第一多肽之各者包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該等第二多肽之各者包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0098】 本文亦涵蓋與本文所描述之化合物競爭以結合的其他化合物，例如與本文所描述之化合物競爭以結合至B A F F及I L 2 3 A的測試化合物。在一些實施例中，測試化合物可具有與本文所描述之化合物相比至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%之序列一致性（在序列之整個長度上每單位胺基酸的胺基酸）。可使用本技術領域中已知的任何檢定（例如，平衡結合、E L I S A、表面電漿共振或光譜法）判定競爭性結合。

【0099】 在一些實施例中，本文所描述之化合物特異性結合至B A F F及I L 2 3 A兩者。對抗原或抗原決定部位「特異性結合」的化合物為本技術領域中較好理解的術語，且用以判定此特異性結合的方法亦為本技術領域中所熟知。據稱，若與處理替代靶相比分子更加頻繁、更加快速地反應或締合，具有更長持續時間及/或與特定靶抗原具有更大親和性，則分子展示出「特異性結合」。若與結合至其他物質相比化合物在具有更大親和性、活性、更容易及/或具有更長持續時間下結合，則化合物「特異性結合」至靶抗原或抗原決定部位。舉例而言，特異性（或優先）結合至抗原（例如，B A F F或I L 2 3 A）或抗原性抗原決定部位的化合物係與結合至其他抗原或相同抗原中的其他抗原決定部位相比在具有更大親和性、活性、更容易及/或具有更長持續時間下結合此靶抗原的化合物。藉由閱讀此定義亦應理解，例如，特異性結合至第一靶抗原的化合物可以或可不特異性或優先結合至第二靶抗原。因此，

「特異性結合」或「優先結合」不一定需要（儘管可包括）排他性結合。大體而言，但並非必然，對結合之引用意指優先結合。在一些實例中，「特異性結合」至靶抗原或其抗原決定部位的化合物可並未結合至其他抗原或相同抗原中的其他抗原決定部位。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有對於 B A F F 及 I L 2 3 或其抗原性抗原決定部位的適宜結合親和性。本文所使用之「結合親和性」係指表觀締合常數或 K_A 。 K_A 為解離常數 (K_D) 的倒數。本文所描述之化合物對於靶抗原或抗原性抗原決定部位之一者或兩者可具有至少 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} M 或更低之結合親和性 (K_D)。增加的結合親和性對應於減小的 K_D 。在一些實施例中，本文所描述之化合物對於靶抗原或抗原性抗原決定部位之一者或兩者具有至少 10^{-11} M 或更低之結合親和性 (K_D)。化合物對於第一抗原及第二抗原相對於第三抗原的較高親和性結合可由與結合第三抗原的 K_A （或數值 K_D ）相比結合第一抗原及第二抗原的較高 K_A （或較小數值 K_D ）指示。在此類情況下，化合物具有第一抗原及第二抗原（例如，第一構造中的第一蛋白或其擬態及第一構造中的第二蛋白或其擬態）相對於第三抗原（例如，第二構造中的相同第一蛋白或第二蛋白或其擬態；或第三蛋白）的特異性。結合親和性中的差異（例如，對於特異性或其他比較）可為至少 1.5、2、3、4、5、10、15、20、

37.5、50、70、80、91、100、500、1000、10,000 或 10^5 倍。

【0100】 結合親和性（或結合特異性）可藉由各種方法判定，包括平衡結合、ELISA、表面電漿共振或光譜法（例如，使用螢光檢定）。評估結合親和性的示例性條件為處於 HBS-P 緩衝液（10 mM HEPES pH 7.4，150 mM NaCl，0.005%（v/v）界面活性劑 P20）中。此等技術可用於量測隨靶蛋白濃度變化的已結合的結合蛋白之濃度。藉由以下方程式使已結合的結合蛋白之濃度（[Bound]）與游離靶蛋白之濃度（[Free]）及靶上的結合蛋白之結合位點之濃度關聯，其中（N）為每單位靶分子的結合位點數目：

$$[\text{Bound}] = [N][\text{Free}] / (K_d + [\text{Free}])$$

【0101】 並不總是需要做出 K_A 之精確判定，然而，由於有時足以獲得親和性之定量量測（例如，使用諸如 ELISA 或 FACS 之方法判定），此與 K_A 成比例，且因此可用於比較，諸如判定較高親和性是否為例如 2 倍高，以獲得親和性之定性量測，或獲得親和性之推論（例如，藉由功能檢定（例如，活體外或活體內檢定）中的活性）。

【0102】 在一些實施例中，化合物包含表 2A 中界定的第一多肽及第二多肽。在一些實施例中，化合物包含：

(i) 該第一多肽包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列及該第二多肽包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列；或

- (ii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或
- (iii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；或
- (iv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列；或
- (v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或
- (vi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或
- (vii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；或
- (viii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；或
- (ix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或
- (x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；或
- (xi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或
- (xii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；或
- (xiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或

- (xiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列；或
- (xv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或
- (xvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:35之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列；或
- (xvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或
- (xviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列；或
- (xix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或
- (xx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:43之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:44之胺基酸序列；或
- (xxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或
- (xxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:48之胺基酸序列；或
- (xxiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或
- (xxiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:51之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:52之胺基酸序列；或
- (xxv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(xxvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xxvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(xxviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(xxix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(xxx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或

(xxxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或

(xxxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

產生化合物、核酸、載體及細胞之方法

【0103】 本揭示案之態樣亦包括編碼本文所描述之化合物或本文所描述之多肽（例如，本文所描述之第一多肽或第二多肽）的核酸，此等化合物或多肽可被一起編碼或單獨編碼。可獲得編碼本文所描述之化合物或本文所描述之多肽的聚核苷酸，且藉由本技術領域中已知的任何方法判定聚核苷酸之核苷酸序列。

【0104】 在一些實施例中，核酸被包含在載體（諸如表現載體）內。在一些實施例中，載體包含可操作連接至核酸的啟動子。

【0105】 多種啟動子可用於表現本文所描述之化合物或本文所描述之多肽，包括但不限於巨細胞病毒 (cytomegalovirus; CMV) 中間早期啟動子、病毒 LTR (諸如 Rous 肉瘤病毒 LTR、HIV-LTR、HTLV-1 LTR)、猿猴病毒 40 (SV40) 早期啟動子、大腸桿菌 lac UV5 啟動子以及單純性疱疹 tk 病毒啟動子。

【0106】 亦可使用可調節啟動子。此類可調節啟動子包括使用自大腸桿菌的 lac 抑制子作為轉錄調節劑以自載運 lac 操縱子的哺乳動物細胞啟動子調節轉錄的彼等 [Brown, M. 等人, Cell, 49:603-612 (1987)]，使用四環素抑制子 (tetR) 的彼等 [Gossen, M. 與 Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-5551 (1992); Yao, F. 等人, Human Gene Therapy, 9:1939-1950 (1998); Shockelt, P. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)]。其他系統包括使用雌二醇、RU486、聯苯酚米樂甾酮或雷帕黴素的 FK506 二聚體、VP16 或 p65。誘導系統可購自 Invitrogen、Clontech 及 Ariad。

【0107】 可使用可調節啟動子，此等啟動子包括具有操縱子的抑制子。在一個實施例中，自大腸桿菌的 lac 抑制子可作用為轉錄調節劑以自載運 lac 操縱子的哺乳動物細胞啟動子調節轉錄 [M. Brown 等人, Cell, 49:603-612 (1987)]; Gossen 與 Bujard (1992); [M. Gossen 等人, Natl. Acad. Sci. USA,

89:5547-5551 (1992)]，將四環素抑制子(tetR)與轉錄活化子(VP 16)組合以產生tetR哺乳動物細胞轉錄活化子融合蛋白tTa (tetR-VP 16)，其中載運tetO的最小啟動子源自於人類巨細胞病毒(human cytomegalovirus; hCMV)主要立即早期啟動子以產生tetR-tet操縱子系統來控制哺乳動物細胞中的基因表現。在一個實施例中，使用四環素可誘導轉換(Yao等人，Human Gene Therapy；Gossen等人，Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)；Shockett等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995))。

【0108】 另外，載體可含有例如以下中的一些或全部：可選擇標記基因，諸如新黴素基因，用於在哺乳動物細胞中選擇穩定或暫態轉染子；自人CMV之立即早期基因的增進子/啟動子序列，用於高水平轉錄；自SV40的轉錄終止及RNA處理信號，用於mRNA穩定性；複製之SV40多瘤起源及ColE1，用於適當游離型複製；內部核糖體結合位點(IRESes)、通用多個選殖位點；及T7與SP6 RNA啟動子，用於有義與反義RNA之活體外轉錄。適宜載體及用於產生含有轉基因的載體之方法為本技術領域中所熟知並可用。

【0109】 可藉由習知技術（例如，電穿孔、脂質體轉染及磷酸鈣沉澱）將包含核酸的表現載體移送至宿主細胞，並且隨後藉由習知技術培養轉染細胞以產生本文所描述

之化合物。在一些實施例中，藉由構成型、可誘導型或組織特異性啟動子調節本文所描述之化合物之表現。

【0110】 用於表現本文所描述之化合物或本文所描述之多肽的宿主細胞可為細菌細胞（諸如大腸桿菌）或較佳為真核細胞。特定而言，哺乳動物細胞（諸如中國倉鼠卵巢細胞（Chinese hamster ovary cells; CHO））與諸如來自人類巨細胞病毒的主要中間早期基因啟動子元件之載體結合係免疫球蛋白的有效表現系統（Foecking 等人，（1986）「Powerful And Versatile Enhancer-Promoter Unit For Mammalian Expression Vectors」，Gene 45:101-106；Cockett 等人，（1990）「High Level Expression Of Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases In Chinese Hamster Ovary Cells Using Glutamine Synthetase Gene Amplification」，Biotechnology 8:662-667）。

【0111】 可使用各種宿主表現載體系統表現本文所描述之化合物或本文所描述之多肽。此類宿主表現系統表示媒劑，藉由此等媒劑可產生及隨後純化本文所描述之化合物或本文所描述之多肽之編碼序列，而且表示細胞，當用適宜核苷酸編碼序列轉化或轉染時，此等細胞可原位表現本文所描述之化合物。此等包括但不限於：微生物，例如用重組噬菌體 DNA、質體 DNA 或含有本文所描述之化合物的編碼序列的黏質體 DNA 表現載體轉化的細菌（例

如，大腸桿菌及枯草芽孢桿菌）；用含有編碼本文所描述之化合物的序列的重組酵母表現載體轉化的酵母（例如，釀酒畢赤酵母）；感染含有編碼本文所描述之化合物的序列的重組病毒表現載體（例如，桿狀病毒）的昆蟲細胞系統；感染重組病毒表現載體（例如，花椰菜花葉病毒（C a M V）及菸草鑲嵌病毒（T M V））或用含有編碼本文所描述之分子化合物的序列的重組質體表現載體（例如，T i質體）轉化的植物細胞系統；或哺乳動物細胞系統（例如，C O S、C H O、B H K、2 9 3、2 9 3 T、3 T 3細胞、淋巴細胞（參見美國專利第5,807,715號），P e r C .6細胞（由C r u c e l l公司開發的人視網膜細胞）攜帶含有啟動子的重組表現構造，此等啟動子源自於哺乳動物細胞的基因組（例如，金屬硫蛋白啟動子）或源自於哺乳動物病毒（例如，腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒7.5 K啟動子）。

【0112】 在細菌系統中，可取決於正表現的化合物所欲的用途有利地選擇眾多表現載體。舉例而言，當產生大量此蛋白質時，對於本文所描述之化合物之醫藥組合物的產生，可需要導引易於純化的高水平之融合蛋白產物之表現的載體。此類載體包括但不限於大腸桿菌表現載體pUR278（R u t h e r 等人，（1983）「E a s y I d e n t i f i c a t i o n O f c D N A C l o n e s」，E M B O J. 2:1791-1794），其中可將編碼序列單獨接合至具有l a c Z編碼區的方框中的載體，使得產生融合蛋白；pIN載體（I n o u y e 等人，（1985）「U p - P r o m o t e r M u t a t i o n s

In The lpp Gene Of Escherichia Coli」, Nucleic Acids Res. 13:3101-3110 ; Van Heeke 等人, (1989) 「 Expression Of Human Asparagine Synthetase In Escherichia Coli」, J. Biol. Chem. 24:5503-5509) ; 及類似者。pGEX載體亦可用於將外源多肽表現為具有麩胱甘肽 S-轉移酶 (glutathione S-transferase; GST) 的融合蛋白。大體而言, 此類融合蛋白為可溶的且可容易地自裂解細胞藉由吸附及結合至基質麩胱甘肽-瓊脂糖珠, 繼之以在游離麩胱甘肽存在下溶離加以純化。pGEX載體經設計以包括凝血酶或 Xa 因子蛋白酶裂解位點使得可自 GST 部分釋放選殖的靶基因產物。

【0113】 在昆蟲系統中, 苜蓿銀紋夜蛾核型多角體病毒 (Autographa californica nuclear polyhedrosis virus; AcNPV) 用作載體以表現外源基因。此病毒生長在草地黏蟲細胞中。可將編碼序列單獨選殖至病毒之非基本區 (例如, 多角體蛋白基因), 並置於 AcNPV 啟動子 (例如, 多角體蛋白啟動子) 之控制下。

【0114】 在哺乳動物宿主細胞中, 可使用眾多基於病毒的表現系統。在將腺病毒用作表現載體的情況下, 可將所關注的編碼序列接合至腺病毒轉錄/轉譯控制複合物 (例如, 晚期啟動子及三聯前導序列)。可隨後藉由活體外或活體內重組將此嵌合基因插入腺病毒基因組中。病毒基因組之非基本區中的插入 (例如, 區 E1 或 E3) 將產生重組

病毒，重組病毒係可行的且能夠在受感染宿主中表現免疫球蛋白分子（例如，參見 Logan 等人，（1984）「Adenovirus Tripartite Leader Sequence Enhances Translation Of mRNAs Late After Infection」，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659）。亦可需要特異性起始信號用於所插入抗體編碼序列之高效轉譯。此等信號包括ATG起始密碼子及相鄰序列。此外，起始密碼子必須與所需編碼序列之閱讀框同相以確保整個插入體的轉譯。此等外生轉譯控制信號及起始密碼子可具有天然與合成的各種起源。可藉由包含適宜轉錄增進子元件、轉錄終止子等來增進表現效率（參見Bitter等人，（1987）「Expression And Secretion Vectors For Yeast」，Methods in Enzymol. 153:516-544）。

【0115】另外，可選擇宿主細胞株，此宿主細胞株調變所插入序列之表現，或以所需特異性方式修飾及處理基因產物。蛋白質產物之此類修飾（例如，醮基化作用）及處理（例如，裂解）可對蛋白質之功能很重要。舉例而言，在某些實施例中，可將本文所描述之化合物表現為單個基因產物（例如，單個多肽鏈，亦即多蛋白前驅物），需要藉由天然或重組細胞機制執行蛋白水解裂解以形成本文所描述之化合物之單獨多肽。因此，本揭示案包含設計核酸序列以編碼包含本文所描述之化合物之多肽的多蛋白前驅物分子，此核酸序列包括能夠導引該多蛋白前驅物之

轉譯後裂解的編碼序列。多蛋白前驅物之轉譯後裂解產生本文所描述之化合物之多肽。包含本文所描述之化合物之多肽的前驅物分子之轉譯後裂解可發生在活體內（亦即，藉由天然或重組細胞系統/機制在宿主細胞內，例如在適宜位點處的弗林蛋白酶裂解）或可發生在活體外（例如，該多肽鏈在包含已知活性之蛋白酶或肽酶的組合物中或在包含已知促進所需蛋白水解作用的條件或試劑的組合物中的培養）。本技術領域中熟知重組蛋白之純化及修飾，使得多蛋白前驅物之設計可包括易於被熟練技術人員所理解的眾多實施例。本技術領域中已知的任何已知蛋白酶或肽酶可用於前驅物分子之所描述修飾，例如凝血酶或Xa因子（Nagai等人，（1985）「Oxygen Binding Properties Of Human Mutant Hemoglobins Synthesized In Escherichia Coli」，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 82:7252-7255，及在Jenny等人，（2003）「A Critical Review Of The Methods For Cleavage Of Fusion Proteins With Thrombin And Factor Xa」，Protein Expr. Purif. 31:1-11中綜述，上述之各者以引用之方式全部併入本文）、腸激酶（Collins-Racie等人，（1995）「Production Of Recombinant Bovine Enterokinase Catalytic Subunit In Escherichia Coli Using The Novel Secretory Fusion Partner DsbA」，Biotechnology 13:982-987，藉此以引用之方式全

部併入本文)、弗林蛋白酶及 AcTEV (Parks 等人, (1994)「Release Of Proteins And Peptides From Fusion Proteins Using A Recombinant Plant Virus Proteinase」, Anal. Biochem. 216:413-417, 藉此以引用之方式全部併入本文)以及口蹄疫病毒蛋白酶 C3。

【0116】不同宿主細胞對於蛋白質及基因產物之轉譯後處理及修飾具有特定及特異性機制。可選擇適宜細胞株或宿主系統以確保所表現之外源蛋白之正確修飾及處理。為此目的,可使用真核宿主細胞,此等真核宿主細胞具有細胞機制用於適當處理基因產物之初級轉錄、糖基化作用及磷酸化作用。此類哺乳動物宿主細胞包括但不限於 CHO、VERY、BHK、HeLa、COS、MDCK、293、293T、3T3、WI38、BT483、Hs578T、HTB2、BT20 與 T47D、CRL7030 及 Hs578Bst。

【0117】對於長期、高產量的重組蛋白生產,穩定表現較佳。舉例而言,可設計穩定表現本文所描述之化合物的細胞株。可用由適宜表現控制元件(例如,啟動子、增進子、序列、轉錄終止子、聚腺苷酸化位點等)控制的 DNA 及可選擇標記轉化宿主細胞,而非使用含有複製之病毒起源的表現載體。在引入外源 DNA 之後,可允許經設計的細胞在富集培養基中生長 1-2 天,並且隨後轉換至選擇性培養基。重組質體中的可選擇標記向選擇賦予抗性,並允許細胞將質體穩定地整合到染色體中及生長以形成變異

區，接著又可經選殖及擴增成細胞株。此方法可有利地用於設計表現本文所描述之化合物的細胞株。此類經設計的細胞株可特別用於篩選及評估與本文所描述之化合物直接或間接相互作用的化合物。

【0118】 可使用眾多選擇系統，包括但不限於單純疱疹病毒胸苷激酶（Wigler等人，（1977）「Transfer Of Purified Herpes Virus Thymidine Kinase Gene To Cultured Mouse Cells」，Cell 11: 223-232）、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶（Szybalska等人，（1992）「Use Of The HPRT Gene And The HAT Selection Technique In DNA-Mediated Transformation Of Mammalian Cells First Steps Toward Developing Hybridoma Techniques And Gene Therapy」，Bioessays 14: 495-500）及腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶（Lowy等人，（1980）「Isolation Of Transforming DNA: Cloning The Hamster aprt Gene」，Cell 22: 817-823）基因可分別用於tk-、hgprt-或aprt-細胞。又，抗代謝物抗性可用作以下基因的選擇基礎：dhfr，向甲胺喋呤賦予抗性（Wigler等人，（1980）「Transformation Of Mammalian Cells With An Amplifiable Dominant-Acting Gene」，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:3567-3570；O'Hare等人，（1981）「Transformation Of Mouse

Fibroblasts To Methotrexate Resistance By A Recombinant Plasmid Expressing A Prokaryotic Dihydrofolate Reductase」, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 1527-1531) ; gpt, 向 黴 酚 酸 賦 予 抗 性 (Mulligan 等 人, (1981) 「 Selection For Animal Cells That Express The Escherichia coli Gene Coding For Xanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase」, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 2072-2076) ; neo, 向 胺 基 糖 苷 G-418 賦 予 抗 性 (Tolstoshev (1993) 「 Gene Therapy, Concepts, Current Trials And Future Directions」, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596 ; Mulligan (1993) 「 The Basic Science Of Gene Therapy」, Science 260:926-932 ; 及 Morgan 等 人, (1993) 「 Human Gene Therapy」, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217) 及 hygro, 向 潮 黴 素 賦 予 抗 性 (Santerre 等 人, (1984) 「 Expression Of Prokaryotic Genes For Hygromycin B And G418 Resistance As Dominant-Selection Markers In Mouse L Cells」, Gene 30:147-156)。在 Ausubel 等 人 (編), 1993, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY ; Kriegler, 1990, Gene

Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY 中；及在第12章及第13章中，Dracopoli等人（編），1994, Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY.; Colberre-Garapin等人，(1981) 「A New Dominant Hybrid Selective Marker For Higher Eukaryotic Cells」，J. Mol. Biol. 150:1-14 描述可使用之重組DNA技術領域中通常已知的方法。

【0119】可藉由載體擴增增加本文所描述之化合物或本文所描述之多肽之表現水平（對於綜述，參見Bebbington與Hentschel，The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, 第3卷（Academic Press, New York, 1987））。當表現本文所描述之化合物的載體系統中的標記為可擴增的時，宿主細胞培養中存在的抑制子水平的增加將增加標記基因之複本數量。由於擴增區與本文所描述之化合物或本文所描述之多肽之核苷酸序列締合，多肽的產生亦將增加（Crouse等人，「Expression And Amplification Of Engineered Mouse Dihydrofolate Reductase Minigenes」，Mol. Cell. Biol. 3:257-266）。

【0120】 可使宿主細胞與兩個表現載體共同轉染，第一載體編碼本文所描述之化合物之第一多肽，且第二載體編碼本文所描述之化合物之第二多肽。兩個載體可含有相同的可選擇標記，此等標記啟用兩個多肽之同等表現。或者，可使用單個載體，此載體編碼兩個多肽。本文所描述之化合物之多肽的編碼序列可包含 cDNA 或基因組 DNA。

【0121】 一旦已重組表現本文所描述之化合物或本文所描述之多肽，可藉由本技術領域中已知的任何方法純化此化合物或多肽以便多肽、多聚蛋白或抗體的純化（例如，類似於基於抗原選擇性的抗體純化方案），例如藉由層析法（例如，離子交換、親和性，尤其是藉由對於特異性抗原的親和性（視情況在蛋白質 A 選擇之後，在此處化合物包含 Fc 域（或 Fc 域的部分）），以及尺寸管柱層析法），離心作用，差異可溶性，或藉由任何其他標準技術以便多肽或抗體的純化。

【0122】 本揭示案之其他態樣係關於一種包含本文所描述之核酸或本文所描述之載體的細胞。細胞可為原核或真核細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。本文描述示例性細胞類型。

【0123】 本揭示案之又其他態樣係關於一種產生本文所描述之化合物或本文所描述之多肽（例如，第一多肽或第二多肽）的方法，此方法包含：獲得本文所描述之細胞；及在該細胞中表現本文所描述之核酸。在一些實施例中，

此方法進一步包含分離及純化本文所描述之化合物或本文所描述之多肽。

治療方法及用於醫藥品之用途的組合物

【0124】 本揭示案之其他態樣係關於治療方法及用於醫藥品之用途的組合物。供此類方法及組合物中使用的化合物之非限制性實例係包含以下的化合物：

- (i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或
- (ii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或
- (iii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；或
- (iv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列；或
- (v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或
- (vi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或
- (vii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；或
- (viii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；或
- (ix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或

- (x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；或
- (xi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或
- (xii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；或
- (xiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或
- (xiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列；或
- (xv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或
- (xvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:35之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列；或
- (xvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或
- (xviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列；或
- (xix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或
- (xx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:43之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:44之胺基酸序列；或
- (xxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或

(x x i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:48之胺基酸序列；或

(x x i i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或

(x x i v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:51之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:52之胺基酸序列；或

(x x v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或

(x x v i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(x x v i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或

(x x v i i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或

(x x i x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或

(x x x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或

(x x x i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或

(x x x i i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0125】 在一些實施例中，治療方法或用途係治療自體免疫疾病或炎性疾病之方法或此方法中的用途。在一些實

施例中，此方法包含向個體（例如，患有自體免疫疾病或炎性疾病或處於罹患自體免疫疾病或炎性疾病風險中的個體）投予本文所描述之化合物或包含該化合物的醫藥組合物。

【0126】 待由本文所描述之方法治療之個體可為哺乳動物，更佳為人類。哺乳動物包括但不限於農場動物、運動動物、寵物、靈長類動物、馬、犬、貓、小鼠及大鼠。需要治療的人類個體可為患有疾病、處於患病風險或懷疑患有疾病的人類個體。患有疾病的個體可藉由常規醫療檢查（例如，身體檢查、實驗室測試、器官功能測試、CT掃描或超音波）識別。懷疑患有任何此疾病的個體可展示出此疾病之一或更多個症狀。疾病（例如，自體免疫及炎性疾病）的體征及症狀為本技術領域中的一般技藝者所熟知。處於患病風險中的個體可為具有彼疾病之風險因數中的一或更多者的個體。

【0127】 自體免疫疾病之非限制性實例包括狼瘡腎炎（lupus nephritis; LN）（腎臟受累及的全身性紅斑狼瘡（systemic lupus erythematosus; SLE））、全身性紅斑狼瘡（systemic lupus erythematosus; SLE）、原發性乾燥症候群（primary Sjogren's syndrome; pSS）、休格倫氏病、移植物抗宿主病（graft versus host disease; GVHD）（例如，慢性移植物抗宿主病（chronic graft versus host disease; cGVHD））、全身性硬化症（systemic sclerosis;

SSc)、抗嗜中性白血球細胞質自體抗體(Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody; ANCA)關聯血管炎(ANCA-associated vasculitis; AAV)、類風濕性關節炎、牛皮癬、1型糖尿病、全身性紅斑狼瘡、移植排斥、自體免疫性甲狀腺病(橋本氏病)、結節病、硬皮病、肉芽腫性血管炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、休格倫氏病、強直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、多肌炎性皮肌炎、多發性結節性動脈炎、免疫介導的起泡皮膚病、Behcet氏症候群、多發性硬化症、古巴士德氏病或免疫介導的腎絲球性腎炎。

【0128】 炎性疾病之非限制性實例包括類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、斑禿、強直性脊椎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性阿狄森氏病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳病、自體免疫性淋巴組織增生症候群(autoimmune lymphoproliferative syndrome; ALPS)、自體免疫性血小板減少性紫癜(autoimmune thrombocytopenic purpura; ATP)、Behcet氏病、大疱性類天皰瘡、心肌病、口炎性腹瀉-皮炎、慢性疲勞症候群免疫缺陷症候群(chronic fatigue syndrome immune deficiency syndrome; CFIDS)、慢性炎性脫髓鞘性多發性神經病、癍痕性類天皰瘡、冷凝集素病、Crest症候群、克羅恩氏病、Dego氏病、皮肌炎、皮肌炎-青少年、盤狀狼瘡、原發性混合型冷球蛋白血症、纖維肌痛-纖維肌炎、

格雷氏病、格巴二氏症候群、橋本氏甲狀腺炎、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenia purpura; ITP)、IgA腎病、胰島素依賴型糖尿病 (I型)、青少年關節炎、梅尼埃病、混合結締組織病、多發性硬化症、重症肌無力、尋常天皰瘡、惡性貧血、多發性結節性動脈炎、多軟骨炎、多腺體症候群、風濕性多肌痛、多肌炎與皮肌炎、原發性無 γ 球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、Raynaud氏現象、Reiter氏症候群、風濕熱、結節病、硬皮症、乾燥症候群、全身肌強直症候群、Takayasu氏動脈炎、顱動脈炎/巨細胞動脈炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、血管炎、白斑病及華格納氏肉芽病。在一些實施例中，自體免疫疾病或炎性疾病為克羅恩氏病、強直性脊椎炎或牛皮癬性關節炎。

【0129】 為了實踐本文所揭示之方法，可向需要治療的個體（例如，人類）投予有效量的本文所描述之化合物或醫藥組合物。已知各種遞送系統及可使用此等遞送系統投予本發明技術之化合物。投藥方法包括但不限於：皮內、肌內、腹腔內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外及口服路徑。可例如藉由輸注、快速推注或注射投予本發明技術之化合物，並且可與其他生物活性劑（諸如抗炎劑）一起投予此等化合物。投藥可為全身或局部。在較佳實施例中，投藥為藉由皮下注射。可在例如預填充式注射器中製備此類注射的調配物，可每隔一週投予一次。

【0130】 本文所使用之「有效量」係指在單獨或與一或更多種其他化合物組合情況下對個體賦予治療效果所需的每一化合物的量。取決於正治療的特定病症、病症嚴重程度、個體個體參數（包括年齡、身體狀況、體型、性別及體重）、治療持續時間、並行治療（若有）的性質、投藥之特定路徑以及保健醫生知識與經驗範圍內的類似因素，有效量隨熟習此項技術者所認可的而不同。此等因數為本技術領域中的一般技藝者所熟知，且可在不超過常規的實驗中加以解決。通常較佳的是，使用個別組分或組分之組合的最大劑量，亦即根據合理醫學判斷的最高安全劑量。然而，本技術領域中的一般技藝者應理解，出於醫學原因、心理原因或出於實際上任何其他原因，個體可堅持較低劑量或可耐受劑量。

【0131】 經驗考慮（諸如半衰期）通常將有助於劑量的判定。舉例而言，與人類免疫系統可相容的化合物（諸如包含來自人化抗體或完全人類抗體的區的化合物）可用以延長化合物之半衰期並防止化合物受到宿主免疫系統攻毒。可在治療過程中決定及調整投藥頻率，且大體上但非必然根據疾病之治療及/或抑制及/或改善及/或延緩。或者，化合物之持續連續釋放調配物可為適宜的。本技術領域中已知用於實現持續釋放的多種調配物及裝置。

【0132】 在一些實施例中，劑量為每日、每隔一天、每三天、每四天、每五天或每六天。在一些實施例中，投藥頻率為每週、每2週、每4週、每5週、每6週、每7週、

每 8 週、每 9 週或每 10 週一次；或每月、每 2 月或每 3 月或更久一次。此治療之進展易於藉由習知技術及檢定監測。投藥方案（包括所用化合物）可隨時間而變化。

【0133】 在一些實施例中，對於正常重量的成人個體，可投予自約 0.01 至 1000 mg/kg 範圍內之劑量。在一些實施例中，劑量介於 1 至 200 mg 之間。特定劑量方案（亦即，劑量、定時及重複）將取決於特定個體及彼個體之病史，以及化合物之性質（諸如化合物之半衰期及本技術領域中熟知的其他考慮）。

【0134】 出於本揭示案之目的，本文所描述之化合物之適宜劑量將取決於所採用的特定化合物（或化合物之組合物）、給藥之調配物及路徑、疾病之類型及嚴重程度、化合物是否投予用於預防或治療目的、先前治療、個體之臨床史及對拮抗劑的反應以及主治醫師的判斷。通常，臨床醫師將投予化合物，直至達到實現所欲結果的劑量。一或更多種化合物之投藥可為連續或間歇性，例如取決於受者之生理狀況、投藥目的是治療還是預防，及熟練實踐者已知的其他因數。化合物投藥可在預選定時段上基本連續，或可以一系列間隔劑量，例如在發展疾病之前、期間或之後。

【0135】 本文所使用之術語「治療」係指向患病、具有疾病症狀或患病傾向的個體應用或投予化合物或包括化合物的組合物，目的是治療、治癒、減輕、緩解、改變、補救、改良、改善或影響疾病、疾病症狀或患病傾向。

【0136】 減輕疾病包括延緩疾病之發展或進程，或降低疾病嚴重程度。減輕疾病不一定需要治癒結果。本文所使用之「延緩」疾病之發展係指延期、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病之進程。此延緩可取決於病史及/或接受治療的個體而具有不同時間長度。「延緩」或減輕疾病發展或延緩疾病發病的方法係在與不使用此方法相比時在給定時間框內減小發展一或更多個疾病症狀的機率及/或在給定時間框內減輕症狀程度的方法。此類比較通常基於臨床研究，使用足以給出統計上顯著結果的眾多個體。

【0137】 疾病之「發展」或「進程」意指疾病之最初表現及/或隨後進程。疾病之發展可為可偵測的且使用本技術領域中熟知的標準臨床技術加以評估。然而，發展亦指示可為不可偵測的進程。出於本揭示案之目的，發展或進程指示病症之生物學過程。「發展」包括發生、復發及發病。本文所使用之疾病之「發病」或「發生」包括最初發病及/或復發。

【0138】 在一些實施例中，以一定量向需要治療的個體投予本文所描述之化合物，此量足以在活體內或活體外將B A F F或I L 2 3 A之一者或兩者之活性抑制至少20%（例如，30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大）。本技術領域中已知用於判定化合物之抑制能力的方法。在實例中提供示例性B A F F及I L 2 3 A抑制檢定。

【0139】 醫學技術領域中的一般技藝者已知的習知方法可用於取決於待治療之疾病類型或疾病部位向個體投

予化合物或醫藥組合物。亦可經由其他習知路徑（例如，口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、口腔、陰道或經由植入的儲藥器投予）投予此組合物。本文所使用之術語「非經腸」包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。另外，可經由投藥之可注射積存路徑（諸如使用1個月、3個月或6個月積存可注射或生物可降解材料及方法）向個體投予組合物。

醫藥組合物

【0140】 本揭示案之又其他態樣係關於包含本文描述之化合物的醫藥組合物。可向患有自體免疫疾病或炎性疾病或處於罹患自體免疫疾病或炎性疾病風險的患者投予包含本發明技術之化合物（例如，對於BAFF與IL23A兩者特異的化合物）的組合物。本發明技術進一步提供本發明技術之化合物在用於治療自體免疫疾病或炎性疾病的藥劑製造中的使用。在預防或治療自體免疫疾病或炎性疾病中單獨或與其他組合物組合投予化合物。供此類醫藥組合物中使用的本發明技術之化合物之非限制性實例係包含以下的化合物：

- (i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；或
- (ii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；或

- (iii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；或
- (iv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列；或
- (v) 該第一多肽包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；或
- (vi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:16之胺基酸序列；或
- (vii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；或
- (viii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；或
- (ix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；或
- (x) 該第一多肽包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；或
- (xi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列；或
- (xii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；或
- (xiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列；或
- (xiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列；或

- (xv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列；或
- (xvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:35之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:36之胺基酸序列；或
- (xvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或
- (xviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列；或
- (xix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列；或
- (xx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:43之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:44之胺基酸序列；或
- (xxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:46之胺基酸序列；或
- (xxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:48之胺基酸序列；或
- (xxiii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:49之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列；或
- (xxiv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:51之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:52之胺基酸序列；或
- (xxv) 該第一多肽包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:54之胺基酸序列；或
- (xxvi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列；或

(xxvii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列；或
(xxviii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:59之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:60之胺基酸序列；或
(xxix) 該第一多肽包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:62之胺基酸序列；或
(xxx) 該第一多肽包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:64之胺基酸序列；或
(xxxi) 該第一多肽包含SEQ ID NO:65之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:66之胺基酸序列；或
(xxxii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:67之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:68之胺基酸序列。

【0141】 本文所使用之術語「醫藥組合物」係指本文所描述之化合物與醫藥學上可接受之載體組合的調配物。醫藥組合物可進一步包含額外製劑（例如，用於特異性遞送、增加半衰期或其他治療化合物）。

【0142】 本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載體」意指涉及自身體之一個部位（例如，遞送點）攜帶或輸送化合物至另一部位（例如，身體之器官、組織或部分）的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑（例如，潤滑劑、滑石硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸），或溶劑封裝材料。醫藥學上可接受之載體係在與調配物之其他成分

可相容且對個體之組織無損害的意義上「可接受」(例如，生理學上可相容、無菌、生理 pH 等)。

【0143】可充當醫藥學上可接受之載體的材料之一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉鹽、甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素及醋酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油劑，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇 (polyethylene glycol; PEG)；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20) pH 緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酐；(22)膨脹劑，諸如多肽及胺基酸(23)血清組分，諸如血清白蛋白、HDL 及 LDL；(22) C2 - C12 醇類，諸如乙醇；及(23)醫藥調配物中所採用的其他無毒可相容物質。

【0144】調配物中亦可存在濕潤劑、著色劑、釋放劑、包覆劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。本文可互換使用諸如「賦形劑」、「載體」、「醫藥學上可接受之載體」等術語。

【0145】 在一些實施例中，藉由注射、經由導管、經由栓劑或經由植入物投予組合物中的本發明技術之化合物，植入物具有多孔、無孔或凝膠狀材料，包括膜（諸如矽膠膜）或纖維。通常，當投予組合物時，使用本發明技術之化合物不吸收的材料。

【0146】 在其他實施例中，在控制釋放系統中遞送本發明技術之化合物。在一個實施例中，可使用泵（參見，例如，Langer, 1990, Science 249:1527-1533；Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201；Buchwald等人，1980, Surgery 88:507；Saudek等人，1989, N. Engl. J. Med. 321:574）。在另一實施例中，可使用聚合材料。（參見，例如，Medical Applications of Controlled Release（Langer與Wise編，CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974）；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance（Smolen與Ball編，Wiley, New York, 1984）；Ranger與Peppas，1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61。亦參見Levy等人，1985, Science 228:190；During等人，1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard等人，1989, J. Neurosurg. 71:105.）其他控制釋放系統論述於例如Langer(同上)中。

【0147】 本發明技術之化合物可作為醫藥組合物投予，此等醫藥組合物包含治療有效量之結合劑及一或更多種醫藥學上可相容之成分。

【0148】 在典型實施例中，根據常規程序將醫藥組合物調配為適於向個體（例如，人類）靜脈內注射或皮下投藥的醫藥組合物。通常，藉由注射投藥的組合物為無菌等滲水性緩衝液中的溶液。在必要情況下，藥物亦可包括增溶劑及局部麻醉劑（諸如利多卡因），以在注射部位處減輕疼痛。大體而言，單獨或以單位劑型混合在一起供應成分，例如作為在指示活性劑之量的密閉容器（諸如安瓿或藥囊）中的凍乾粉末或無水濃縮物。在藉由輸注投予藥物的情況下，可利用含有無菌醫藥級用水或鹽水的輸液瓶分配藥物。在藉由注射投予藥物時，可提供注射用無菌水或鹽水之安瓿，使得可在投藥前混合多種成分。

【0149】 對於全身性投藥的醫藥組合物可為液體（例如，無菌鹽水、乳酸林格氏溶液或Hank's溶液）。另外，醫藥組合物可呈固體形式並在使用前不久再溶解或懸浮。亦涵蓋凍乾形式。

【0150】 可在脂質顆粒或微脂粒（諸如脂質體或微晶）內含有醫藥組合物，此亦適於非經腸投藥。顆粒可具有任何適宜結構，諸如單層或多層，只要組合物含在其中。可在含有融合脂質二油醯基磷脂醯乙醇胺（dioleoylphosphatidylethanolamine; DOPE）、低水平（5莫耳%-10莫耳%）陽離子脂質的「穩定質體-

脂質顆粒」(stabilized plasmid-lipid particle; SPLP) 中截留化合物，並藉由聚乙二醇(polyethyleneglycol; PEG)塗層使得穩定(Zhang Y. P. 等人，Gene Ther. 1999, 6:1438-47)。帶正電荷的脂質(諸如N-[1-(2,3-二油醯基氧)丙基]-N,N,N-三甲基-甲基硫酸銨))或「DOTAP」對於此類顆粒及微脂粒尤其較佳。熟知此類脂質顆粒之製備。參見，例如，美國專利第4,880,635號；第4,906,477號；第4,911,928號；第4,917,951號；第4,920,016號；及第4,921,757號。

【0151】舉例而言，可作為單位劑量投予或封裝本揭示案之醫藥組合物。當關於本揭示案之醫藥組合物使用時，術語「單位劑量」係指對於個體適合作為整體劑量的實體分立單元，每一單元含有預定量之活性材料，此量經計算以產生與所需稀釋劑(亦即，載體或媒劑)關聯的所需治療效果。

【0152】在一些實施例中，可將本文所描述之化合物共軛至治療部分(例如，抗炎劑)。熟知用於將此類治療部分共軛至多肽(包括例如Fc域)的技術；參見，例如，Amon 等人，「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」，Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy中，Reisfeld等人(編)，1985，第243-56頁，Alan R. Liss, Inc.)；Hellstrom 等人，

「Antibodies For Drug Delivery」，Controlled Drug Delivery（第2版），Robinson等人（編），1987，第623-53頁，Marcel Dekker, Inc.）；Thorpe，「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」，Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications中，Pinchera等人（編），1985，第475-506頁）；「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」，Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy中，Baldwin等人（編），1985，第303-16頁，Academic Press；及Thorpe等人（1982）「The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates」，Immunol. Rev., 62:119-158。

【0153】此外，可將醫藥組合物提供為醫藥套組，此醫藥套組包含：(a)容器，含有呈凍乾形式的本發明技術之化合物；及(b)第二容器，含有用於注射的醫藥學上可接受之稀釋劑（例如，無菌水）。醫藥學上可接受之稀釋劑可用於本發明技術之凍乾化合物之重新構成或稀釋。與此類容器視情況關聯的可為以由監管醫藥或生物製品之製造、使用或銷售的政府機構規定的形式呈現的注意事項，

此注意事項反映了此機構針對人類投藥在製造、使用或銷售方面的審批。

【0154】 在另一態樣中，包括含有用於治療上文所描述之疾病的材料的製品。在一些實施例中，製品包含容器及標籤。適宜容器包括例如瓶、小瓶、注射器及試管。容器可由諸如玻璃或塑膠之各種材料形成。在一些實施例中，容器盛放有效用於治療本文所描述之疾病的組合物且可具有無菌出入口。舉例而言，容器可為靜脈內輸液袋或具有可由皮下注射針刺穿之擋止件的小瓶。組合物中的活性劑為本發明技術之化合物。在一些實施例中，容器上或與容器關聯的標籤指示組合物用於治療所選疾病。製品可進一步包含第二容器，第二容器包含醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液或右旋糖溶液。製品可進一步包括在商業及使用者立場上所需的材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器及具有使用說明書的包裝插頁。

【0155】 在無進一步詳細說明的情況下，據信熟習此項技術者可基於上文描述利用本揭示案至最大程度。因此，將以下特定實施例視為僅具有說明性，而在任何情況下不得以任何方式限制本揭示案之剩餘部分。出於本文所引用之目的或標的，以引用之方式合併本文所引用之所有專利公開案。

實例

實例 1：靶向 IL 23 A 及 B A F F 的示例性化合物之構造

【0156】 藉由技術領域中已知的重組方法產生本發明技術之化合物（參見，例如，PCT公開案WO 2006/113665、WO 2008/157379及WO 2010/080538，上述所有公開案之內容以引用之方式併入本文）。表2A提供結合至下文實例中使用之IL23A與BAFF兩者的示例性化合物。簡言之，使用FreeStyleMAX試劑(CHO)將編碼每一化合物之第一多肽及第二多肽的質體一起轉染至CHO-S細胞中。將細胞培養13-14天，並使用蛋白A層析法純化由細胞產生的化合物。使用尺寸排阻層析法進一步純化化合物。

【0157】 表2A：示例性IL23A與BAFF結合化合物

化合物 ID	大鏈 vL	大鏈 vH	小鏈 vL	小鏈 vH	第三及第四連接子類型	恆定域同型	SEQ ID NO: (第一/第二多肽)
化合物 E	BAFF(1)VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	LGGGSG (SEQ ID NO:70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	5/6
化合物 V	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	BAFF(1)VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO:70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	7/8
化合物 U	BAFF(1)VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	E(C-1) K-coil(C-1) (SEQ ID NO:82), K-coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	9/10

化合物 T	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	BAFF(1) VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	11/12
化合物 X	BAFF(1) VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	13/14
化合物 F	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	BAFF(1) VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	15/16
化合物 W	BAFF(1) VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	17/18
化合物 S	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	BAFF(1) VL (SEQ ID NO:2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	19/20
化合物 G	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (4) VH (SEQ ID NO:84)	BAFF (4) VL (SEQ ID NO: 85)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1K0-YTE (SEQ ID NO:128)	21/22
化合物 AA	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (4) VH (SEQ ID NO:84)	BAFF (4) VL (SEQ ID NO: 85)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc- IgG1K0-YTE (SEQ ID NO:129)	23/24
化合物 I	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (4) VH (SEQ ID NO:84)	BAFF (4) VL (SEQ ID NO: 85)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	25/26

化合物 AB	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (4) VH (SEQ ID NO:84)	BAFF (4) VL (SEQ ID NO: 85)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K-coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG1K0-YTE (SEQ ID NO:129)	27/28
化合物 K	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (5) VH (SEQ ID NO:86)	BAFF (5) VL (SEQ ID NO:87)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1K0-YTE (SEQ ID NO:128)	29/30
化合物 AC	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (5) VH (SEQ ID NO:86)	BAFF (5) VL (SEQ ID NO:87)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc- IgG1K0-YTE (SEQ ID NO:129)	31/32
化合物 M	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (5) VH (SEQ ID NO:86)	BAFF (5) VL (SEQ ID NO:87)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	33/34
化合物 AD	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (5) VH (SEQ ID NO:86)	BAFF (5) VL (SEQ ID NO:87)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	35/36
化合物 C	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (6) VH (SEQ ID NO:88)	BAFF (6) VL (SEQ ID NO:89)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO:70)	IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:128)	37/38
化合物 AE	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (6) VH (SEQ ID NO:88)	BAFF (6) VL (SEQ ID NO:89)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc- IgG1KO-YTE (SEQ ID NO:129)	39/40
化合物 D	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (6) VH (SEQ ID NO:88)	BAFF (6) VL (SEQ ID NO:89)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO: 74)	41/42
化合物 AF	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (6) VH (SEQ ID NO:88)	BAFF (6) VL (SEQ ID NO:89)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C-1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4-Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	43/44

化合物 A	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (7) VH (SEQ ID NO:90)	BAFF (7) VL (SEQ ID NO:91)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO- YTE (SEQ ID NO:128)	45/46
化合物 AG	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (7) VH (SEQ ID ID NO:90)	BAFF (7) VL (SEQ ID NO:91)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C- 1) (SEQ ID NO:83)	Fc- IgG1KO- YTE (SEQ ID NO:129)	47/48
化合物 B	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (7) VH (SEQ ID ID NO:90)	BAFF (7) VL (SEQ ID NO:91)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro- YTE (SEQ ID NO:74)	49/50
化合物 AH	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (7) VH (SEQ ID ID NO:90)	BAFF (7) VL (SEQ ID NO:91)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	E(C-1) (SEQ ID NO:82), K- coil(C- 1) (SEQ ID NO:83)	Fc-IgG4- Pro-YTE (SEQ ID NO:127)	51/52
化合物 H	BAFF (4) VL (SEQ ID NO:85)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (4) VH (SEQ ID ID NO:84)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO- YTE (SEQ ID NO:128)	53/54
化合物 J	BAFF (4) VL (SEQ ID NO: 85)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (4) VH (SEQ ID ID NO:84)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro- YTE (SEQ ID NO:74)	55/56
化合物 L	BAFF (5) VL (SEQ ID NO:87)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (5) VH (SEQ ID ID NO:86)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO- YTE (SEQ ID NO:128)	57/58
化合物 N	BAFF (5) VL (SEQ ID NO:87)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (5) VH (SEQ ID ID NO:86)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro- YTE (SEQ ID NO:74)	59/60
化合物 O	BAFF (6) VL (SEQ ID NO:89)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (6) VH (SEQ ID ID NO:88)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO- YTE (SEQ ID NO:128)	61/62
化合物 P	BAFF (6) VL (SEQ ID NO:89)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (6) VH (SEQ ID ID NO:88)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro- YTE (SEQ ID NO:74)	63/64
化合物 Q	BAFF 7) VL (SEQ ID NO:91)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (7) VH (SEQ ID ID NO:90)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG1KO- YTE (SEQ ID NO:128)	65/66
化合物 R	BAFF (7) VL (SEQ ID NO:91)	IL23A(1) VH (SEQ ID ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)	BAFF (7) VH (SEQ ID ID NO:90)	LGGGSG (SEQ ID NO: 70)	IgG4-Pro- YTE (SEQ ID NO:74)	67/68

V L = 可變域輕鏈，V H = 可變域重鏈，每一鏈在 V L 與 V H 之間包含連接子 G G G S G G G （S E Q I D N O : 6 9 ）。

【0158】 亦出於比較目的使用對照抗體。對照組係靶向 B A F F 或 I L 2 3 任一者的單株抗體。

【0159】 表 2 B：對照抗體 / 拮抗劑

對照化合物	序列	
對照抗體 1（抗-BAFF 單株抗體） (BAFF (1))	BAFF(1) VH (SEQ ID NO:1)	BAFF(1) VL (SEQ ID NO:2)
對照融合蛋白拮抗劑 2（非抗體 BAFF 選擇性拮抗劑）(BAFF (2))	BAFF(2) (SEQ ID NO:131)	
對照抗體 3（抗-BAFF 單株抗體） (BAFF (3))	BAFF(3) VH (SEQ ID NO:132)	BAFF(3) VL (SEQ ID NO:133)
對照抗體 4（抗-IL-23A 單株抗體） (IL-23A (1))	IL23A(1) VH (SEQ ID NO:3)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO:4)

實例 2：化合物之熱穩定性

方法

【0160】 在 20 °C 至 110 °C 下經由自動毛細管 D S C （M i c r o C a l，L L C，波士頓）以 60 °C / h r 之掃描頻率監控化合物在磷酸鹽緩衝液中的 2 m g / m l 溶液之熱去折疊及聚集。執行利用相應緩衝液的兩次掃描以建立儀器熱歷史，並獲得每一樣本的儀器基線，其中自後續蛋白質溫譜圖減去此等掃描之平均值以獲得表觀熱容量。隨後用 O r i g i n 7.0 分析正規化掃描。自每一所得熱容量溫譜圖減去轉變前基線，以給出隨溫度變化的所得過多熱容量（C p , e x）。轉變溫度（T m）之報告值表示由實驗溫譜圖之目視檢驗判定的峰最大值之位置。

結果

【0161】 表3中展示結果。資料展示，靶向IL23A及BAFF的示例性化合物具有第一峰(T_{m1})的轉變溫度範圍，處於自51.59℃至71.25℃範圍內。結果令人驚訝，因為示例性化合物全部皆具有相同整體結構並含有靶向IL-23A的相同VH及VL基因序列。具有較高轉變溫度的化合物更加穩定，並預計具有長存放期。

【0162】 表3：化合物的熱去折疊轉變溫度

化合物 ID	T _{m1} (°C)	T _{m2} (°C)
化合物 A	69.35	83.63
化合物 B	65.87	--
化合物 C	67.89	82.36
化合物 D	64.93	--
化合物 E	51.59	68.8
化合物 F	52.75	64.48
化合物 G	70.88	83.21
化合物 H	71.25	83.62
化合物 I	67.83	--
化合物 J	68.26	--
化合物 K	68.33	83.23
化合物 L	68.3	82.58
化合物 M	64.98	--
化合物 N	65.52	--
化合物 O	67.79	83.85
化合物 P	65.09	--
化合物 Q	69.19	81.9

化合物 R	65.97	--
化合物 X	52.36	64.53

實例 3：示例性化合物之表面電漿共振 (Surface Plasma Resonance; SPR) 親和性

【0163】藉由 SPR 分析測試化合物以判定 B A F F 及 I L 2 3 A 的親和性。

材料及方法：

【0164】在 Prote On X P R 3 6 儀器 (B i o R a d) 上執行 SPR 實驗。在垂直與水平方向上以 3 0 μ l / m i n 之流動速率將 0.5 % 之 S D S 、 5 0 m M 之 N a O H 及 1 0 0 m M 之 H C l 連續注射 6 0 秒來預處理 G L M 晶片。

【0165】隨後藉由在 6 個水平通道中以 1 : 1 之比率注射 E D C (7 6 . 7 m g / m l) 及 磺基 - N H S (2 1 . 7 m g / m l) 混合物活化預處理 G L M 晶片。將 1 0 m M 、 p H 5 . 0 醋酸鈉緩衝液中的濃度為 3 0 μ g / m l 之山羊抗人 I g G (G A H A) F c γ (I n v i t r o g e n) 在 6 個水平通道中固定至活化 G L M 晶片上的 8 , 0 0 0 個共振單元。最後在 6 個水平通道中利用 1 M 乙醇胺 H C l 停用晶片。將所製備 G A H A 晶片旋轉至垂直方向以在 5 個垂直通道上捕集測試化合物，並且將最後一個通道用作管柱參照。

【0166】隨後將所捕集之晶片再次旋轉至水平方向以便結合。在以下流動緩衝液 (B i o R a d)：磷酸鹽緩衝液鹽水 (p H 7 . 4)，0.005 % T w e e n 2 0 中以 4 0 μ l / m i n 之流動速率將五個濃度 1 0 . 0 n M 、 5 . 0 0 n M 、 2 . 5 0 n M 、

1.25 nM 及 0.625 nM 的經連接之人 IL-23 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) 水平注射到測試化合物表面上10分鐘。允許解離2小時。在10分鐘締合及2小時解離後，在水平與垂直方向上以100 µl/min之流動速率使用短脈衝注射(18秒)0.85%之磷酸(Bio Rad)再生GAHA表面。再生GAHA準備用於另一結合週期。以類似方式實行化合物至食蟹獼猴 IL23、人BAFF或食蟹獼猴BAFF之結合，但用於結合至人BAFF或食蟹獼猴BAFF的滴定濃度為6.25 nM、3.12 nM、1.56 nM、0.78 nM及0.39 nM。

結果：

【0167】 表4中的結果展示出所測試之兩種化合物能夠在皮莫耳範圍內的解離常數(KD)下結合BAFF及IL23。

【0168】 表4：化合物結合至BAFF及IL23之親和性

化合物 ID	KD 至人 BAFF (pM)	KD 至食蟹獼猴 BAFF (pM)	KD 至人 IL23 (pM)	KD 至食蟹獼猴 IL23 (pM)
化合物 A	< 15	< 15	< 15	< 15
化合物 B	< 15	< 15	< 15	< 15
化合物 C	< 15	< 15	< 15	< 15
化合物 D	< 15	< 15	< 15	< 15
化合物 E	< 15	< 15	< 15	< 15
化合物 F	< 15	< 15	< 15	< 15

實例 4：BAFFR-CHO 螢光素酶報導細胞中的人及食蟹獼猴 BAFF 三聚體誘導 NFkB 活化的抑制

材料 / 方法：

【0169】簡言之，在 X-VIVO15（一種化學定義的無血清培養基（Lonza））中（v/v）1% 青黴素 / 鏈黴素之檢定培養基（assay medium; AM）中以每毫升 1.6×10^6 個細胞之濃度採集、洗滌、計數及再懸浮人 BAFFR CHO NFkB 螢光素酶報導細胞。在 AM 中以單一濃度（52 pM）製備重組人或食蟹獼猴 BAFF 三聚體（Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.），並用 AM 單獨或用測試化合物之連續滴定在加濕培養箱中 37 °C、5% CO₂ 下預培養 30 分鐘。在預培養 BAFF+ 測試化合物之後，將 50 u1 之混合物添加至 50 u1 之細胞，並在 37 °C（如所描述）下進一步培養測試板 24 小時。對照樣本接收 AM（未刺激對照）或 AM 中稀釋的重組 BAFF 三聚體（刺激對照）任一者。在 24 小時培養後，遵循製造商說明書用 100 u1 STEADY-Glo 試劑（Promega）處理細胞懸浮液，並且檢定螢光素酶表現。繪製所得相對發光單元（Relative Luminescence Unit; RLU）對比測試化合物之 Log10 奈莫耳濃度之曲線圖，其中使用由 Excel 附加項 Xlfit（ID Business Solutions Limited）支持的四參數對數模型計算 IC₅₀ 與 IC₉₀ 值。如上文所描述的計算測試化合物 IC₅₀ 與 IC₉₀ 值，並跨多個實驗計算幾何平均值，且展示於表 5 及表 8 中。

結果：

【0170】 測試化合物劑量依賴性地抑制了 B A F F R - C H O 螢光素酶報導細胞中的人及食蟹獼猴 B A F F 三聚體誘導 N F k B 活化。表 5 及表 6 中所示結果指出，測試化合物的 I C ₅₀ 與 I C ₉₀ 幾何平均值與對照 B A F F 拮抗劑相比為相當或更有效力。

【0171】 表 5：用於抑制 B A F F R - C H O 報導細胞中的人 B A F F 三聚體的 I C ₅₀ 及 I C ₉₀ 幾何平均值

化合物 ID	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)
化合物 A	43	180
化合物 B	39	256
化合物 C	35	110
化合物 D	34	172
化合物 F	72	293
化合物 O	27	119
化合物 P	19	88
化合物 Q	26	108
化合物 R	30	139
化合物 X	106	361
對照抗體 1 (BAFF (1))	232	743
對照融合蛋白拮抗劑 2 (BAFF (2))	173	914
對照抗體 3 (BAFF (3))	70	417

表 6：用於抑制 B A F F R - C H O 報導細胞中的食蟹獼猴 B A F F 三聚體的 I C ₅₀ 及 I C ₉₀ 幾何平均值

化合物 ID	IC ₅₀ 幾何平均值 pM	IC ₉₀ 幾何平均值 pM

化合物 A	132	191
化合物 B	132	295
化合物 D	118	248
對照抗體 1 (BAFF (1))	288	635
對照融合蛋白拮抗劑 2 (BAFF (2))	602	1089
對照抗體 3 (BAFF (3))	257	588

實例 5：T A C I - C H O 螢光素酶報導細胞中的人 B A F F 三聚體誘導 N F k B 活化的抑制

材料 / 方法：

【0172】簡言之，在 X - V I V O 1 5（一種化學定義的無血清培養基）中 (v / v) 1 % 青黴素 / 鏈黴素之檢定培養基 (A M) 中以每毫升 1.6×10^6 個細胞之濃度採集、洗滌、計數及再懸浮人 T A C I C H O N F k B 螢光素酶報導細胞。在 A M 中以單一濃度 (222 p M) 製備重組人 B A F F 三聚體 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.)，並用 A M 單獨或用測試化合物之連續滴定在加濕培養箱中 37 °C、5 % C O₂ 下預培養 30 分鐘。在預培養 B A F F + 測試化合物之後，將 50 u l 之混合物添加至 50 u l 之細胞，並在 37 °C（如所描述）下進一步培養測試板 24 小時。對照樣本接收 A M（未刺激對照）或 A M 中稀釋的重組人 B A F F 三聚體（刺激對照）任一者。在 24 小時培養後，遵循製造商說明書用 100 u l S T E A D Y - G l o 試劑 (P r o m e g a) 處理細胞懸浮液，並且檢定螢光素酶表現。繪製所得相對發光單元 (R e l a t i v e L u m i n e s c e n c e U n i t; R L U) 對比測試化合物之 L o g₁₀ 奈莫耳濃度之曲

線圖，其中使用由Excel附加項Xlfit (ID Business Solutions Limited)支持的四參數對數模型計算IC₅₀與IC₉₀值。如上文所描述的計算測試化合物IC₅₀與IC₉₀值，並跨多個實驗計算幾何平均值，且展示於表7中。

結果：

【0173】測試化合物劑量依賴性地抑制了TACI-CHO螢光素酶報導細胞中的人BAFF三聚體誘導NFκB活化。表7中所示結果指出，測試化合物的IC₅₀與IC₉₀幾何平均值與對照BAFF拮抗劑相比為相當或更有效力。

【0174】表7：用於抑制TACI-CHO報導細胞中的人BAFF三聚體的IC₅₀及IC₉₀幾何平均值

化合物ID	IC ₅₀ 幾何平均值 pM	IC ₉₀ 幾何平均值 pM
化合物A	159	417
化合物B	159	510
化合物D	163	436
對照抗體1 (BAFF (1))	273	576
對照融合蛋白拮抗劑2 (BAFF (2))	829	1945
對照抗體3 (BAFF (3))	241	618

實例6：BAFFR-CHO螢光素酶報導細胞中的BAFF 60mer誘導NFκB活化的抑制

材料/方法：

【0175】簡言之，在X-VIVO15（一種化學定義的無血清培養基）中（v/v）1%青黴素/鏈黴素之檢定培養基（AM）中以每毫升 1.6×10^6 個細胞之濃度採集、洗滌、計數及再懸浮人BAFFR CHO NFkB螢光素酶報導細胞。在AM中以單一濃度（4.2 pM）製備重組人BAFF 60mer（Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.），並用AM單獨或用測試化合物之連續滴定在加濕培養箱中37℃、5% CO₂下預培養30分鐘。在預培養BAFF+測試化合物之後，將50 u1之混合物添加至50 u1之細胞，並在37℃（如所描述）下進一步培養測試板24小時。

【0176】對照樣本接收AM（未刺激對照）或AM中稀釋的重組人BAFF 60mer（刺激對照）任一者。在24小時培養後，遵循製造商說明書用100 u1 STEADY-Glo試劑（Promega）處理細胞懸浮液，並且檢定螢光素酶表現。繪製所得相對發光單元（Relative Luminescence Unit; RLU）對比測試化合物之Log10奈莫耳濃度之曲線圖，其中使用由Excel附加項Xlfit（ID Business Solutions Limited）支持的四參數對數模型計算IC₅₀與IC₉₀值。如上文所描述的計算測試化合物IC₅₀與IC₉₀值，並跨多個實驗計算幾何平均值，且展示於表8中。

結果：

【0177】測試化合物劑量依賴性地抑制了BAFFR-CHO螢光素酶報導細胞中的人BAFF 60mer

誘導 NFκB 活化。表 8 中所示的結果指出，測試化合物 A、B、C、D、O、P、Q 及 R 的 IC₅₀ 與 IC₉₀ 幾何平均值與所有三個對照 BAFF 拮抗劑相比更有效力。

【0178】 表 8：用於抑制 BAFFR-CHO 報導細胞中的人 BAFF 60mer 的 IC₅₀ 及 IC₉₀ 幾何平均值

化合物 ID	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)
化合物 A	6	19
化合物 B	6	17
化合物 C	6	14
化合物 D	4	12
化合物 F	1300	7388
化合物 O	5	6
化合物 P	2	9
化合物 Q	5	13
化合物 R	5	16
化合物 X	1555	6839
對照抗體 1 (BAFF (1))	24075	180053
對照融合蛋白拮抗劑 2 (BAFF (2))	43	107
對照抗體 3 (BAFF (3))	15	38

實例 7：BAFFRCHO 螢光素酶報導細胞中的膜結合 BAFF 誘導 NFκB 活化的中和

材料 / 方法

【0179】 計數表現人 BAFF 的 CHO-K1 細胞，並在標準生長培養基中以每毫升 2×10⁶ 個細胞之濃度再懸浮。為了停止膜結合 BAFF 的裂解，用 0.125% 多聚甲醛

(Electron Microscopy)處理細胞，並在室溫下培養一小時。隨後洗滌固定人BAFF CHO-K1細胞，並在標準生長培養基中以每毫升 2×10^6 個細胞再懸浮，且在 37°C 、5% CO_2 下培養隔夜。隨後採集固定人BAFF CHO-K1細胞，並在X-VIVO15中以每毫升 3.2×10^6 個細胞之濃度再懸浮，X-VIVO15為含有1%青黴素/鏈黴素(v/v)的化學上定義的無血清(Lonza)檢定培養基(AM)。

【0180】在檢定培養基中以每毫升 1.6×10^6 個細胞之濃度採集、洗滌及再懸浮人BAFFR CHO NFkB螢光素酶報導細胞。隨後將在AM中以每毫升 3.2×10^6 個細胞製備且用測試化合物之連續滴定預培養的固定人BAFF CHO-K1細胞添加至50 μl 之人BAFFR CHO NFkB螢光素酶報導細胞中且在 37°C 下進一步培養24小時。對照報導細胞接收僅AM（未刺激對照）或AM中稀釋的固定人BAFF CHO-K1細胞（刺激對照）任一者。在24小時培養後，用100 μl STEADY-Glo試劑(Promega)處理樣本，並檢定螢光素酶表現。繪製相對發光單元(Relative Luminescence Unit; RLU)對比測試化合物之Log10奈莫耳濃度之曲線圖，其中使用由Excel附加項Xlfit (ID Business Solutions Limited)支持的四參數對數模型計算 IC_{50} 與 IC_{90} 值。如上文所描述的計算測試化合物 IC_{50} 與 IC_{90} 值，並跨多個實驗計算幾何平均值，且展示於表9中。

結果

【0181】 測試化合物劑量依賴性地抑制了BAFFR-CHO螢光素酶報導細胞中的膜結合人BAFF誘導NFkB活化。表9中所示結果指出，測試化合物的IC₅₀與IC₉₀值與所有三個對照BAFF拮抗劑相比更有效力。

【0182】 表9：用於抑制BAFFR-CHO報導細胞中的mbBAFF的IC₅₀及IC₉₀幾何平均值

化合物ID	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)
化合物A	118	1015
化合物B	125	1139
化合物D	104	938
對照抗體1 (BAFF (1))	553	10116
對照融合蛋白拮抗劑2 (BAFF (2))	581	3678
對照抗體3 (BAFF (3))	250	2916

實例8：具有STAT3螢光素酶報導體的淋巴母細胞B細胞（DB細胞）中的人IL-23活性的抑制

材料/方法

【0183】 用慢病毒STAT-3/螢光素酶報導基因（Qiagen）穩定轉導淋巴母細胞B細胞（DB細胞；ATCC目錄號#CRL-2289）。在使用嘌呤黴素（Life Technologies）的選擇下保持轉導的細胞。完整培養基為補充有10% FBS（Hyclone）及2 μg/mL嘌呤黴素（Life Technologies）的RPMI-1640培養基（Life Technologies）。檢定培養基為補充有10% FBS

(Hyclone) 的 RPMI-1640 培養基 (Life Technologies)。

【0184】 在白色平底96孔板中以20,000個細胞/孔在檢定培養基中以80 μL /孔接種經設計的DB-STAT3細胞。在聚丙稀圓底96孔板中的檢定培養基中製備測試化合物(10x)，且因此稀釋以產生自1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至10 pg/mL 之劑量範圍。向每一孔一式三份添加10 μL 之稀釋測試分子或檢定培養基（對於對照孔）。向每一孔添加10 μL 之10x人IL-23（至每板75 ng/mL 之最終濃度）。或者，向對照孔添加10 μL 之培養基。供檢定中使用選定的IL-23劑量表示DB設計細胞的人IL-23之EC60刺激劑量，如先前研究中所判定的。在37°C下的5% CO_2 中培養板隔夜。製備ONE-GloTM螢光素酶檢定試劑(Promega)，且向每一孔添加100 μL 並混合。在Envision板閱讀器上量測發光，並隨後繪製(y軸)對比抗體濃度(x軸)的曲線圖。藉由使用GraphPad Prism 6軟體應用資料至4參數S形劑量-反應函數來判定化合物之IC₅₀值。藉由具有GraphPad Prism 6軟體的Find EC anything計算資料來判定IC₉₀值。跨多個實驗計算幾何平均值，並展示於表10中。

結果

【0185】 結果展示，所測試化合物能夠抑制具有STAT3螢光素酶報導體的DB細胞中的人IL-23活性。

【 0 1 8 6 】 表 1 0 ： 用 於 抑 制 淋 巴 母 細 胞 B 細 胞 中 的 人
I L - 2 3 的 I C _{5 0} 及 I C _{9 0} 幾 何 平 均 值

化合物 ID	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)
化合物 A	145	1229
化合物 B	161	1101
化合物 C	189	2330
化合物 D	128	3087
對照抗體 4 (IL-23A (1))	79	634

實 例 9 ： 小 鼠 脾 細 胞 中 的 人 及 食 蟹 獼 猴 I L - 2 3 活 性 的 抑 制
材 料 及 方 法

【 0 1 8 7 】 將 來 自 小 鼠 脾 臟 （ 雌 性 ， C 5 7 B L / 6 ， 年 齡 小
於 1 3 週 ； J a c k s o n L a b o r a t o r i e s ） 的 單 核 細 胞 分 離 、
洗 滌 、 計 數 及 再 懸 浮 至 標 準 T 細 胞 培 養 基 (T c e l l m e d i a ;
T C M) 中 4×10^6 個 細 胞 / m l 。 將 一 百 微 升 之 m I L - 2 / 脾 細
胞 懸 浮 液 添 加 至 9 6 孔 微 量 滴 定 板 。 在 T C M 中 稀 釋 重 組 人
I L - 2 3 (B o e h r i n g e r I n g e l h e i m
P h a r m a c e u t i c a l s , I n c .) 或 重 組 食 蟹 獼 猴 I L - 2 3
(B o e h r i n g e r I n g e l h e i m P h a r m a c e u t i c a l s ,
I n c .) ， 並 在 3 7 ° C 下 預 培 養 2 小 時 ， 其 中 僅 使 用 T C M 或 使
用 測 試 樣 本 之 滴 定 。 在 測 試 樣 本 + I L - 2 3 的 預 培 養 之 後 ，
將 1 0 0 u l 之 混 合 物 添 加 至 細 胞 ， 並 在 3 7 ° C 下 用 5 % C O ₂
加 濕 空 氣 培 養 測 試 板 4 8 小 時 。 對 照 樣 本 接 收 T C M （ 未 刺
激 對 照 ） 或 T C M 中 稀 釋 的 重 組 I L - 2 3 （ 刺 激 對 照 ） 任 一
者 。 在 培 養 之 後 ， 根 據 製 造 商 說 明 書 (R & D S y s t e m s)

使用 Quantikine[®] 小鼠 IL-17 免疫檢定自上清液判定小鼠 IL-17 水平。針對每一樣本判定內插 mIL-17 pg/ml 值，並轉換成對照百分比 (percent of control; POC)。繪製測試樣本之 POC 對比濃度曲線圖，並使用由 Excel 附加項 XLfit (Activity Base 軟體，ID Business Solutions, Ltd.) 啟動的四參數對數模型計算 IC₉₀ 值。關於上文所描述之 IC₅₀ 及 IC₉₀ 分析測試化合物，且跨多個實驗針對每一測試化合物計算幾何平均值，並展示於表 11 中。

結果

【0188】 結果展示，所測試化合物能夠抑制小鼠 IL-17 之人與食蟹獼猴-IL23 誘導的小鼠脾細胞釋放。

【0189】 表 11：用於抑制小鼠脾細胞中的人及食蟹獼猴 IL-23 的 IC₅₀ 及 IC₉₀ 幾何平均值

化合物 ID	人 IL23		食蟹獼猴 IL23	
	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)
化合物 A	146	1647	155	1309
化合物 B	202	1360	200	1480
化合物 C	133	761	110	880
化合物 D	105	1700	97	1554
對照抗體 4 (IL-23A (1))	84	366	64	331

實例 10：化合物在食蟹獼猴中的藥物動力學

材料及方法：

【0190】 在雄性食蟹獼猴中實施對於測試化合物 A、B、C 及 D 的單靜脈內 (intravenous; IV) 劑量 PK 研究 (每分子 $n = 2$)。劑量為慢速 1 mg/kg IV 快速推注注射投予。在給藥前、給藥當天給藥後 0.25 小時、2 小時及 6 小時，以及給藥後 1 天、2 天、3 天、4 天、7 天、10 天、14 天、21 天及 28 天收集全血樣本。藉由基於 MSD 的配體結合檢定調節投藥分子之血清濃度。

【0191】 在 100% 匯集的食品獼猴血清中製備校準標準曲線及品質控制 (quality control; QC) 樣本。每一標準曲線由七個非零點組成，起始於 512 ng/mL ，隨後連續稀釋三倍。亦包括空白樣本 (無分析物的矩陣)。製備低、中及高範圍的五個 QC 樣本，起始於 256 ng/mL ，隨後連續稀釋四倍至 8 ng/mL ，隨後使用 2 倍稀釋製備 4 ng/mL 的最低 QC。在每次分析執行期間，一式兩份包括標準曲線及 QC 樣本。將量化的下限及上限定義為最低及最高 QC 點，具有可再生反算濃度不超過標稱濃度的 30%。對於標準曲線點的驗收標準為標稱濃度的 30%。

【0192】 為了量測血清樣本中的活性藥物濃度，製備主混合物，在結合緩衝液 (1x PBS 中 5% BSA，具有 0.05% Tween 20) 中將 $0.5 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 之生物素化重組人 BAFB 與 $0.5 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 磺基標記的山羊抗人 IgG 偵測組合。向 96 孔非結合且擋光板以每孔 $50 \text{ } \mu\text{L}$ 添加主混合物。向含有主混合物的非結合板每孔一式兩份添加 $25 \text{ } \mu\text{L}$ 之標準及 QC (在結合緩衝液中 1:20 稀釋儲備)。在結合緩衝液中

1:20 稀釋及在含有 5 % 血清的結合緩衝液中 1:400 稀釋未知血清樣本。向含有主混合物的非結合板每孔添加 25 μ L 之稀釋樣本。在室溫下在板振盪器上 (500 rpm , 1.5 h) 培養非結合板。並行地，使用 150 μ L 阻斷緩衝液 (具有 1X PBS 的 5 % BSA , 具有 0.05 % Tween 20) 阻斷 MSD 抗生蛋白鏈菌素金板，並在板振盪器上 (500 rpm , 1.5 h) 在室溫下培養。在培養之後，用每孔 300 μ L 之洗滌緩衝液 (1X PBS 中 0.05 % Tween 20) 洗滌 MSD 板三次。向 MSD 板添加來自非結合板的 50 μ L 之樣本，並在室溫下培養 (1.5 h , 600 rpm) 。在培養之後，用洗滌緩衝液洗滌板三次，並向每孔添加 150 μ L 之 2x Read Buffer T，及在 MSD Sector Imager 2400 上立即讀取。使用 MSD Discovery Workbench 軟體將標準曲線擬合至四參數對數方程式。在 Phoenix WinNonlin 6.3 (Certara , MD , 美國) 中使用非分區分析計算藥物動力學參數。

結果：

【0193】 第2圖圖示測試化合物的平均 (SD) 血清濃度對比時間輪廓。表2中匯總測試化合物的平均 (SD) 藥物動力參數。顯示出隨時間變化藥物濃度急劇下降的血清樣本已證實為積極抗藥抗體，排除在藥物動力參數計算之外。

【0194】 表12：在單次 1 mg/kg 靜脈內劑量後雄性食蟹獼猴體內的測試化合物之平均 (SD) 藥物動力參數

化合物 ID	AUC _{0-last} (µg*d/mL)	AUC _{0-inf} (µg*d/mL)	CL (mL/天/kg)	V _{ss} (mL/kg)	T _{1/2} (天)
化合物 A	52.5 (6.6)	54.2 (7.1)	18.6 (2.4)	61.6 (4.3)	3.1 (0.3)
化合物 B	102.7 (1.8)	127.0 (3.6)	7.9 (0.2)	64.4 (6.6)	6.2 (0.7)
化合物 C	26.6 (1.4)	27.0 (1.3)	37.1 (1.8)	66.9 (13.2)	2.3 (0.4)
化合物 D	33.8 (1.3)	34.5 (1.8)	29.0 (1.5)	55.7 (5.5)	2.8 (0.8)

實例 11：預測示例性化合物的人 PK 及人劑量

【0195】 使用基本 Dedrick 尺度將化合物 B 之平均猴血清濃度縮放至人，對於分佈體積使用 1.0 之異速生長指數，對於清除率使用 0.85。將預測人 i.v. 血清濃度 - 時間輪廓擬合至線性兩個分區模型。藉由將自兩個分區 i.v. 模型的參數與對於市售治療 mAbs 遵循的平均 s.c. 吸收率及生物利用率組合來預測人 s.c. 血清濃度 - 時間輪廓。預測健康人類的清除率及末端半衰期分別為 0.34 L/d 及 9.9 d。在每兩週一次投予 100 mg s.c. 劑量之後，在第 3 圖中圖示化合物 B 之預測人血清濃度 - 時間輪廓。

【0196】 預測人有效劑量為每兩週一次 s.c. 遞送 1 mg/kg。此劑量方案預計維持 C_{min} ≥ 30 nM (6 µg/mL)，雙週或較不頻繁 s.c. 投藥。預測有效劑量可基於對於 SLE 及 RA 患者體內貝利木單抗 (Benlysta®)、塔巴木單抗 (tabalumab) 及 blisibimod 遵循的濃度 - PD 生物標記反應。在此等研究中，BAFF 相關生物標記之最大抑制與 30 - 40 nM 穩態 C_{min} 關聯。中和 IL23 所需的濃度比中和 BAFF 所需的濃度低得多，且因此不影響對於雙重拮抗劑的整體所需 C_{min}。

實例 12：化合物純化

方法：

【0197】 使用 Mab Select SuRe 作為親和性純化步驟純化化合物。使用醋酸鈉緩衝液 pH 3.5 執行溶離。在 Mab Select SuRe 純化之後，中和樣本，並應用於 Poros 50 HS 樹脂，及使用檸檬酸鈉緩衝液中的氯化鈉梯度溶離。單體峰值在 20 mM 檸檬酸鈉及 120 mM NaCl pH 6.0 下溶離。在離子交換層析法之後，樣本為一致 > 95 % 單體。

【0198】 使用經由分析超速離心 (Analytical ultracentrifugation; AUC) 的沉降速度 (Sedimentation velocity; SV) 實驗提供關於樣本純度及團聚狀態的資訊。在 20 °C 下使用以 40,000 rpm 運轉的 An60Ti 四孔轉子在最佳 XL-I (Beckman Coulter, Fullerton, CA) 中離心處理樣本。藉由 280 nm 處紫外光吸收，使用相應稀釋緩衝液作為參考緩衝液監測沉澱過程。使用 XL-I 作業軟體收集超速離心細胞中隨時間的濃度分佈變化，並使用 SEDFIT 軟體 (14.1 版) 中的連續 $c(S)$ 分佈模型加以分析以給出沉澱係數之分佈。基於積分峰值區域計算單體百分比。

結果：

【0199】 在表 13 中展示化合物之純化結果。資料展示，化合物具有高純度及均質性，從而指示良好的穩定性。

【0200】 表 13

參數名稱	化合物 A、B、C、D
單體百分比（沉降速度）	99%單體 1%聚集體

實例 13：化合物之質譜分析輪廓

方法：

【0201】 天然樣本

【0202】 此程序得到化合物或蛋白質的完整質量。將 0.15 u1 樣本注射在 Agilent Poroshell 300SB-C3 管柱，5 u m，(30 x 1.0 m m) 上。管柱溫度為 80 °C 且流動速率為 150 u l / m i n。用 0 分鐘時 10 % B 至 6 分鐘時 85 % B 的梯度將化合物或蛋白質溶離管柱。移動相 A 為水 / 乙腈 / 甲酸 / 乙酸銨 (99 / 1 / 0.1 / 2 m M) 並移動相 B 為正丙醇 / 乙腈 / 水 / 甲酸 (70 / 20 / 10 / 0.1)。將流出物導引至 Agilent 6224 T O F 質譜儀，此質譜儀自質量 600 至質量 3200 加以掃描。用程式 Mass Hunter 對原始資料去卷積。

【0203】 簡化樣本

【0204】 此程序得到蛋白質或輕鏈的質量及重鏈的質量。向 5 u L 之 8 M Guanadine HCL:TCEP 之 20:1 混合物添加 5 u l 之樣本，並在室溫下培養 15 分鐘。如上文注射 0.15 u l 之此樣本，其中具有以下差異：用自 0 分鐘時 5 % B 至 6 分鐘時 85 % B 的梯度將化合物或蛋白質溶離管柱，管柱溫度為 60 °C，且質量範圍為 600-2000。

【0205】 去醣基化樣本

【0206】 此程序得到蛋白質或輕鏈及重鏈的去醣基化質量。向 3.2 u L 之 400 m M 碳酸氫銨：PNGase F 之 20:1

混合物添加 7.5 μ l 之樣本，並在 37 $^{\circ}$ C 下培養 3 小時。隨後，向樣本添加 10 μ l 之 8 M Guanadine HCL:TCEP 之 20:1 混合物，並在室溫下培養 15 分鐘。如上文針對簡化樣本注射此樣本。

【0207】藉由質譜分析法的肽圖

【0208】將樣本稀釋成由 6 M GdHCl、250 mM Tris-HCl pH 7.5 及 10 mM DTT 組成的變性緩衝液，並隨後在 37 $^{\circ}$ C 下培養 30 分鐘。隨後用碘乙醯胺烷基化樣本，並在室溫下黑暗中培養 30 分鐘。使用 Sephadex G-25 Superfine 濾筒將反應混合物純化並緩衝交換成 100 mM Tris-HCl pH 7.5。隨後在 37 $^{\circ}$ C 下的 4 小時培養期間用胰蛋白酶消化樣本。接著藉由添加 TFA 中止所消化的反應混合物。

【0209】經由 Dionex Ultimate 3000 HPLC 之自動取樣器將所獲得之胰蛋白酶消化物注射到 Phenomenex Jupiter C18 反相管柱上。使用由溶劑 A: 0.1% 甲酸/99% 水/1% 乙腈及溶劑 B: 0.1% 甲酸/5% 水/95% 乙腈組成的梯度溶劑系統。溶劑 B 之百分比經由 140 分鐘自 0% 增加至 38%。在室溫下以 100 μ l/min 之流動速率發生層析分離。自動取樣器中的樣本儲存處於 4 $^{\circ}$ C 下。在層析分離後，樣本進入以正電噴霧電離模式操作的 Thermo Scientific Orbitrap Fusion 質譜儀中。所採用的方法包括 CID 的活化類型，使用 30,000 之解析度、10,000 之最小信號、1.0 之分離寬度及 35.0 V 之正

規化碰撞能。將S透鏡RF水平設定為20%。資料收集類型對於全MS掃描為輪廓且對於CID MS/MS資料為質心。在250-2000 Da之質量範圍內以1光譜/秒之獲得速率收集資料。

【0210】 利用Proteome Discover 1.4 (Thermo Scientific)針對給定序列分析自酶消化物的所收集原始LC MS及LC-MS/MS片段資料。隨後藉由對於醮基化肽人工提取EIC分析含有N-X-S/T (X不為P)之一致性的識別肽。使用跨EIC的醮基化肽之MS強度估計醮形之總豐度的百分比。

結果：

【0211】 表14中展示結果。資料指出，已在無意外異質性的情況下表現及恢復了所欲胺基酸序列及結構。醮基化模式為CHO細胞中表現的習知抗體之典型，並且未展示任何非典型結構。

【0212】 表14：

參數	化合物B
質譜分析：完整的分子量輪廓	完整/匹配序列
質譜分析：醮基化輪廓	類似於CHO表現的IgG

實例14：高濃度下的單體含量

【0213】 此製程描述之目的為藉由估計在增加的濃度下聚集來評估化合物B之固有特性。在無調配評估的情況下使用20 mM檸檬酸鈉120 mM NaCl pH 6之標準緩衝液，以理解分子聚集的傾向。

方法：

【0214】 使用 Amicon Ultra 離心過濾器在 50,000 道爾頓之截止分子量 (Millipore, Billerica) 下將化合物 B 逐漸濃縮至儘可能高的濃度，而經觀察無沉澱。經濃縮之蛋白質溶液隨後經歷分析 sec 分析以提供關於樣本純度及聚集狀態的資訊。使用 Agilent 1200 系列 HPLC 系統執行層析法。以 1.0 ml/min 執行此系統 23 分鐘。將約 30 ug 之材料注射到 Tosoh Biosciences TSK gel G3000SWXL 管柱 (5 um 7.8x30 cm) 中，並在 280 nm 處讀出結果。所使用之流動緩衝液為 50 mM 磷酸鈉、0.2 M L-精胺酸 pH 6.8。

結果：

【0215】 表 15 及第 4 圖中列出在濃縮製程期間的化合物 B 之分析 SEC 資料之匯總。呈現展示出增加濃度下的聚集度及樣本純度的資料，此論證了化合物 B 不具有在增加的濃度下聚集的傾向。

【0216】 表 15：在濃縮製程期間的化合物 B 之分析 SEC 資料之匯總

化合物 B 濃度(mg/ml)	分析 SEC 資料
10	99.6%單體，0.4%聚集體
20	99.5%單體，0.5%聚集體
40	99.6%單體，0.4%聚集體
75	99.5%單體，0.5%聚集體
100	99.5%單體，0.5%聚集體
121	99.5%單體，0.5%聚集體

M = 單體，A = 聚集體

實例 15：化合物之價數

方法：

【0217】 使用分析膜約束電泳量測化合物之價數，此等化合物已經預先隔夜透析成 10 mM 醋酸鹽 50 mM KCl pH 5.0 緩衝液。在實驗設置中，將 20 μ L 之樣本以 1 mg/mL 裝入 $2 \times 2 \times 4$ mm³ 石英比色皿中，藉由 10 MWCO 半滲透再生纖維素生物技術級膜密封兩端。此等膜截留巨分子，同時允許水及溶劑組分穿過。隨後施加 1 mA 電流穿過比色皿，沿比色皿長度建立電場，其中在新鮮緩衝液之連續流動下帶電巨分子在電場中移動。使用線性光電二極體陣列 (linear photodiode array; LPDA) 偵測實時移動濃度分界線，從而提供沿比色皿間隔的強度讀數。使用密度分界線之速度計算電泳遷移率及隨後計算有效價數。隨後使用諸如斯托克半徑（自 AUC 中流動的沉降速度獲得）、相對離子半徑（對於氯離子為 0.122 nm）、緩衝液電導率 (6.35 mS) 及離子強度 (0.05 M) 之額外資訊顯露巨分子之基礎價數。

結果：

【0218】 價數資料（參看表 16）指示化合物在溶液中的膠態穩定性（亦即，溶液中的蛋白質與蛋白質之網格相互作用）。具有價數大於 15 的化合物具有強網格排斥相互作用及具有很大潛在可能是在高濃度下加以調配。

【0219】 表 16：化合物之價數資料

化合物 ID	pH 5.0 下的價數
化合物 A	24.4 ± 0.2
化合物 B	21.5 ± 0.3
化合物 D	21.8 ± 0.2

實例 16：化合物之全血穩定性

方法

【0220】 在 Octet RED96 上發展全血干擾檢定，以偵測在全血 (whole blood; WB) 存在下化合物之非特異性結合或偏離靶結合之效應。在 37 °C 溫度下將全血及 1 x 動態流動緩衝液 (1 x kb) 中的化合物溶液培養 48 小時。利用配備有抗生蛋白鏈菌素 (streptavidin; SA) 生物感測器尖端 (ForteBio, Menlo Park, CA) 在 27 °C 下執行所培養化合物樣本的動態量測。報告緩衝液及全血中的速率上 / 結合信號之比率。比率 < 2 視為展示出無干擾。

結果

【0221】 表 17 中展示結果。對於測試化合物經觀察無全血干擾。

【0222】 表 17：化合物之全血結合結果

參數	WB/動態緩衝液中的結合信號 與人 BAFF 之比率	WB/動態緩衝液中的結合信號與 人 IL23 之比率
化合物 A	1.2	1.1
化合物 B	1.2	1.5
化合物 C	1.1	1.3
化合物 D	1.3	1.7

化合物 E	1.0	1.1
化合物 F	1.0	1.2

實例 17：電腦模擬 (in silico) 免疫原性預測方法

【0223】 利用由 EpiVax, Inc. (Providence RI) 開發的計算工具 EpiMatrix 在電腦中預測蛋白質治療劑之免疫原性。EpiMatrix 合併 T 輔助抗原決定部位以及 T-reg 抗原決定部位的預測，其中前者將刺激免疫反應，而後者則為抑制性。簡言之，首先將蛋白質序列解析成重疊 9-mer 肽框，此已被證明為 II 類 HLA 結合的核心。基於實驗資料或計算預測評估 9-mer 肽至八個共同 II 類 HLA 對偶基因之各者的結合潛力。產生得分以反映 9-mer 肽至每一 HLA 對偶基因的結合潛力，並且執行正常化以使得跨多個 HLA 對偶基因比較任何 9-mer 及在全域尺度上啟用免疫原性預報成為可能。最後，程式產生總「免疫原性得分」tReg 調整 Epx 得分，化合物可能將激發活體內的免疫反應。

結果

【0224】 表 18 中展示結果。測試化合物的總免疫原性得分很低，且預測此等化合物不可能引發活體內的強烈免疫反應。

【0225】 表 18：EpiVax 得分

參數	EpiVax (鏈 1, 鏈 2)
化合物 A	-46.13, -28.39

化合物 B	-45.77, -28.39
化合物 C	-41.40, -28.42
化合物 D	-41.01, -28.42
化合物 E	-39.81, -41.43
化合物 F	-42.15, -36.94
化合物 G	-43.75, -29.30
化合物 H	-35.19, -43.44
化合物 I	-43.38, -29.30
化合物 J	-34.78, -43.44
化合物 K	-43.75, -33.61
化合物 L	-37.80, -43.44
化合物 M	-43.38, -33.61
化合物 N	-37.40, -43.44
化合物 O	-34.66, -39.56
化合物 P	-34.24, -39.56
化合物 Q	-34.64, -47.37
化合物 R	-34.22, -47.37
化合物 S	-40.96, -40.09
化合物 T	-43.91, -40.09
化合物 U	-41.31, -44.98
化合物 V	-42.53, -36.94
化合物 W	-38.33, -44.98
化合物 X	-39.42, -41.43

實例 18：在原生人 B 細胞增殖檢定中人 B A F F 的抑制
材料及方法

【 0 2 2 6 】 此研究中所用的正常健康血液樣本(n = 3 個供體) 購自美國賓夕法尼亞州費城的 Biological

Specialty Corporation。完整培養基為補充有10% FBS (Life Technologies) 加 Pen/Strep (Life Technologies) 的IMDM (Life Technologies)。B細胞分離緩衝液由無菌 Mg^{++} 及 Ca^{++} 游離DPBS (Life Technologies) 加2% FBS 加2 mM EDTA (Life Technologies) 組成。

【0227】 自健康人全血分離人B細胞

【0228】 將四百毫升肝素化全血移送到1000 mL無菌聚苯乙烯瓶中，並添加等體積的DPBS。將三十五(35)毫升PBS稀釋的血液置於50 mL聚苯乙烯圓底管中梯度預裝的15 mL Ficoll-Paque™ Plus (GE Healthcare) 之頂部上。在室溫下以2000 rpm離心處理試管20分鐘而不制動。接著，吸出頂部上清液的三分之二，並將含有周圍血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell; PBMC)的中間灰層移送至50 mL錐形管。添加DPBS (Ca^{++} 及 Mg^{++} 游離) + 2% FBS，直到50 mL之體積。以1200 rpm旋轉沉降試管10分鐘。用DPBS (Ca^{++} 及 Mg^{++} 游離) + 2% FBS (洗滌緩衝液) 再懸浮所得細胞小球，並重複離心步驟(1200 rpm長達10分鐘)。在洗滌緩衝液中再次再懸浮細胞小球，直到50 mL。在此點處量測細胞活力及細胞濃度。

【0229】 隨後以1200 rpm旋轉沉降試管10分鐘，並拋棄上清液。用完整培養基再懸浮細胞小球，並將細胞濃度調節至 5×10^6 個細胞/mL。將懸浮細胞置於75 cm組

織培養燒瓶中，並在5% CO₂培養箱（在37℃下）培養隔夜。隨後藉由根據製造商協定使用Dynabeads[®] Untouched[™]人B細胞套組（Life Technologies）分離B細胞。在量測細胞濃度及活力之後，將細胞濃度調節至適合於下游程序。

【0230】 使用3H-胸苷合併檢定評估B細胞增殖

【0231】 在Falcon組織培養96孔圓底板（每孔 1×10^5 個細胞/100 μL培養基）中接種B細胞。隨後，利用完整培養基，在範圍自0.028至20 nM之4x連續濃度下製備測試物品及在4x濃度下B細胞刺激（抗IgM抗體及人BAFF）。向各別孔添加50 μL之預稀釋測試物品（最終濃度0.007至5 nM）。隨後，向相應孔添加50 μL之預稀釋山羊抗人IgM（最終濃度2 μg/mL）及hBAFF（最終濃度5 ng/mL或98 pM）（參看第6圖）。在5% CO₂ 37℃加濕培養箱中培養B細胞72小時。在培養結束前十八小時處，向每一孔添加20 μL之1 μCi 3H胸苷（Pelkin Elmer）。使用細胞採集器將3H-胸苷合併DNA/孔移送至微纖維玻璃過濾板，其中在風乾此板至少4小時後向孔添加30 μL之閃爍增強劑。使用MicroBeta Topcount量測每一孔之每分鐘計數（counts per minute; cpm）值，並繪製cpm值（y軸）對比測試樣本濃度（x軸）曲線圖。

【0232】 統計分析

【0233】藉由使用 GraphPad Prism 6 軟體使曲線擬合資料至 4 參數 S 形劑量 - 反應函數來判定 IC₅₀ 及 IC₉₀。跨三個實驗計算幾何平均值，並展示於表 19 中。

結果

【0234】結果展示，當比較 IC₅₀ 及 IC₉₀ 值時，化合物 B 與對照抗體 3 相比似乎具有約 2 倍效力。

【0235】表 19：在原生人 B 細胞增殖檢定中對於抑制人 B A F F 的 IC₅₀ 及 IC₉₀ 幾何平均值

化合物 ID	IC ₅₀ (pM)	IC ₉₀ (pM)
化合物 B	33.7	160.2
對照抗體 3 (BAFF (3))	87.3	370.8

實例 19：B 10 . R I I I 小鼠中由人 B A F F 過度表現誘導的 B 2 2 0 + B 細胞數目的抑制

材料及方法

【0236】簡言之，在第 1 天，將 B 10 . R I I I 雌性小鼠（6 - 8 週大，J a c k s o n L a b o r a t o r y）隨機分為 10 個群組，10 只動物 / 群組，並且分別以 1.3、0.4 及 0.13 m g / k g 對比 1、3 及 0.1 m g / k g 之當量莫耳劑量給予檸檬酸鹽緩衝液（20 m M 檸檬酸鈉，115 m M N a C l，p H 6.0）或測試化合物之 100 μ l 腹腔內注射。首次接受試驗的未處理小鼠為額外對照。在治療第 1 天後緊接著，將單個 3 m g 劑量（1.5 m g / m L）之人 B A F F 微環 D N A（S y s t e m B i o s c i e n c e s）經由流體動力注射投予小鼠對比空載體（e m p t y v e c t o r；E V）對照群組。在第 3 天、第 6 天、第

9 天及第 12 天，每 72 小時重複檸檬酸鹽緩衝液或測試化合物的腹腔內治療。

【0237】 在第 14 天，經由異氟烷 (Butler Schein) 麻醉小鼠，並經由頸部脫位犧牲小鼠。移去脾臟，並針對 B220+ B 細胞藉由流式細胞儀分析細胞懸浮液。使用單向 ANOVA 繼之以 Dunnett 多重比較測試判定每一治療群組的平均數及計算與對照組相比的顯著性。在第 5 圖中圖示結果。

結果

【0238】 結果展示，使用化合物 B 治療 14 天能夠明顯抑制由人 BAFF 微環 DNA 誘導的 B220+ B 細胞之擴增。

實例 20：C57/B16 小鼠中人 IL23 誘導小鼠 IL17A 及 IL22 釋放的抑制

材料及方法

【0239】 簡言之，將 C57BL/6 雌性小鼠 (7-10 週大，Charles River) 隨機分為 8 個群組，8 只動物/群組，並且分別以 1.3、0.4 及 0.13 mg/kg 對比 1、3 及 0.1 mg/kg 之當量莫耳劑量給予檸檬酸鹽緩衝液 (20 mM 檸檬酸鈉，115 mM NaCl，pH 6.0) 或測試化合物之 100 µl 腹腔內注射。

【0240】 在測試化合物投藥後一小時，經由異氟烷 (Butler Schein) 麻醉小鼠，並對雙耳給予 0.1% BSA (Sigma) 對照或鹽水 (Invitrogen) 中稀釋的 15 µg/ml (0.3 µg) rhIL23 (內部產生) 之 20 µl 皮內注射。連續

2天每日重複皮內攻毒。在第二次攻毒後二十四小時處，經由頸部脫位犧牲小鼠，並移去兩隻耳朵。在1 ml之勻漿緩衝液（HBSS（Gibco）；0.4% Triton X-100（Sigma）；SigmaFast蛋白酶抑制劑（Sigma））中使用MP Biomedicals Fast-Prep 24均質器均質化耳組織。在4℃下將均質化樣本離心分離10分鐘，並收集上清液。根據製造商說明書（R&D Systems）使用Quantikine[®]小鼠IL-17及小鼠IL-22免疫檢定針對小鼠IL17A及IL22的存在檢定上清液。針對每一樣本判定內插細胞介素pg/ml值。使用單向ANOVA繼之以Dunnett多重比較測試判定每一治療群組的平均pg/ml水平及計算與對照組相比的顯著性。

結果

【0241】第6圖中的結果展示，使用單個腹腔內劑量之化合物B的治療能夠顯著抑制由兩次每日連續皮內注射重組人IL23誘導的皮膚內的小鼠IL17及IL22之釋放。

序列

SEQ ID NO	序列
1	QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIP MFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDTAVYYCARSRDLLLPFH ALSPWGRGTMVTVSS
2	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVL
3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPR DDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIY WGQGTLVTVSS

4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIK
5	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRS GYAWFIYWGGQGLTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

8	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRS GYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLTLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
9	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRS GYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKL EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKL EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG

12	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRS GYAWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
13	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRS GYAWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDTAVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

16	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRS GYAWFIYWGGQTLTVVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLISKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRS GYAWFIYWGGQTLTVVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHЕALHNHYTQ KSLSLSLG
18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDТАVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSEDТАVYYCARSRDLLLF PHHALSPWGRGTMVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHЕALHNHYTQ KSLSLSLG

20	SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVLG GGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLE WIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRS GYAWFIYWGGQTLTVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCASGAFDYW GQGTTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGYAW FIYWGGQTLTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
23	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCASGAFDYW GQGTTTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG

24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFGSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
25	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFGSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPCCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTTYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
29	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPFRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTTYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPFRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEPKSSDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG

32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFGSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPFRFGSGSRSDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTDDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFGSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSLGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPFRFGSGSRSDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTDDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESKYGPCCP CPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
36	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFGSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW

	FIYWGGQGLTVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
37	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
38	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNAIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAIPDRSGY AWFIYWGGQGLTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKLEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG

40	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
41	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
42	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESK YGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG

44	DIQMTQSPSSLSASVGDRV SITCKASQNA GIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
45	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
46	DIQMTQSPSSLSASVGDRV SITCKASQNA GIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
47	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSGGCGGGEVAACEKEVA ALEKEVA ALEKEVA ALEKLEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG

48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTЛTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
49	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESRVТMTRDTSISTAYMELSRLRSDDТАVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTЛTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESRVТMTRDTSISTAYMELSRLRSDDТАVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSVTVSSGGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEKESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG

52	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAIPDRSGY AWFIYWGQGTLVTVSSGGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
53	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSLGGSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
54	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGGSGRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
55	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGQGTLVTVSSLGGSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG

56	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIPFGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIGNRLNHWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGGGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIPFGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIGNRLNHWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIKGGGSGG GGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYI YPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAW FIYWGGGTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG

60	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCASGAFDYW GQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
61	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGY AWFIYWGGQTLTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
62	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDТАVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAIPDRSGY AWFIYWGGQTLTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG

64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGQTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAIPDRSGY AWFIYWGGQTLTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
66	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFGSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESRVMTMRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSNRY TGVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGQTKLEIKGGGS GGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIG YIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAIPDRSGY AWFIYWGGQTLTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG

68	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLEIKGGGSG GGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESRVMTMRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRT DALDYWGQGTSVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
69	GGGSGGGG
70	LGGGSG
71	FNRGEC
72	VEPKSC
73	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
74	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
75	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKCDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP G
76	EPKSCDKTHTCPPCP
77	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

	VTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEHKVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
79	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
80	MDDSTEREQSRLTSLCKKREEMKLKECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLLA LLSCCLTVVSFYQVAALQGDLASLRAELQGHHAELKPAGAGAPKAGLEEAPAVT AGLKIFEPPAPGEGNSSQNSRNKRAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTF VPWLLSFKRGSAALEEKENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHV FGDELSLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGD VTFFGALKLL
81	MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHLPLVGH MDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGDQPQLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIF TGEPSSLPDSPVGQLHASLLGLSPLLQPEGHHWETQQIPSLSPSPWQRLLLRFKI LRSLQAFVAVAAARVFAHGAATLSP
82	GGCGGGEVAACEKEVAALEKEVAALEKEVAALEK
83	GGCGGGKVAACKEKVAALKEKVAALKEKVAALKE
84	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGGLEWMGEIFP GSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDYWGQG TTVTVSS
85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFGSGRSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIK

86	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEIFP GSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCASGAFDYWGQG TTVTVSS
87	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTTYCLQYASSPFTFGQGTKLEIK
88	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQRPQGQGLEWIGRIDPNS GATKYNEKFESKVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALD YWGQGTSTVTVSS
89	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCLQYRSYPRTFGGGTKLEIK
90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNS GATKYNEKFESRVMTMRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALD YWGQGTSTVTVSS
91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYKSNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQGTKLEIK
92	GGTFNNNAIN
93	GIIPMFGTAKYSQNFQG
94	SRDLLLFPHHALSP
95	QGDSLRSYYAS
96	GKNNRPS
97	SSRDSSGNHWV
98	GYTFTDQTIH
99	YIYPRDDSPKYNENFKG
100	PDRSGYAWFIY
101	KASRDVAIAVA
102	WASTRHT
103	HQYSSYPFT

104	DHIFSIHWMQ
105	EIFPGSGTTDYNEKFKG
106	GAFDY
107	RASQDIGNRLS
108	ATSSLDS
109	LQYASSPFT
110	DHIFSIHWMQ
111	EIFPGSGTTDYNEKFKG
112	GAFDY
113	RASQDIGNRLN
114	ATSSLDS
115	GYSFSTFFIH
116	RIDPNSGATKYNEKFES
117	GEDLLIRTDALDY
118	KASQNAGIDVA
119	SKSNRYT
120	LQYRSYPRT
121	GYSFSTFFIH
122	GRIDPNSGATKYNEKFES
123	GEDLLIRTDALDY
124	KASQNAGIDVA
125	SKSNRYT
126	LQYRSYPRT

127	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKNG
	LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
128	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
129	LEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
130	LEPKSSDKTHTCPPCP
131	GCKWDLLIKQWVCDPLGSGSATGGSGSTASSGSGSATHMLPGCKWDLLIKQWV CDPLGGGGGVDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
132	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHS GSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGYYDILTGYYYY FDYWGQGTLVTVSS
133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDSTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGGTKVEIK
134	ESKYGPPCPPCP
135	GGCGGG
136	LGGCGGGS

其他實施例

【0242】 可以任何組合組合本說明書中所揭示之所有特徵。可藉由用於相同、等效或相似目的的替代特徵替換本說明書中所揭示之每一特徵。因此，除非另有明確陳述，否則所揭示之每一特徵僅為一般系列之等效或相似特徵之實例。

【0243】 自上文描述，熟習此項技術者可容易確定本揭示案之基本特徵，且在不脫離本揭示案之精神及範疇的情況下，可實行本揭示案之各種變化及修改以使其適用於各種用途及條件。因此，其他實施例亦屬於申請專利範圍內。

【符號說明】

【0244】

無

【生物材料寄存】

【0245】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0246】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】

<110> 德商・包林格因蓋爾漢國際股份有限公司 (Boehringer Ingelheim International GmbH)

美商・總體遺傳因子公司 (MacroGenics, Inc.)

<120> 靶向 IL-23A 與 B 細胞活化因子 (BAFF) 之化合物及其用途

<140> 尚未指定

<141> 同時

<150> US 62/196,170

<151> 2015-07-23

<150> US 62/201,067

<151> 2015-08-04

<150> US 62/355,302

<151> 2016-06-27

<160> 136

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 2
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成多肽
- <400> 2

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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 Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 4

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 571
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 5

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

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

Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	
	370					375					380					
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
385					390					395					400	
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
				405					410						415	
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
			420					425					430			
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
		435					440					445				
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
	450					455					460					
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
465					470					475					480	
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
				485					490					495		
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
			500					505					510			
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
		515					520					525				
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
	530					535					540					
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
545					550					555					560	

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 6
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser
				165					170					175	
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly
			180					185					190		
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala
	210					215					220				
Leu	Ser	Pro	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
				245					250					255	
Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
			260					265					270		
Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
		275					280					285			
Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp
	290					295					300				
Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys
305					310					315					320
Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln
				325					330					335	

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 7
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe
130						135					140				
Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser
				165					170					175	
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly
			180					185					190		
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala
210						215					220				
Leu	Ser	Pro	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
				245					250					255	
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
			260					265					270		
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
		275					280					285			
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
290						295					300				
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
305					310					315					320

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 8
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 8

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
			115				120					125				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	
	130					135					140					
Phe	Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
145					150					155					160	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	
				165					170					175		
Asn	Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	
			180					185					190			
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	
		195					200					205				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	
	210					215					220					
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	
				245					250					255		
Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	
			260					265					270			
Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	
		275					280					285				

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
290 295 300

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 9
<211> 502
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 9

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	His	
				85					90					95		
Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
			115				120					125				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	
	130					135					140					
Phe	Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
145					150					155					160	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	
				165					170					175		
Asn	Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	
			180					185					190			
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	
		195					200					205				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	
	210					215					220					
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	
225					230					235					240	
Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	
				245					250					255		
Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	
			260					265					270			

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
465 470 475 480

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

<210> 10
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 10

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	
	130					135					140					
Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser	
				165					170					175		
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly	
			180					185					190			
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala	
	210					215					220					
Leu	Ser	Pro	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Cys	Gly	Gly	Gly	Lys	Val	Ala	Ala	Cys	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	
				245					250					255		
Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	
			260					265					270			

<210> 11
<211> 504
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 11

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
130 135 140

Asn Asn Asn Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser
165 170 175

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
370 375 380

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
385 390 395 400

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
405 410 415

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
420 425 430

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
435 440 445

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
450 455 460

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
465 470 475 480

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
485 490 495

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

- <210> 12
- <211> 270
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 12

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

Thr	Val	Arg	Val	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					
Ser	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	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	His	
				85					90					95		
Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
		115					120					125				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	
	130					135					140					
Phe	Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
145					150					155					160	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	
				165					170					175		
Asn	Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	
			180					185					190			
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	
		195					200					205				

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
245 250 255

Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

<210> 13
<211> 568
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 13

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	His	
				85					90					95		
Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
			115				120					125				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	
	130					135					140					
Phe	Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
145					150					155					160	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	
				165					170					175		
Asn	Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	
			180					185					190			
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	
		195					200					205				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	
	210					215					220					
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	
				245					250					255		
Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	
			260					265					270			

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465 470 475 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
485 490 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
500 505 510

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

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

- <210> 14
- <211> 351
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 14

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50						55					60				
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105						110	
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe
	130					135						140			
Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser
				165					170					175	
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly
			180					185					190		
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala
	210					215					220				
Leu	Ser	Pro	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly
225					230					235					240

Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
245 250 255

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
260 265 270

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
275 280 285

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
290 295 300

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
305 310 315 320

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
325 330 335

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 15
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 15

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
	35						40					45				
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	
	130					135					140					
Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser	
				165					170					175		
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly	
			180					185					190			
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala	
	210					215					220					

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Leu Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

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

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

- <210> 16
- <211> 349
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 16

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	
1				5					10					15		
Thr	Val	Arg	Val	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					
Ser	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	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	His	
				85					90					95		
Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
		115					120					125				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	
	130					135					140					
Phe	Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
145					150					155					160	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	
				165					170					175		
Asn	Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	
			180					185					190			

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
245 250 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
260 265 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
275 280 285

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
290 295 300

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

- <210> 17
- <211> 498
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>

<223> 合成多肽

<400> 17

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
370 375 380

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
385 390 395 400

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
405 410 415

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
420 425 430

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
435 440 445

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
450 455 460

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
465 470 475 480

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
485 490 495

Leu Gly

- <210> 18
- <211> 272
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 18

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	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala	
			20					25					30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105						110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	
	130					135					140					
Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser	
				165					170					175		
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly	
			180					185					190			
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala
210 215 220

Leu Ser Pro Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu
245 250 255

Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

<210> 19
<211> 500
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 19

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	
	130					135					140					
Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150				155						160	
Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr	Ser	
				165					170					175		
Gln	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Gly	
			180					185					190			
Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His	Ala	
	210					215					220					
Leu	Ser	Pro	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Cys	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	
				245					250					255		
Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	
			260				265						270			

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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
465 470 475 480

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
485 490 495

Leu Ser Leu Gly
500

<210> 20
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 20

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

Thr Val Arg Val 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

Ser 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 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
245 250 255

Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265 270

- <210> 21
- <211> 564
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>

<223> 合成多肽

<400> 21

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

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

Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
370						375					380					
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
385					390					395					400	
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
				405					410					415		
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
			420					425					430			
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
		435					440					445				
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
	450					455					460					
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	
465					470					475					480	
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
				485					490					495		
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
			500					505					510			
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
		515					520					525				
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
	530					535					540					
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
545					550					555					560	

Leu Ser Pro Gly

<210> 22
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
	210					215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230					235					240
Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
			260					265					270		
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
		275					280					285			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
	290					295					300				
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
305					310					315					320
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
				325					330					335	

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 23
<211> 495
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 23

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe	
130						135					140					
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
	210					215					220					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	
225					230					235					240	
Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	
				245					250					255		
Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	
			260					265					270			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	
		275					280					285				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	
	290					295					300					
Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
305					310					315					320	

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

- <210> 24
- <211> 269
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 25
<211> 561
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 25

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50						55					60				
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105					110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe
	130					135					140				
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
	210					215					220				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
225					230					235					240

Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	
				245					250					255		
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
			260					265					270			
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
		275					280					285				
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	
	290						295				300					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	
305					310					315					320	
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	
				325					330					335		
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	
			340					345					350			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	
		355					360					365				
Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	
	370					375					380					
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
385					390					395					400	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
				405					410					415		
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
			420					425					430			

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
435 440 445

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
450 455 460

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
465 470 475 480

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
545 550 555 560

Gly

- <210> 26
- <211> 348
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 26

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Asn	Arg	
			20					25					30			
Leu	Ser	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Ser	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				

Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
210						215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230				235						240
Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
			260					265					270		
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
		275					280					285			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
	290					295					300				
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
305					310					315					320
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
				325					330					335	
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys				
			340					345							

<210> 27
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 27

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	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala	
			20					25					30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe	
	130					135					140					
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			

Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
	210					215					220					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	
225					230					235					240	
Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	
				245					250					255		
Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	
			260					265					270			
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
	275						280					285				
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	
	290					295					300					
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	
305					310					315					320	
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
				325					330					335		
Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
			340					345					350			
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
		355					360					365				
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
	370					375					380					

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
485 490

<210> 28
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50						55					60				
Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Ser	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105					110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
	130					135					140				
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
	210					215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly
225					230					235					240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 29
<211> 564
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 29

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe	
	130					135					140					
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
	210					215					220					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	
225					230					235					240	
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	
				245					250					255		
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
			260					265					270			
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
		275					280					285				
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	
	290					295					300					

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
500 505 510

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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly

<210> 30
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Ser	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
			115					120				125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	
				245					250					255		
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	
			260					265					270			

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 31
<211> 495
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 31

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105						110	
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115						120				125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe
	130					135					140				
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
	210					215					220				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys
225					230					235					240
Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys
				245					250					255	

Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	
			260					265					270			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	
		275					280					285				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	
	290					295					300					
Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
305					310					315					320	
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
				325					330					335		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
			340					345					350			
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
		355					360					365				
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
	370					375					380					
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
385					390					395					400	
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
				405					410					415		
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
			420					425					430			
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
		435					440					445				

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490 495

<210> 32
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
115				120				125							
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
130				135				140							
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145				150				155				160			
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165				170				175			
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
				180				185				190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
195				200				205							
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
210				215				220							
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly
225				230				235				240			
Gly	Lys	Val	Ala	Ala	Cys	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys
				245				250				255			
Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu			
260				265											

<210> 33
<211> 561
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 33

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Met Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
165 170 175

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

Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	
370						375					380					
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
385					390					395					400	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
				405					410						415	
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
			420					425					430			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	
		435					440					445				
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
	450					455					460					
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
465					470					475					480	
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
				485					490					495		
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
			500					505					510			
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	
		515					520					525				
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
	530					535					540					
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	
545					550					555						560

Gly

<210> 34
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 34

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
	210					215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230					235					240
Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
			260					265					270		
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
		275					280					285			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
	290					295					300				
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
305					310					315					320
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
				325					330					335	

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 35
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 35

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe	
	130					135					140					
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
	210					215					220					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	
225					230					235					240	
Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	
				245					250					255		
Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	
			260					265					270			
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
		275					280					285				
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	
	290					295					300					
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	
305					310					315					320	

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
485 490

- <210> 36
- <211> 269
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 37
<211> 572
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 37

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50						55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105						110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	

Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	
				245					250					255		
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	
			260					265					270			
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	
		275					280					285				
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	
	290					295					300					
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	
305					310					315					320	
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	
				325					330					335		
Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	
			340					345					350			
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
		355					360					365				
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	
	370					375					380					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	
385					390					395					400	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
				405				410						415		
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
			420					425					430			

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465 470 475 480

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

- <210> 38
- <211> 348
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

- <400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Ala	Gly	Ile	Asp
		20						25					30		
Val	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Lys	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Pro	Arg
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105					110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
	130					135					140				
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
245 250 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 39
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 39

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	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala	
			20					25					30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			

Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	
225					230					235					240	
Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	
				245					250					255		
Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	
			260					265					270			
Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
		275					280					285				
Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	
	290					295					300					
Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	
305					310					315					320	
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	
				325					330					335		
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	
			340					345					350			
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	
		355					360					365				
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	
	370					375					380					

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
385 390 395 400

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
405 410 415

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
420 425 430

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
435 440 445

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
450 455 460

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
465 470 475 480

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
485 490 495

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

- <210> 40
- <211> 269
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
	35						40					45				
Tyr	Ser	Lys	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Pro	Arg	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 41
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 41

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165				170						175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	
				245					250					255		
Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	
			260					265					270			
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	
		275					280					285				

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
485 490 495

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
500 505 510

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

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
530 535 540

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
545 550 555 560

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 42
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 42

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Pro	Arg
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105						110	
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
	130					135						140			
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
	210					215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230					235					240
Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 43
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 43

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50						55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165				170						175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	
225					230					235					240	

Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	
				245					250					255		
Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	
			260					265					270			
Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	
		275					280					285				
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
	290					295						300				
Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
305					310					315					320	
Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
				325					330					335		
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	
			340					345					350			
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
		355					360					365				
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	
	370					375					380					
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
385					390					395					400	
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
				405					410					415		
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
			420					425					430			

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Leu Gly

<210> 44
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 44

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Pro	Arg	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115				120						125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Gly	Lys	Val	Ala	Ala	Cys	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	
				245					250					255		
Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu				
			260					265								

<210> 45
<211> 572
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 45

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu
	210					215					220				
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly
225					230					235					240
Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
				245					250					255	
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
			260					265					270		
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
		275					280					285			
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
	290					295					300				
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
305					310					315					320
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
				325					330					335	

Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	
			340					345					350			
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
		355					360					365				
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	
	370					375					380					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	
385					390					395					400	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
				405					410					415		
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
			420					425					430			
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	
		435					440					445				
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	
	450					455					460					
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	
465					470					475					480	
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	
				485					490					495		
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	
			500					505					510			
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	
		515					520					525				

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 46
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 46

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	
				245					250					255		
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	
			260					265					270			
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	
		275					280					285				
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	
	290					295					300					

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 47
<211> 503
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 47

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165				170						175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	
225					230					235					240	
Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	
				245					250					255		
Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	
			260					265					270			
Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
		275					280					285				

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
485 490 495

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

<210> 48
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
130				135				140							
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145				150				155				160			
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165				170				175			
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
				180				185				190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
195								200				205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
210				215				220							
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly
225				230				235				240			
Gly	Lys	Val	Ala	Ala	Cys	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys
				245				250				255			
Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu			
260				265											

<210> 49
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 49

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	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105					110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe
	130					135					140				
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser
			180					185					190		

Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	
				245					250						255	
Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	
			260					265					270			
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	
		275					280					285				
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	
	290					295					300					
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	
305					310					315					320	
Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	
				325					330						335	
Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	
			340					345					350			
Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		355					360					365				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	370					375					380					

Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
385					390					395					400
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				405					410					415	
Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			420					425					430		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		435					440					445			
Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	450					455					460				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu
465					470					475					480
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				485					490					495	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			500					505					510		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		515					520					525			
Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn
	530					535					540				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
545					550					555					560
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly							
				565											

<210> 50
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 50

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

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

<210> 51
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 51

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu
	210					215					220				
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys
225					230					235					240
Gly	Gly	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu
				245					250					255	
Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu
			260					265					270		
Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu
		275					280					285			
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
	290					295					300				
Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
305					310					315					320
Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
				325					330					335	

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Leu Gly

- <210> 52
- <211> 269
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly
225 230 235 240

Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys
245 250 255

Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
260 265

<210> 53
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 53

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50						55					60					
Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Ser	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115				120						125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	

Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	
				245					250					255		
Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
			260					265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
		275					280					285				
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	
	290					295					300					
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	
305					310					315					320	
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	
				325					330					335		
Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
			340					345					350			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
		355					360					365				
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	
	370					375					380					
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
385					390					395					400	
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
				405					410					415		
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
			420					425					430			

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

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

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

- <210> 54
- <211> 342
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

- <400> 54

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	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala	
			20					25					30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105						110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe	
	130					135					140					
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				

Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
210						215					220				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
225					230					235					240
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
				245					250					255	
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
			260					265					270		
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
		275					280					285			
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
	290					295					300				
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
305					310					315					320
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
				325					330					335	
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
			340												

<210> 55
<211> 567
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 55

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Asn	Arg
			20					25					30		
Leu	Ser	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Ser	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105					110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
	130					135					140				
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		

Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	
				245					250					255		
Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
			260					265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
		275					280					285				
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	
	290					295					300					
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	
305					310					315					320	
Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	
				325					330					335		
Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
			340					345					350			
Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	
		355					360					365				
Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	
	370					375					380					

Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	
385					390					395					400	
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	
				405					410					415		
Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	
			420					425					430			
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	
		435					440					445				
Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	
	450					455					460					
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	
465					470					475					480	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	
				485					490					495		
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	
			500					505					510			
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	
		515					520					525				
Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	
	530					535					540					
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	
545					550					555					560	
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly										
				565												

<210> 56
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 56

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe
130 135 140

Ser Ile His Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

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

<210> 57
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185						190	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
	210					215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230					235					240
Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser
				245					250					255	
Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp
			260					265					270		
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr
		275					280					285			
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr
	290					295					300				
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln
305					310					315					320
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp
				325					330					335	

Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
			340					345					350			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
		355					360					365				
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	
	370					375					380					
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
385					390					395					400	
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
				405					410						415	
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
			420					425					430			
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
		435					440					445				
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
	450					455					460					
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	
465					470					475					480	
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
				485					490						495	
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
			500					505					510			
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
		515					520					525				

Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
	530					535					540				
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
545					550					555					560
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly						
				565					570						
<210> 58															
<211> 342															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成多肽															
<400> 58															
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105					110		

Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe	
	130					135					140					
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
	210					215					220					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
225					230					235					240	
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	
				245					250					255		
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	
			260					265					270			
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	
		275					280					285				
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	
	290					295					300					

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 59
<211> 567
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115				120						125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
			165					170						175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	
				245					250					255		
Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
			260					265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
		275					280					285				

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305 310 315 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
340 345 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
355 360 365

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
370 375 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385 390 395 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
405 410 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
420 425 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
435 440 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
450 455 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465 470 475 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

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

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 60
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 60

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105						110	
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Pro	Asp	His	Ile	Phe
	130					135					140				
Ser	Ile	His	Trp	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Met	Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
	210					215					220				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
225					230					235					240
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
				245					250					255	

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

- <210> 61
- <211> 570
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成多肽
- <400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr	Ser	Lys	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
50						55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Pro	Arg	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	

Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	
				245					250					255		
Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
			260					265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
		275					280					285				
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	
	290					295					300					
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	
305					310					315					320	
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	
				325					330					335		
Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
			340					345					350			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
		355					360					365				
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	
	370					375					380					
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
385					390				395						400	
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
				405					410					415		
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
			420					425					430			

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

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

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

- <210> 62
- <211> 350
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

- <400> 62

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	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ala	Ile	Ala	
			20					25					30			
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105						110		
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				

Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu
210						215					220				
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly
225					230					235					240
Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro
				245					250					255	
Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu
			260					265					270		
Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn
		275					280					285			
Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser
	290					295					300				
Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala
305					310					315					320
Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly
				325					330					335	
Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys		
			340					345					350		

<210> 63
<211> 567
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	
				245					250					255		
Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
			260					265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
		275					280					285				
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	
	290					295					300					
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	
305					310					315					320	
Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	
				325					330					335		
Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
			340					345					350			
Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	
		355					360					365				
Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	
	370					375					380					

Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	
385					390					395					400	
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	
				405					410					415		
Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	
			420					425					430			
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	
		435					440					445				
Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	
	450					455					460					
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	
465					470					475					480	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	
				485					490					495		
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	
			500					505					510			
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	
		515					520					525				
Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	
	530					535					540					
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	
545					550					555					560	
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly										
				565												

<210> 64
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 64

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
130 135 140

Ser Thr Phe Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

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

<210> 65
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 65

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
			180					185						190	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr
	210					215					220				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser
225					230					235					240
Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser
				245					250					255	
Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp
			260					265					270		
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr
		275					280					285			
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr
	290					295					300				
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln
305					310					315					320
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp
				325					330					335	

Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	
			340					345					350			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
		355					360					365				
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	
	370					375					380					
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	
385					390					395					400	
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
				405					410						415	
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
			420					425					430			
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
		435					440					445				
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
	450					455					460					
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	
465					470					475					480	
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	
				485					490						495	
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	
			500					505					510			
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	
		515					520					525				

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 66
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 66

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
	130					135					140					
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu	
	210					215					220					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	
				245					250					255		
Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	
			260					265					270			
Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	
		275					280					285				
Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	
	290					295					300					

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
305 310 315 320

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 67
<211> 567
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 67

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
			100					105					110			
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
		115					120					125				
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	
	130					135					140					
Thr	Asp	Gln	Thr	Ile	His	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Asp	Ser	Pro	Lys	Tyr	Asn	
				165					170					175		
Glu	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	
			180					185					190			
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
		195					200					205				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ile	Pro	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ile	Tyr	
	210					215					220					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Gly	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	
				245					250					255		
Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	
			260					265					270			
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	
		275					280					285				

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

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

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 68
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 68

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 Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			100					105						110	
Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
		115					120					125			
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe
	130					135					140				
Ser	Thr	Phe	Phe	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
145					150					155					160
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Asn
				165					170					175	
Glu	Lys	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser
			180					185					190		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val
		195					200					205			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Ile	Arg	Thr	Asp	Ala	Leu
	210					215					220				
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Gly	Gly
225					230					235					240
Gly	Ser	Gly	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro
				245					250					255	

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
260 265 270

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
275 280 285

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
290 295 300

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
305 310 315 320

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345 350

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 69

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 70

Leu Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 71
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 71

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
1 5

<210> 72
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 72

Val Glu Pro Lys Ser Cys
1 5

<210> 73
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 73

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
			20					25					30			
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
			100					105					110			
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
		115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
	130					135					140					
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
145					150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	
				165					170					175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
			180					185					190			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
		195					200					205				

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

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

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

- <210> 74
- <211> 326
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 74

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
			100					105					110			
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
		115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
	130					135					140					
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
145					150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	
				165					170					175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
			180					185					190			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
		195					200					205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
	210					215					220					

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

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

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 75
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 75

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
			100					105					110			
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		115					120					125				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	130					135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
145					150					155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			180					185					190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
		195					200					205				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	210					215					220					

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

- <210> 76
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 76

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

- <210> 77
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 77

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 78

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 78

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
			100					105					110			
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		115					120					125				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	130					135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
145					150					155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			180					185					190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
		195					200					205				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	210					215					220					

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 79
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 79

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
			100					105					110			
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		115					120					125				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	130					135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
145					150					155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			180					185					190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
		195					200					205				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	210					215					220					

Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245					250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
				325											
<210>	80														
<211>	285														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	80														
Met	Asp	Asp	Ser	Thr	Glu	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Leu	Thr	Ser	Cys	Leu
1				5					10					15	
Lys	Lys	Arg	Glu	Glu	Met	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Val	Ser	Ile	Leu	Pro
			20					25					30		
Arg	Lys	Glu	Ser	Pro	Ser	Val	Arg	Ser	Ser	Lys	Asp	Gly	Lys	Leu	Leu
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Ser	Cys	Cys	Leu	Thr	Val	Val

50					55					60					
Ser	Phe	Tyr	Gln	Val	Ala	Ala	Leu	Gln	Gly	Asp	Leu	Ala	Ser	Leu	Arg
65					70					75					80
Ala	Glu	Leu	Gln	Gly	His	His	Ala	Glu	Lys	Leu	Pro	Ala	Gly	Ala	Gly
				85					90					95	
Ala	Pro	Lys	Ala	Gly	Leu	Glu	Glu	Ala	Pro	Ala	Val	Thr	Ala	Gly	Leu
			100					105					110		
Lys	Ile	Phe	Glu	Pro	Pro	Ala	Pro	Gly	Glu	Gly	Asn	Ser	Ser	Gln	Asn
		115					120					125			
Ser	Arg	Asn	Lys	Arg	Ala	Val	Gln	Gly	Pro	Glu	Glu	Thr	Val	Thr	Gln
	130					135						140			
Asp	Cys	Leu	Gln	Leu	Ile	Ala	Asp	Ser	Glu	Thr	Pro	Thr	Ile	Gln	Lys
145					150					155					160
Gly	Ser	Tyr	Thr	Phe	Val	Pro	Trp	Leu	Leu	Ser	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser
				165					170					175	
Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Glu	Asn	Lys	Ile	Leu	Val	Lys	Glu	Thr	Gly	Tyr
			180					185					190		
Phe	Phe	Ile	Tyr	Gly	Gln	Val	Leu	Tyr	Thr	Asp	Lys	Thr	Tyr	Ala	Met
		195					200					205			
Gly	His	Leu	Ile	Gln	Arg	Lys	Lys	Val	His	Val	Phe	Gly	Asp	Glu	Leu
	210					215					220				
Ser	Leu	Val	Thr	Leu	Phe	Arg	Cys	Ile	Gln	Asn	Met	Pro	Glu	Thr	Leu
225					230					235					240
Pro	Asn	Asn	Ser	Cys	Tyr	Ser	Ala	Gly	Ile	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Gly

				245					250					255			
Asp	Glu	Leu	Gln	Leu	Ala	Ile	Pro	Arg	Glu	Asn	Ala	Gln	Ile	Ser	Leu		
			260					265					270				
Asp	Gly	Asp	Val	Thr	Phe	Phe	Gly	Ala	Leu	Lys	Leu	Leu					
		275					280					285					
<210>	81																
<211>	189																
<212>	PRT																
<213>	智人																
<400>	81																
Met	Leu	Gly	Ser	Arg	Ala	Val	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Trp	Thr		
1				5				10						15			
Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Val	Pro	Gly	Gly	Ser	Ser	Pro	Ala	Trp	Thr	Gln		
			20					25					30				
Cys	Gln	Gln	Leu	Ser	Gln	Lys	Leu	Cys	Thr	Leu	Ala	Trp	Ser	Ala	His		
		35					40					45					
Pro	Leu	Val	Gly	His	Met	Asp	Leu	Arg	Glu	Glu	Gly	Asp	Glu	Glu	Thr		
	50					55					60						
Thr	Asn	Asp	Val	Pro	His	Ile	Gln	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asp	Pro	Gln		
65					70					75					80		
Gly	Leu	Arg	Asp	Asn	Ser	Gln	Phe	Cys	Leu	Gln	Arg	Ile	His	Gln	Gly		
				85					90					95			
Leu	Ile	Phe	Tyr	Glu	Lys	Leu	Leu	Gly	Ser	Asp	Ile	Phe	Thr	Gly	Glu		
			100					105					110				
Pro	Ser	Leu	Leu	Pro	Asp	Ser	Pro	Val	Gly	Gln	Leu	His	Ala	Ser	Leu		
		115					120					125					

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130 135 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145 150 155 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165 170 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180 185

<210> 82
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 82

Gly Gly Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Cys Glu Lys Glu Val Ala
1 5 10 15

Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
20 25 30

Glu Lys

<210> 83
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 83

Gly Gly Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala Cys Lys Glu Lys Val Ala
1 5 10 15

Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu
20 25 30

Lys Glu

<210> 84
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 84

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 Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His
20 25 30

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

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys 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 Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 85

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 86
<211> 114

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 86

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 Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His
20 25 30

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

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys 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 Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 87

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

- <210> 88
- <211> 122
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg 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 Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 89

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 90

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg 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 Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 91

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 92
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 92

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn Ala Ile Asn
1 5 10

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 93

Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 94
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 94

Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
1 5 10

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 95

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 96

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 97

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 98

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln Thr Ile His
1 5 10

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 99

Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 100

Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 101

Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala Val Ala
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 102

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 103

His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 104

Asp His Ile Phe Ser Ile His Trp Met Gln
1 5 10

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 105

Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 106

Gly Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Ser
1 5 10

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 108

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 109

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 110

Asp His Ile Phe Ser Ile His Trp Met Gln
1 5 10

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 111

Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 112

Gly Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Asn
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 114

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 115

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His
1 5 10

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 116

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Glu
1 5 10 15

Ser

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 117

Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 118
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 118

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp Val Ala
1 5 10

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 119

Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 120

Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 121

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His
1 5 10

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 122

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
1 5 10 15

Glu Ser

<210> 123

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 123

Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 124

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp Val Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 125

Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 126

Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 127
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 127

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
		35					40					45				
Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
	50					55					60					
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	
65					70					75					80	
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
				85					90					95		
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	
			100					105					110			
Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
		115					120					125				
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	
	130					135					140					
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
145					150					155					160	
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
				165					170					175		
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	
			180					185					190			
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
		195					200					205				
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
	210					215					220					

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 128
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 128

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130						135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165					170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245					250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 129
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 129

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
165 170 175

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

- <210> 130
- <211> 16
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成多肽
- <400> 130

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

- <210> 131
- <211> 290
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 131

Gly	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Ile	Lys	Gln	Trp	Val	Cys	Asp	Pro	Leu	
1				5					10					15		
Gly	Ser	Gly	Ser	Ala	Thr	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Gly	
			20					25					30			
Ser	Gly	Ser	Ala	Thr	His	Met	Leu	Pro	Gly	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	
		35					40					45				
Ile	Lys	Gln	Trp	Val	Cys	Asp	Pro	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Asp	
	50					55					60					
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
65					70					75					80	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
				85					90					95		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
			100					105					110			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
		115					120					125				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
	130					135					140					
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
145					150					155					160	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
				165					170					175		
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
			180					185					190			

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
195 200 205

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
210 215 220

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
225 230 235 240

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
245 250 255

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
260 265 270

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
275 280 285

Gly Lys
290

<210> 132
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 132

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 133
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 133

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 134
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 134

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 135

Gly Gly Cys Gly Gly Gly
1 5

<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 136

Leu Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ser
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物，包含一第一多肽及一第二多肽，其中：

(A) 該第一多肽在自 N 末端至 C 末端的方向上包含：

(i) 特異於 IL-23A 的一第一免疫球蛋白之一輕鏈可變域(VL1)，包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；

(ii) 一第一連接子，包含 SEQ ID NO:69 之胺基酸序列；

(iii) 特異於 BAFF 的一第二免疫球蛋白之一重鏈可變域(VH2)，包含 SEQ ID NO:88 之胺基酸序列；以及

(iv) 一第三連接子，包含 SEQ ID NO:70 之胺基酸序列；

(v) 一重鏈恆定區 1 (CH1)；一鉸鏈區、一重鏈恆定區 2 (CH2) 及一重鏈恆定區 3 (CH3)；以及

(B) 該第二多肽在自 N 末端至 C 末端的方向上包含：

(i) 特異於 BAFF 的該第二免疫球蛋白之一輕鏈可變域(VL2)，包含 SEQ ID NO:89 之胺基酸序列；

(ii) 一第二連接子，包含 SEQ ID NO:69 之胺基酸序列；

(iii) 特異於 IL-23A 的該第一免疫球蛋白之一重鏈可變域(VH1)，包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；

(iv) 一第四連接子，包含 SEQ ID NO:70 之胺基酸序列；以及

(v) 一輕鏈恆定區域(CL)，

其中：

a) 該 VL1 與 VH1 締合以形成結合 IL-23A 的一結合位點；

b) 該 VL2 與 VH2 締合以形成結合 BAFF 的一結合位點；

c) 該重鏈恆定區 2 (CH2) 包含根據 Kabat 中的 EU 索引編號的位置 252 處的酪胺酸、位置 254 處的蘇胺酸及位置 256 處的麩胺酸；

d) 該 CL 與該 CH1 經由一二硫鍵締合在一起以形成一 C1 域；以及

e) 該鉸鏈、該 CH2、該 CH3、該 CH1 及該 CL 衍生自 IgG1 或 IgG4。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中該重鏈恆定區2 (CH₂)包含根據Kabat中的EU索引編號的位置234處的丙胺酸及位置235處的丙胺酸。

【請求項3】 如請求項1所述之化合物，其中該鉸鏈區包含胺基酸序列EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76)、胺基酸序列LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130)或胺基酸序列ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134)。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之化合物，其中該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起。

【請求項5】 如請求項1所述之化合物，其中：

(i) 該第一多肽包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列；或

(ii) 該第一多肽包含SEQ ID NO:41之胺基酸序列及該第二多肽包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項5所述之化合物，其中該化合物包含兩個該第一多肽及兩個該第二多肽，其中該兩個第一多肽經由至少一個二硫鍵締合在一起，且其中該

等第一多肽之各者經由至少一個二硫鍵締合至一個該第二多肽。

【請求項7】 如請求項5或6所述之化合物，其中該等第一多肽之一者的該鉸鏈、CH₂及CH₃與該等第一多肽之另一者的該鉸鏈、CH₂及CH₃締合，且每一個該等第一多肽的該CH₁與一個該第二多肽的該CL締合以形成一四價分子。

【請求項8】 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至7中任一項所述之化合物。

【請求項9】 一種如請求項1至7中任一項所述之化合物或包含該化合物的一醫藥組合物在用於製造治療一自體免疫疾病或一炎性疾病的一藥劑之用途。

【請求項10】 一種核酸，該核酸包含一核苷酸序列，該核苷酸序列編碼如請求項1至7中任一項所述之一化合物。

【請求項11】 一種載體，該載體包含如請求項10所述之一核酸。

【請求項12】 如請求項11所述之載體，進一步包含可操作連接至該核酸的一啟動子。

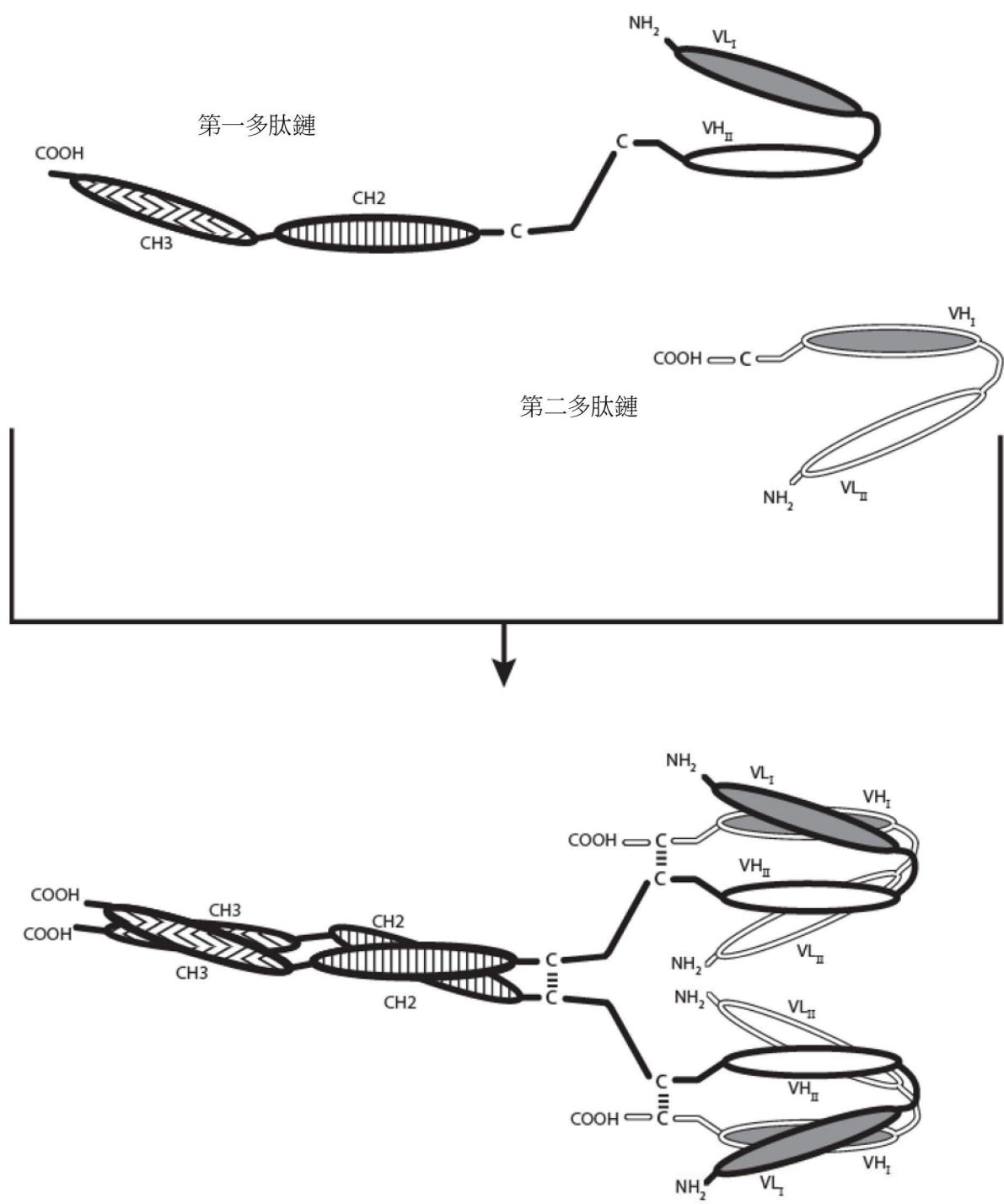
【請求項13】 一種細胞，該細胞包含如請求項10所述之一核酸或如請求項11或12所述之一載體。

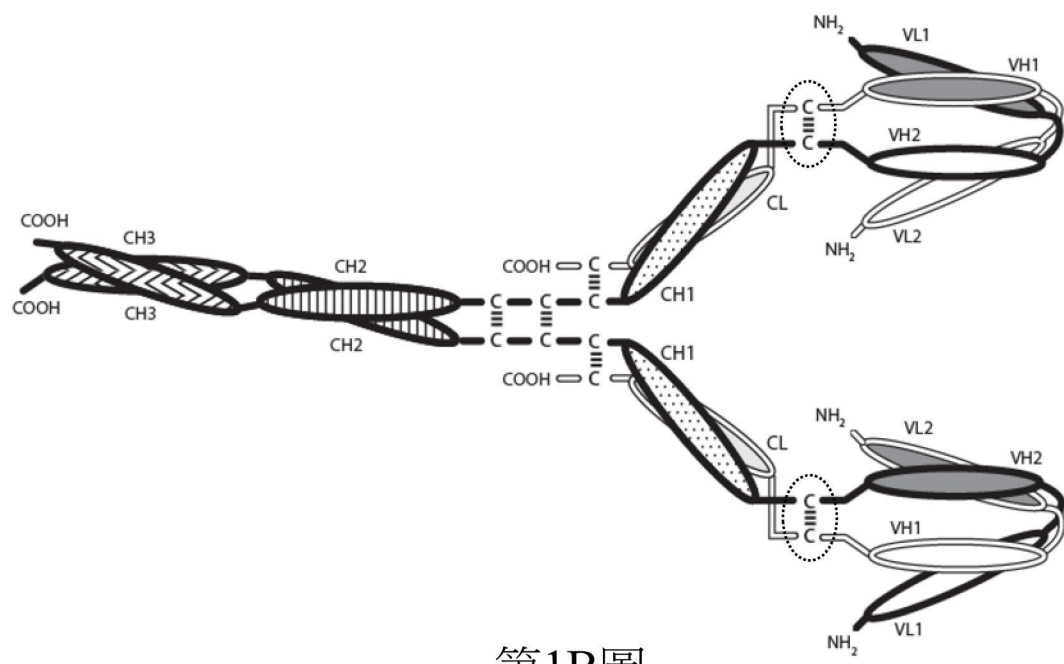
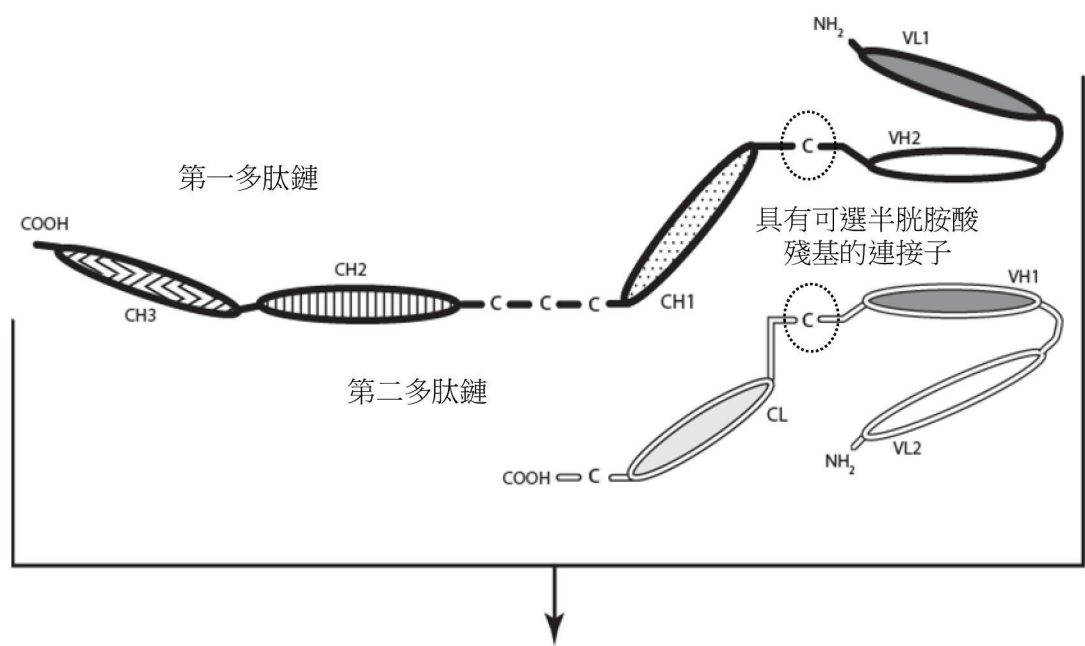
【請求項14】一種產生如請求項1至7中任一項所述之一化合物的方法，該方法包含以下步驟：獲得一包括一編碼該化合物的核酸的細胞；以及在該細胞中表現該核酸。

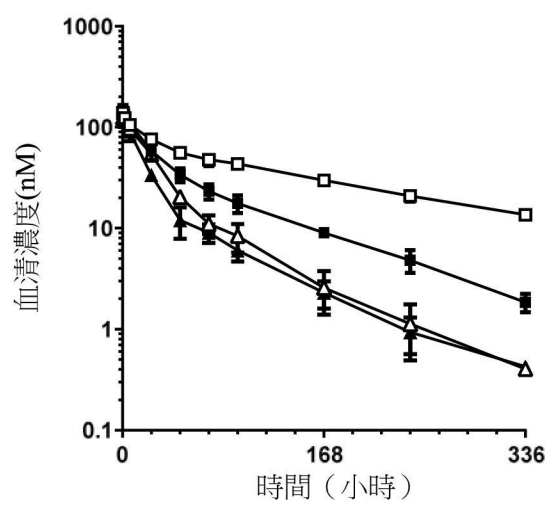
【請求項15】如請求項14所述之方法，進一步包含以下步驟：分離及純化該化合物。

【請求項16】如請求項9所述之用途，其中該自體免疫疾病或一炎性疾病包含全身性紅斑狼瘡(SLE)、腎臟受累的全身性紅斑狼瘡/狼瘡腎炎(LN)、ANCA關聯血管炎(AAV)、原發性乾燥症候群(pSS)、慢性移植抗宿主病(cGVHD)、全身性硬化症(SSc)、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬(Ps)、強直性脊椎炎(AS)或牛皮癬性關節炎(PA)。

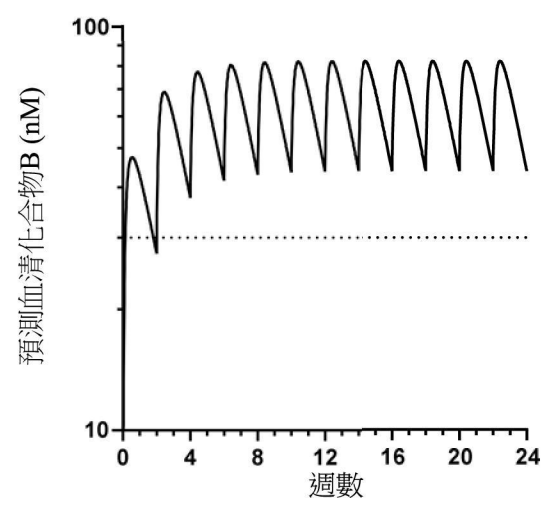
【發明圖式】



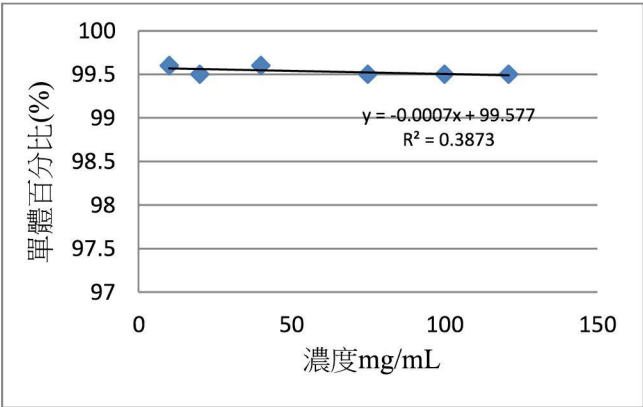




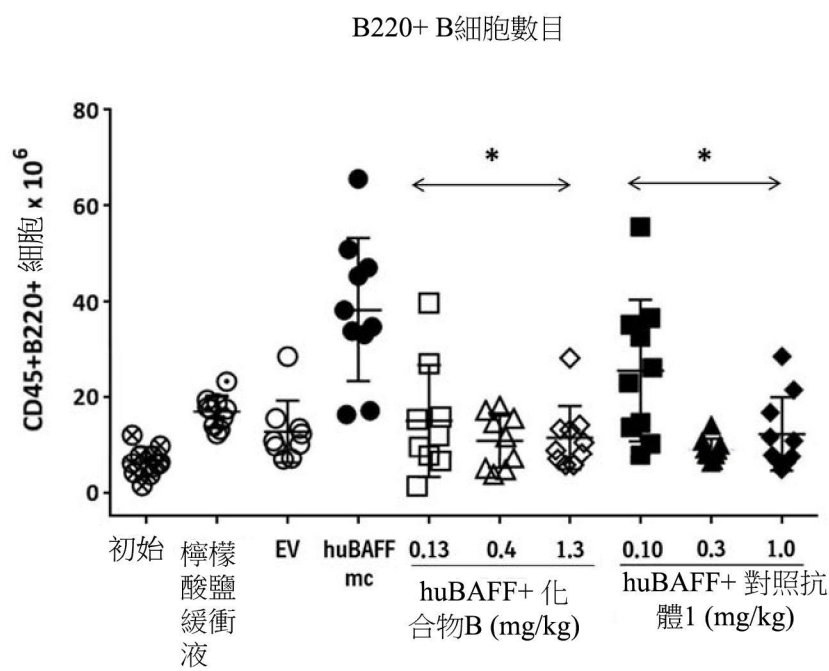
第2圖



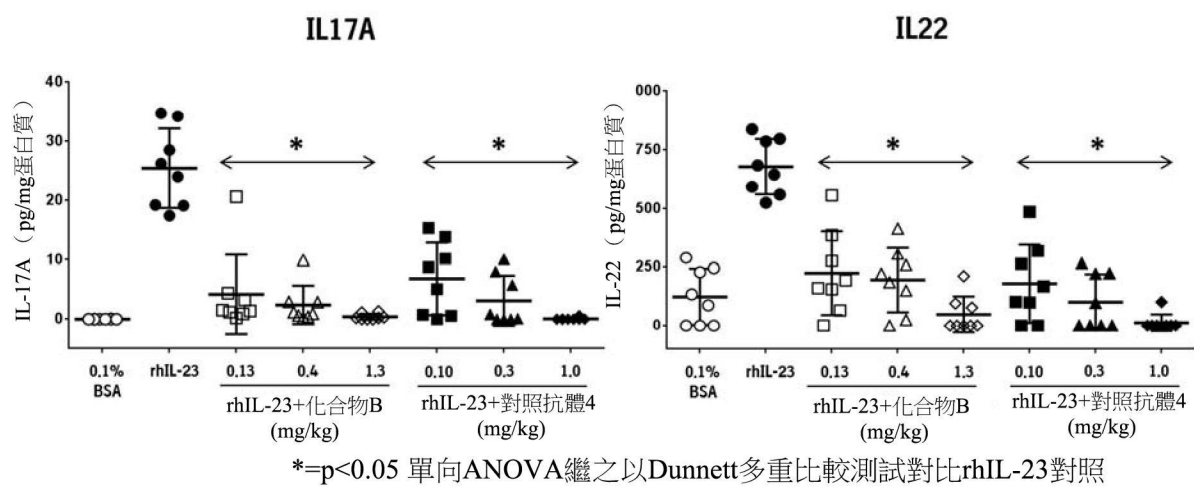
第3圖



第4圖



第5圖



第6圖