(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201211252 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100130545 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 08 月 25 日
(51)Int. Cl.： *C12N15/13 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
(30)優先權：2010/08/26 美國 61/377,117
(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)
美國
(72)發明人：賈尤 泰可 GHAYUR, TARIQ (US)；沙菲德 喬成G SALFELD, JOCHEN G. (DE)；麥克佛森 麥可J MCPHERSON, MICHAEL J. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：1 共 705 頁

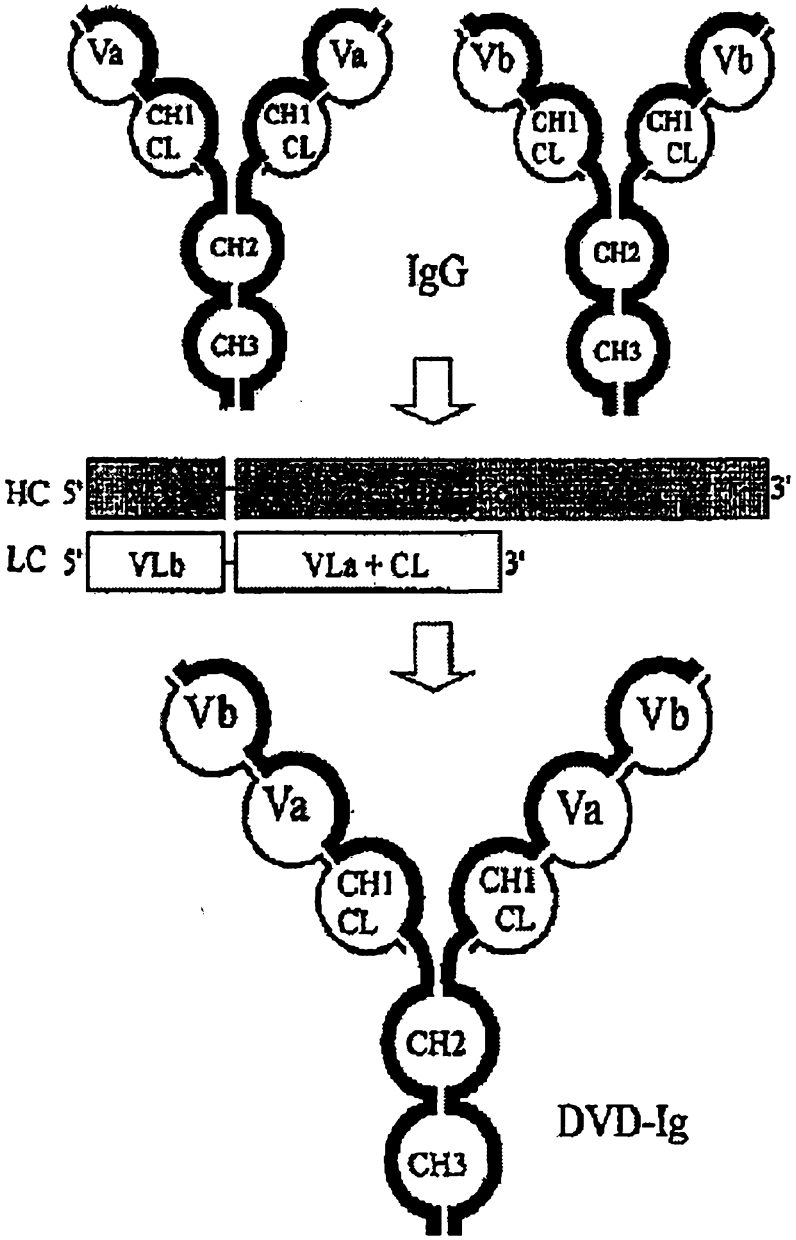
(54)名稱

雙可變區域免疫球蛋白及其用途

DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供經工程改造之多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，及其用於預防、診斷及/或治療疾病之用途。


Va
Va
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
IgG
Vb
Vb
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
HC 5'
3'
LC 5'
VLb
VLa + CL
3'
Vb
Vb
Va
Va
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
DVD-Ig

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201211252 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100130545 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 08 月 25 日
(51)Int. Cl.： *C12N15/13 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
(30)優先權：2010/08/26 美國 61/377,117
(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)
美國
(72)發明人：賈尤 泰可 GHAYUR, TARIQ (US)；沙菲德 喬成G SALFELD, JOCHEN G. (DE)；麥克佛森 麥可J MCPHERSON, MICHAEL J. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：1 共 705 頁

(54)名稱

雙可變區域免疫球蛋白及其用途

DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供經工程改造之多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，及其用於預防、診斷及/或治療疾病之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，且特別提供其用於診斷、預防及/或治療急性及慢性發炎疾病、癌症及其他疾病之用途。

本申請案為主張2010年8月26日申請之美國臨時申請案第61/377,117號之優先權的非臨時申請案，其全部內容以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

此項技術中已知經工程改造之蛋白質，諸如能結合兩個或兩個以上抗原之多特異性抗體。該等多特異性結合蛋白可使用細胞融合、化學結合或重組DNA技術產生。

已使用四源雜交瘤技術(參看Milstein, C.及A.C. Cuello (1983) Nature 305(5934): 537-40)，基於表現具有雙特異性抗體之所要特異性之鼠類單株抗體(mAb)的兩種不同融合瘤細胞株之體細胞融合來產生雙特異性抗體。因為所得雜交融合瘤(或四源雜交瘤)細胞株內兩種不同免疫球蛋白(Ig)重鏈及輕鏈的隨機配對，所以產生多達10種不同Ig種類，其中僅一者為功能性雙特異性抗體。存在錯配副產物及產率很低表示需要完善的純化程序。

亦可藉由使兩種不同mAb化學結合來產生雙特異性抗體(參看Staerz, U.D.等人, (1985) Nature 314(6012): 628-31)。此方法不產生均質製劑。其他方法已使用兩種不同mAb或較小抗體片段之化學結合(參看Brennan, M.等人,

(1985) Science 229(4708): 81-3)。

用於產生雙特異性抗體之另一方法為將兩個親本抗體用異雙功能交聯劑偶合，但所得雙特異性抗體的缺點在於具有顯著分子異質性，因為交聯劑與親本抗體的反應並非定點反應。為獲得更均質之雙特異性抗體製劑，已將兩個不同Fab片段在其鉸鏈半胱胺酸殘基處以定點方式化學交聯(參看Glennie, M.J.等人, (1987) J. Immunol. 139(7): 2367-75)。但此方法產生Fab'2片段，而非完全IgG分子。

已開發出多種其他重組雙特異性抗體形式(參看Kriangkum, J.等人, (2001) Biomol. Eng. 18(2): 31-40)。其中，串聯單鏈Fv分子及雙功能抗體(diabody)及其多種衍生物最為廣泛使用。慣常自兩個識別不同抗原的單鏈Fv(scFv)片段開始建構此等分子(參看Economides, A.N.等人, (2003) Nat. Med. 9(1): 47-52)。串聯scFv分子(taFv)表示以另一肽連接子簡單連接兩個scFv分子的簡單形式。此等串聯scFv分子中存在的兩個scFv片段形成單獨摺疊實體。可使用多種連接子連接兩個scFv片段且連接子長度為最多63個殘基(參看Nakanishi, K.等人, (2001) Ann. Rev. Immunol. 19: 423-74)。儘管親本scFv片段在細菌中通常可以可溶形式表現，然而，通常觀測到串聯scFv分子在細菌中形成不溶聚集體。因此，慣常應用再摺疊方案或使用哺乳動物表現系統來產生可溶串聯scFv分子。在一項最近研究中，報導由轉殖基因兔及牛活體內表現針對CD28及黑素瘤相關蛋白聚糖之串聯scFv(參看Gracie, J.A.等人,

(1999) J. Clin. Invest. 104(10): 1393-401)。在此構築體中，兩個scFv分子由CH1連接子連接，且可見雙特異性抗體的血清濃度高達100 mg/L。使用多種策略，包括改變結構域順序或使用具有不同長度或可撓性之中間連接子，以允許細菌表現可溶性串聯scFv分子。少數研究現已報導，使用極短Ala3連接子或富含甘胺酸/絲胺酸之長連接子在細菌中表現可溶串聯scFv分子(參看Leung, B.P.等人, (2000) J. Immunol. 164(12): 6495-502；Ito, A.等人, (2003) J. Immunol. 170(9): 4802-9；Karni, A.等人, (2002) J. Neuroimmunol. 125(1-2): 134-40)。在另一最近研究中，使用含有長度為3或6個殘基的隨機化中間連接子的串聯scFv譜系的噬菌體呈現法，以增濃在細菌中以可溶性及活性形式產生之彼等分子。此方法導致串聯scFv分子與6個胺基酸殘基之連接子分離(參看Arndt, M.及J. Krauss (2003) Methods Mol. Biol. 207: 305-21)。不清楚此連接子序列是否代表串聯scFv分子的可溶性表現的通用解決方案。然而，此研究證明串聯scFv分子之噬菌體呈現法與定向突變誘發之組合為增濃可以活性形式在細菌中表現之此等分子的有效工具。

雙特異性雙功能抗體(Db)利用雙功能抗體形式進行表現。藉由使連接VH區域與VL區域之連接子長度減小至約5個殘基，由scFv片段產生雙功能抗體(參看Peipp, M.及T. Valerius (2002) Biochem. Soc. Trans. 30(4): 507-11)。連接子尺寸如此減小便利於兩個多肽鏈藉由VH區域與VL區域

交叉配對而進行二聚。藉由在同一細胞內表現兩個具有結構VHA-VLB及VHB-VLA(VH-VL組態)或VLA-VHB及VLB-VHA(VL-VH組態)之多肽鏈來產生雙特異性雙功能抗體。過去已產生多種不同的雙特異性雙功能抗體，且其中大多數在細菌中以可溶性形式表現。然而，最近的比較研究證明，可變區域之定向可能影響活性結合位點之表現及形成(參看Mack, M.等人,(1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 92(15): 7021-5)。儘管如此，細菌中之可溶性表現代表優於串聯scFv分子的重要優勢。然而，因為單個細胞內表現兩種不同多肽鏈，所以無活性均二聚體可與活性雜二聚體一起產生。此需要執行其他純化步驟，以獲得雙特異性雙功能抗體的均質製劑。一種推動產生雙特異性雙功能抗體之方法為產生杵臼結構(knob-into-hole)的雙功能抗體(參看Holliger, P., T. Prospero及G. Winter (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 90(14): 6444-8.18)。此方法已關於針對HER2及CD3之雙特異性雙功能抗體得以證實。在抗HER2或抗CD3可變區域中，藉由將Val37換為Phe且Leu45換為Trp而在VH區域中引入大型杵狀結構，且藉由使Phe98突變為Met且Tyr87突變為Ala而在VL區域中產生互補臼狀結構。藉由使用此方法，雙特異性雙功能抗體之產量可自親本雙功能抗體的72%增至杵臼結構雙功能抗體的超過90%。重要的是，產品收得率僅因此等突變略微降低。然而，觀測到若干構築體的抗原結合活性降低。因此，此相當精細的方法需要分析多種構築體，以鑑別產生結合活性

無改變之雜二聚分子的彼等突變。此外，該方法需要突變修飾免疫球蛋白序列之恆定區，而形成抗體序列的非原生及非天然形式，此可導致免疫原性提高、活體內穩定性差以及不良藥物動力學。

單鏈雙功能抗體(scDb)代表改良雙特異性雙功能抗體樣分子之形成的替代策略(參看Holliger, P.及G. Winter (1997) Cancer Immunol. Immunother. 45(3-4): 128-30；Wu, A.M.等人, (1996) Immunotechnology 2(1): 第21-36頁)。藉由以長度為約15個胺基酸殘基之另一中間連接子連接兩個形成雙功能抗體之多肽鏈來產生雙特異性單鏈雙功能抗體。因此，分子量對應於單體單鏈雙功能抗體(50-60 kDa)之所有分子均為雙特異性的。若干研究已證明，雙特異性單鏈雙功能抗體以可溶性及活性形式表現於細菌中，其中大多數經純化分子以單體形式存在(參看Holliger, P.及G. Winter (1997) Cancer Immunol. Immunother. 45(3-4): 128-30；Wu, A.M.等人, (1996) Immunotechnol. 2(1): 21-36；Pluckthun, A.及P. Pack (1997) Immunotechnol. 3(2): 83-105；Ridgway, J.B.等人, (1996) Protein Engin. 9(7): 617-21)。因此，單鏈雙功能抗體組合串聯scFv(所有單體均為雙特異性)及雙功能抗體(在細菌中可溶性表現)之優勢。

新近已將雙功能抗體融合於Fc以產生更多Ig樣分子，即聯雙功能抗體(di-diabody)(參看Lu, D.等人, (2004) J. Biol. Chem. 279(4): 2856-65)。此外，已描述在IgG重鏈中包含兩個Fab重複單元且能夠結合四個抗原分子的多價抗體構

築體(參看WO 0177342A1，及Miller, K.等人, (2003) J. Immunol. 170(9): 4854-61)。

此項技術中需要能夠結合兩個或兩個以上抗原的經改良多價結合蛋白。美國專利申請案第11/507,050號提供能夠以高親和力結合兩個或兩個以上抗原的新穎結合蛋白家族，其稱為雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig^{TM})。亦提供能夠結合兩個或兩個以上抗原之新穎結合蛋白。

【發明內容】

提供能夠結合兩個或兩個以上抗原之多價結合蛋白。亦提供能夠以高親和力結合兩個或兩個以上抗原之新穎結合蛋白家族。

在一個實施例中，提供包含多肽鏈之結合蛋白，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一可變區域，VD2為第二可變區域，C為恆定區域，X1表示胺基酸或多肽，X2表示Fc區，且n為0或1。在一實施例中，結合蛋白中之VD1及VD2為重鏈可變區域。在另一實施例中，重鏈可變區域為鼠類重鏈可變區域、人類重鏈可變區域、CDR移植重鏈可變區域或人類化重鏈可變區域。在另一實施例中，VD1與VD2能夠結合相同抗原。在另一實施例中，VD1與VD2能夠結合不同抗原。在另一實施例中，C為重鏈恆定區域。舉例而言，X1為連接子，限制條件為X1不為CH1。舉例而言，X1為AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG (SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG (SEQ

ID NO: 4)；SAKTTP (SEQ ID NO: 5)；RADAAP (SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS (SEQ ID NO: 7)；RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 10)；ADAAP (SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO: 12)；TVAAP (SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；QPKAAP (SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 16)；AKTTPP (SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 18)；AKTTAP (SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 20)；ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO: 24)；GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO: 25)；或GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO: 26)。在一實施例中，X2為Fc區。在另一實施例中，X2為變異Fc區。

在一實施例中，本文揭示之結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一重鏈可變區域，VD2為第二重鏈可變區域，C為重鏈恆定區域，X1為連接子，限制條件為X1不為CH1，且X2為Fc區。

在一實施例中，結合蛋白中之VD1及VD2為輕鏈可變區域。在一實施例中，輕鏈可變區域為鼠類輕鏈可變區域、人類輕鏈可變區域、CDR移植輕鏈可變區域或人類化輕鏈可變區域。在一個實施例中，VD1與VD2能夠結合相同抗

原。在另一實施例中，VD1與VD2能夠結合不同抗原。在一實施例中，C為輕鏈恆定區域。在另一實施例中，X1為連接子，限制條件為X1不為CL。在一實施例中，X1為AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG (SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG (SEQ ID NO: 4)；SAKTTP (SEQ ID NO: 5)；RADAAP (SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS (SEQ ID NO: 7)；RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 10)；ADAAP (SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO: 12)；TVAAP (SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；QPKAAP (SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 16)；AKTTPP (SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 18)；AKTTAP (SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 20)；ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO: 24)；GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO: 25)；或GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO: 26)。在一實施例中，結合蛋白不包含X2。

在一實施例中，可變重鏈及可變輕鏈包含相同連接子。在另一實施例中，可變重鏈與可變輕鏈包含不同連接子。在另一實施例中，可變重鏈與可變輕鏈皆包含短(約6個胺基酸)連接子。在另一實施例中，可變重鏈與可變輕鏈皆包含長(大於6個胺基酸)連接子。在另一實施例中，可變重

鏈包含短連接子且可變輕鏈包含長連接子。在另一實施例中，可變重鏈包含長連接子且可變輕鏈包含短連接子。

在一實施例中，本文揭示之結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一輕鏈可變區域，VD2為第二輕鏈可變區域，C為輕鏈恆定區域，X1為連接子，限制條件為X1不為CL，且X2不包含Fc區。

在另一實施例中，提供包含兩個多肽鏈之結合蛋白，其中該第一多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一重鏈可變區域，VD2為第二重鏈可變區域，C為重鏈恆定區域，X1為連接子，限制條件為X1不為CH1，且X2為Fc區；且該第二多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一輕鏈可變區域，VD2為第二輕鏈可變區域，C為輕鏈恆定區域，X1為連接子(其視情況不為CL)，且X2不包含Fc區。在一特定實施例中，結合蛋白(亦即雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig))包含四個多肽鏈，其中前兩個多肽鏈分別包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一重鏈可變區域，VD2為第二重鏈可變區域，C為重鏈恆定區域，X1為連接子，限制條件為X1不為CH1，且X2為Fc區；且後兩個多肽鏈分別包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一輕鏈可變區域，VD2為第二輕鏈可變區域，C為輕鏈恆定區域，X1為連接子(其視情況不為CL)，且X2不包含Fc區。該結合蛋白具有四個抗原結合位點。

在另一實施例中，本文揭示之結合蛋白能夠結合一或多個目標。因此，在一些實施例中，結合蛋白包含至少兩個能夠結合至少兩個不同目標之可變區域序列(例如VD1及VD2)。在一些實施例中，獨立選擇VD1及VD2。因此，在一些實施例中，VD1及VD2包含相同SEQ ID NO，且在其他實施例中，VD1及VD2包含不同SEQ ID NO。

在另一實施例中，本文揭示之結合蛋白結合一或多個目標。在一實施例中，目標為細胞激素、細胞表面蛋白、酶或受體。在另一實施例中，結合蛋白能夠調節一或多種目標之生物功能。在另一實施例中，結合蛋白能夠中和一或多個目標。在一個實施例中，結合蛋白能夠結合細胞激素。在一些實施例中，細胞激素為淋巴介質、單核球激素、多肽激素、受體或腫瘤標記。在一些實施例中，DVD-Ig能夠結合以下中之兩者或兩者以上：腫瘤壞死因子(TNF)、神經生長因子(NGF)、硬骨素(SOST)、前列腺素E2(PGE2)、溶血磷脂酸(LPA)(亦參看表2)。在一特定實施例中，結合蛋白能夠結合TNF(序列2)與NGF；TNF(序列3)與NGF；TNF(序列4)與NGF；TNF(序列5)與NGF；TNF(序列6)與NGF；TNF(序列2)與SOST；TNF(序列3)與SOST；TNF(序列4)與SOST；TNF(序列5)與SOST；TNF(序列6)與SOST；TNF(序列2)與PGE2；TNF(序列3)與PGE2；TNF(序列4)與PGE2；TNF(序列5)與PGE2；TNF(序列6)與PGE2；TNF(序列1)與LPA；TNF(序列2)與LPA；TNF(序列3)與LPA；TNF(序列4)與LPA；TNF(序列5)與

LPA；或TNF(序列6)與LPA。在一實施例中，DVD-Ig含有一或多個包含短連接子之VH鏈及一或多個含有長連接子之VL鏈。在一實施例中，DVD-Ig含有一或多個包含長連接子之VH鏈及一或多個含有短連接子之VL鏈。在一實施例中，-Ig含有一或多個包含長連接子之VH鏈及一或多個含有長連接子之VL鏈。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 52或SEQ ID NO. 54；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 53或SEQ ID NO. 55。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 52及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 53。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 54及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 55。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 56或SEQ ID NO. 58；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 57或SEQ ID NO. 59。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 56及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 57。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 58及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 59。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 60或SEQ ID NO. 62；及

輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 61或SEQ ID NO. 63。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 60及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 61。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 62及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 63。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 64或SEQ ID NO. 66；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 65或SEQ ID NO. 67。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 64及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 65。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 66及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 67。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 68或SEQ ID NO. 70；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 69或SEQ ID NO. 71。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 68及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 69。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 70及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 71。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 72或SEQ ID NO. 74；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 73或SEQ ID NO. 75。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 72及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 73。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 74及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 75。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 76或SEQ ID NO. 78；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 77或SEQ ID NO. 79。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 76及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 77。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 78及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 79。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 80或SEQ ID NO. 82；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 81或SEQ ID NO. 83。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 80及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 81。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 82及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 83。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 84或SEQ ID NO. 86；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 85或SEQ ID NO. 87。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 84及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 85。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 86及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 87。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 88或SEQ ID NO. 90；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 89或SEQ ID NO. 91。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 88及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 89。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 90及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 91。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 92或SEQ ID NO. 94；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 93或SEQ ID NO. 95。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 92及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 93。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 94及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 95。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 96或SEQ ID NO. 98；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 97或SEQ ID NO. 99。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 96及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 97。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 98及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 99。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 100或SEQ ID NO. 102；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 101或SEQ ID NO. 103。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 100及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 101。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 102及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 103。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 104或SEQ ID NO. 106；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 105或SEQ ID NO. 107。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 104及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 105。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 106及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 107。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 108或SEQ ID NO.

110；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 109或SEQ ID NO. 111。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 108及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 109。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 110及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 111。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 112或SEQ ID NO. 114；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 113或SEQ ID NO. 115。在一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 112及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 113。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 114及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 115。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 116或SEQ ID NO. 118；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 117或SEQ ID NO. 119。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 116及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 117。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 118及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 119。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 120或SEQ ID NO. 122；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 121或SEQ ID NO. 123。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 120及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 121。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 122及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 123。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 124或SEQ ID NO. 126；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 125或SEQ ID NO. 127。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 124及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 125。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 126及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 127。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 128或SEQ ID NO. 130；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 129或SEQ ID NO. 131。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 128及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 129。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 130及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 131。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 132或SEQ ID NO. 134；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 133或SEQ ID NO. 135。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 132及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 133。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 134及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 135。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 136或SEQ ID NO. 138；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 137或SEQ ID NO. 139。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 136及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 137。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 138及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 139。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 140或SEQ ID NO. 142；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 141或SEQ ID NO. 143。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 140及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 141。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 142及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 143。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 144或SEQ ID NO. 146；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 145或SEQ ID NO. 147。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 144及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 145。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 146及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 147。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 148或SEQ ID NO. 150；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 149或SEQ ID NO. 151。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 148及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 149。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 150及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 151。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 152或SEQ ID NO. 154；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 153或SEQ ID NO. 155。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 152及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 153。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 154及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 155。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 156或SEQ ID NO.

158；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 157或SEQ ID NO. 159。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 156及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 157。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 158及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 159。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 160或SEQ ID NO. 162；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 161或SEQ ID NO. 163。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 160及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 161。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 162及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 163。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 164或SEQ ID NO. 166；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 165或SEQ ID NO. 167。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 164及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 165。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 166及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 167。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 168或SEQ ID NO.

170；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 169或SEQ ID NO. 171。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 168及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 169。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 170及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 171。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 172或SEQ ID NO. 174；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 173或SEQ ID NO. 175。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 172及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 173。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 174及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 175。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 176或SEQ ID NO. 178；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 177或SEQ ID NO. 179。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 176及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 177。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 178及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 179。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 180或SEQ ID NO.

182；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 181或SEQ ID NO. 183。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 180及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 181。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 182及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 183。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 184或SEQ ID NO. 186；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 185或SEQ ID NO. 187。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 184及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 185。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 186及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 187。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 188或SEQ ID NO. 190；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 189或SEQ ID NO. 191。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 188及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 189。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 190及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 191。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 192或SEQ ID NO.

194；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 193或SEQ ID NO. 195。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 192及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 193。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 194及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 195。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 196或SEQ ID NO. 198；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 197或SEQ ID NO. 199。在一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 196及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 197。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 198及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 199。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 200或SEQ ID NO. 202；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 201或SEQ ID NO. 203。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 200及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 201。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 202及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 203。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 204或SEQ ID NO. 206；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 205或SEQ ID NO. 207。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 204及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 205。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 206及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 207。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 208或SEQ ID NO. 210；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 209或SEQ ID NO. 211。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 208及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 209。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 210及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 211。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 212或SEQ ID NO. 214；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 213或SEQ ID NO. 215。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 212及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 213。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 214及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 215。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 216或SEQ ID NO. 218；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 217或SEQ ID NO. 219。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 216及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 217。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 218及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 219。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 220或SEQ ID NO. 222；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 221或SEQ ID NO. 223。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 220及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 221。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 222及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 223。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 224或SEQ ID NO. 226；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 225或SEQ ID NO. 227。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 224及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 225。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 226及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 227。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 228或SEQ ID NO. 230；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 229或SEQ ID NO. 231。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 228及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 229。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 230及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 231。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 232或SEQ ID NO. 234；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 233或SEQ ID NO. 235。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 232及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 233。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 234及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 235。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 236或SEQ ID NO. 238；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 237或SEQ ID NO. 239。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 236及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 237。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及NGF之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 238及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 239。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 240或SEQ ID NO.

242；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 241或SEQ ID NO. 243。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 240及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 241。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 242及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 243。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 244或SEQ ID NO. 246；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 245或SEQ ID NO. 247。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 244及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 245。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 246及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 247。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 248或SEQ ID NO. 250；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 249或SEQ ID NO. 251。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 248及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 249。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 250及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 251。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 252或SEQ ID NO.

254；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 253或SEQ ID NO. 255。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 252及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 253。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 254及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 255。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 256或SEQ ID NO. 258；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 257或SEQ ID NO. 259。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 256及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 257。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及SOST之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 258及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 259。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 260或SEQ ID NO. 262；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 261或SEQ ID NO. 263。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 260及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 261。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 262及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 263。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 264或SEQ ID NO.

266；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 265或SEQ ID NO. 267。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 264及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 265。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 266及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 267。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 268或SEQ ID NO. 270；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 269或SEQ ID NO. 271。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 268及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 269。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 270及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 271。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 272或SEQ ID NO. 274；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 273或SEQ ID NO. 275。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 272及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 273。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 274及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 275。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 276或SEQ ID NO.

278；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 277或SEQ ID NO. 279。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 276及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 277。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及PGE2之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 278及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 279。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 280或SEQ ID NO. 282；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 281或SEQ ID NO. 283。在一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 280及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 281。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列1)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 282及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 283。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 284或SEQ ID NO. 286；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 285或SEQ ID NO. 287。在一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 284及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 285。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列2)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 286及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 287。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 288或SEQ ID NO. 290；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 289或SEQ ID NO. 291。在一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 288及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 289。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列3)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 290及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 291。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 292或SEQ ID NO. 294；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 293或SEQ ID NO. 295。在一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 292及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 293。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列4)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 294及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 295。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 296或SEQ ID NO. 298；及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 297或SEQ ID NO. 299。在一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 296及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 297。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列5)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 298及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 299。

在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 300或SEQ ID NO. 302；

及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 301或SEQ ID NO. 303。在一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 300及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 301。在另一實施例中，能夠結合TNF(序列6)及LPA之結合蛋白具有反定向且包含重鏈胺基酸序列SEQ ID NO. 302及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 303。

在另一實施例中，結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中；VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，限制條件為(X1)n不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。在一實施例中，結合蛋白中不存在Fc區。

在另一實施例中，結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中，VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子，限制條件為(X1)n不為CL，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。在一實施例中，結合蛋白中不存在(X2)n。

在另一實施例中，結合蛋白包含第一及第二多肽鏈，其中該第一多肽鏈包含第一VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，限制條件為(X1)n不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；且其中該第二多肽鏈包含第二VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子(其視情況不為CL)，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。在另一實施例中，結合蛋白包含兩個第一多肽鏈及兩個第二多肽鏈。在另一實施例中，第二多肽中不存在(X2)n。在另一實施例中，若第一多肽中存在Fc區，則Fc區為原生序列Fc區或變異序列Fc區。在另一實施例中，Fc區來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE或IgD。

在另一實施例中，結合蛋白為能夠結合兩個抗原且包含四個多肽鏈之DVD-Ig，其中第一及第三多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，限制條件為(X1)n不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含

VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子(其視情況不為CL)，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。

亦提供一種藉由預選親本抗體來製備DVD-Ig結合蛋白之方法。在一實施例中，製備能夠結合兩個抗原之雙可變區域免疫球蛋白之方法包含以下步驟：a)獲得能夠結合第一抗原之第一親本抗體或其抗原結合部分；b)獲得能夠結合第二抗原之第二親本抗體或其抗原結合部分；c)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第一及第三多肽鏈，其中VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，限制條件為(X1)n不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；d)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第二及第四多肽鏈，其中VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子(其視情況不為CL)，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；e)表現該第一多肽鏈、該第二多肽鏈、該第三多肽鏈及該第四多

肽鏈；從而產生能夠結合該第一抗原及該第二抗原之雙可變區域免疫球蛋白。

在另一實施例中，提供產生能夠結合兩個抗原且具有所要特性之雙可變區域免疫球蛋白之方法，其包含以下步驟：a)獲得能夠結合第一抗原且具有至少一種由雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性的第一親本抗體或其抗原結合部分；b)獲得能夠結合第二抗原且具有至少一種由雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性的第二親本抗體或其抗原結合部分；c)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第一及第三多肽鏈，其中：VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，限制條件為(X1)n不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；d)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第二及第四多肽鏈，其中，VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子(其視情況不為CL)，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；e)表現該第一多肽鏈、該第二多肽鏈、該第三多肽鏈及該第四多肽鏈；從而產生能夠結合該第一抗原及該第二抗原且具有所要特性之雙可變區域免疫球蛋白。

在一個實施例中，本文揭示之第一及第二多肽鏈的VDI係自相同親本抗體或其抗原結合部分獲得。在另一實施例中，本文揭示之第一及第二多肽鏈的VDI係自不同親本抗體或其抗原結合部分獲得。在另一實施例中，本文揭示之第一及第二多肽鏈的VD2係自相同親本抗體或其抗原結合部分獲得。在另一實施例中，本文揭示之第一及第二多肽鏈的VD2係自不同親本抗體或其抗原結合部分獲得。

在一個實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分與第二親本抗體或其抗原結合部分為相同抗體。在另一實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分與第二親本抗體或其抗原結合部分為不同抗體。

在一個實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分結合第一抗原，且第二親本抗體或其抗原結合部分結合第二抗原。在一特定實施例中，第一抗原與第二抗原為相同抗原。在另一實施例中，親本抗體結合同一抗原上之不同抗原決定基。在另一實施例中，第一抗原與第二抗原為不同抗原。在另一實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分結合第一抗原之效能不同於第二親本抗體或其抗原結合部分結合第二抗原之效能。在另一實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分結合第一抗原之親和力不同於第二親本抗體或其抗原結合部分結合第二抗原之親和力。

在另一實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分及第二親本抗體或其抗原結合部分為人類抗體、CDR移植抗體或人類化抗體。在一實施例中，抗原結合部分為Fab片

段；$F(ab')_2$片段，即包含兩個在鉸鏈區由二硫橋鍵連接的Fab片段之二價片段；包含VH及CH1區域之Fd片段；包含抗體單臂之VL及VH區域之Fv片段；dAb片段；分離之互補決定區(CDR)；單鏈抗體；或雙功能抗體。

在另一實施例中，結合蛋白具有至少一種由第一親本抗體或其抗原結合部分或第二親本抗體或其抗原結合部分展現之所要特性。或者，第一親本抗體或其抗原結合部分及第二親本抗體或其抗原結合部分具有至少一種由雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性。在一實施例中，所要特性係選自一或多種抗體參數。在另一實施例中，抗體參數為抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別性、穩定性、溶解度、生產效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性或直系同源抗原結合性。在一實施例中，結合蛋白為多價結合蛋白。在另一實施例中，結合蛋白為多特異性結合蛋白。本文所述之多價及或多特異性結合蛋白具有尤其由治療觀點來看所要之特性。舉例而言，多價及或多特異性結合蛋白可(1)相較於二價抗體由表現抗體所結合之抗原的細胞較快內化(及/或分解代謝)；(2)為促效劑抗體；及/或(3)誘導表現多價抗體能夠結合之抗原之細胞的細胞死亡及/或細胞凋亡。提供多價及/或多特異性結合蛋白之至少一種抗原結合特異性的「親本抗體」可為由表現抗體所結合之抗原的細胞內化(及/或分解代謝)之抗體；及/或可為促效劑、誘導細胞死亡及/或誘導細胞凋亡之抗體，且如本文所述之多價及

或多特異性結合蛋白可展現一或多種此等特性之改良。此外，親本抗體可能缺乏任何一或多種此等特性，但在建構為如本文所述之多價結合蛋白時可具有此等特性。

在另一實施例中，結合蛋白對一或多個目標之締合速率常數(Kon)為：至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$；及至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$，如表面電漿子共振所量測。在一實施例中，結合蛋白對一或多個目標之締合速率常數(Kon)為：10^2 $M^{-1}s^{-1}$至10^3 $M^{-1}s^{-1}$；10^3 $M^{-1}s^{-1}$至10^4 $M^{-1}s^{-1}$；10^4 $M^{-1}s^{-1}$至10^5 $M^{-1}s^{-1}$；或10^5 $M^{-1}s^{-1}$至10^6 $M^{-1}s^{-1}$，如表面電漿子共振所量測。

在另一實施例中，結合蛋白對一或多個目標之解離速率常數(Koff)為：最多約10^{-3} s^{-1}；最多約10^{-4} s^{-1}；最多約10^{-5} s^{-1}；及最多約10^{-6} s^{-1}，如表面電漿子共振所量測。在一實施例中，結合蛋白對一或多個目標之解離速率常數(Koff)為：10^{-3} s^{-1}至10^{-4} s^{-1}；10^{-4} s^{-1}至10^{-5} s^{-1}；或10^{-5} s^{-1}至10^{-6} s^{-1}，如表面電漿子共振所量測。

在另一實施例中，結合蛋白對一或多個目標之解離常數(K_D)為：最多約10^{-7} M；最多約10^{-8} M；最多約10^{-9} M；最多約10^{-10} M；最多約10^{-11} M；最多約10^{-12} M；及最多10^{-13} M。在一實施例中，結合蛋白對其目標之解離常數(K_D)為10^{-7} M至10^{-8} M；10^{-8} M至10^{-9} M；10^{-9} M至10^{-10} M；10^{-10} M至10^{-11} M；10^{-11} M至10^{-12} M；或10^{-12} M至10^{-13} M。

在另一實施例中，本文所述之結合蛋白為進一步包含試劑之結合物，其中該試劑為免疫黏附分子、顯影劑、治療

劑或細胞毒性劑。在一實施例中，顯影劑為放射性標記、酶、螢光標記、發光標記、生物發光標記、磁性標記或生物素。在另一實施例中，放射性標記為：^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm。在另一實施例中，治療劑或細胞毒性劑為抗代謝物、烷基化劑、抗生素、生長因子、細胞激素、抗血管生成劑、抗有絲分裂劑、蒽環黴素(anthracycline)、毒素或細胞凋亡劑。

在另一實施例中，本文所述之結合蛋白為結晶結合蛋白且以晶體形式存在。在一實施例中，晶體為無載劑醫藥控制釋放晶體。在另一實施例中，結晶結合蛋白具有比該結合蛋白之可溶對應物長的活體內半衰期。在另一實施例中，結晶結合蛋白保留生物活性。

在另一實施例中，本文所述之結合蛋白經糖基化。舉例而言，糖基化為人類糖基化模式。

亦提供編碼任一種本文揭示之結合蛋白的經分離核酸。另一實施例提供包含本文揭示之經分離核酸的載體，其中該載體為pcDNA；pTT(Durocher等人，*Nucleic Acids Research* 2002, 第30卷, 第2期)；pTT3(具有其他多選殖位點之pTT)；pEFBOS(Mizushima, S.及Nagata, S., (1990) *Nucleic acids Research* 第18卷, 第17期)；pBV；pJV；pcDNA3.1 TOPO；pEF6 TOPO；或pBJ。在一實施例中，載體為美國專利申請案第61/021,282號中揭示之載體。

在另一態樣中，宿主細胞經本文揭示之載體轉型。在一

實施例中，宿主細胞為原核細胞。在另一實施例中，宿主細胞為大腸桿菌。在相關實施例中，宿主細胞為真核細胞。在另一實施例中，真核細胞為原生生物細胞、動物細胞、植物細胞或真菌細胞。在另一實施例中，宿主細胞為哺乳動物細胞，包括(但不限於)CHO、COS；NS0、SP2、PER.C6；或真菌細胞，諸如釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)；或昆蟲細胞，諸如Sf9。

在一實施例中，例如具有不同特異性之兩個或兩個以上DVD-Ig係在單個重組宿主細胞中產生。舉例而言，抗體混合物之表現已稱為Oligoclonics™ (Merus B.V., The Netherlands)；美國專利第7,262,028號；第7,429,486號。

亦提供製造本文所揭示之結合蛋白的方法，包含在足以產生結合蛋白的條件下在培養基中培養任一種亦為本文揭示之宿主細胞。在一實施例中，此方法所產生之結合蛋白中50%-75%為雙特異性四價結合蛋白。在一特定實施例中，此方法產生之結合蛋白中75%-90%為雙特異性四價結合蛋白。在一特定實施例中，所產生之結合蛋白中90%-95%為雙特異性四價結合蛋白。

一個實施例提供用於釋放結合蛋白之組合物，其中該組合物包含調配物，該調配物又包含本文揭示之結晶結合蛋白，及一種成分，及至少一種聚合載劑。舉例而言，聚合載劑為：聚(丙烯酸)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(胺基酸)、聚(酐)、聚(縮肽)、聚(酯)、聚(乳酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)或PLGA、聚(b-羥基丁酸酯)、聚(己內酯)、聚(二氧環己

酮)、聚(乙二醇)、聚((羥丙基)甲基丙烯醯胺)、聚[(有機)磷氮烯]、聚(原酸酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯吡咯啶酮)、順丁烯二酸酐-烷基乙烯基醚共聚物、普洛尼克多元醇(pluronic polyols)、白蛋白、海藻酸鹽、纖維素及纖維素衍生物、膠原蛋白、血纖維蛋白、明膠、玻尿酸、寡醣、甘胺基聚糖、硫酸多醣、其摻合物及共聚物。舉例而言，在一些實施例中，該成分為白蛋白、蔗糖、海藻糖、乳糖醇、明膠、羥丙基-β-環糊精、甲氧基聚乙二醇或聚乙二醇。另一實施例提供用於治療哺乳動物之方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之本文揭示之組合物的步驟。

亦提供包含本文揭示之結合蛋白及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在另一實施例中，醫藥組合物包含至少一種用於治療病症之其他治療劑。舉例而言，其他試劑為治療劑、顯影劑、細胞毒性劑、血管生成抑制劑(包括(但不限於)抗VEGF抗體或VEGF-trap)、激酶抑制劑(包括(但不限於)KDR及TIE-2抑制劑)、協同刺激分子阻斷劑(包括(但不限於)抗B7.1、抗B7.2、CTLA4-Ig、抗CD20)、黏附分子阻斷劑(包括(但不限於)抗LFA-1抗體、抗E/L選擇素抗體、小分子抑制劑)、抗細胞激素抗體或其功能片段(包括(但不限於)抗IL-18、抗TNF、及抗IL-6/細胞激素受體抗體)、甲胺喋呤(methotrexate)、環孢靈(cyclosporin)、雷帕黴素(rapamycin)、FK506、可偵測標記或報導體、TNF拮抗劑、抗風濕藥、肌肉鬆弛劑、麻醉藥、非類固醇消炎藥物(NSAID)、止痛劑、麻醉劑、鎮靜劑、局部麻醉劑、神

經肌肉阻斷劑、抗微生物劑、抗牛皮癬藥、皮質類固醇、同化類固醇、紅血球生成素、免疫接種、免疫球蛋白、免疫抑制劑、生長激素、激素替代藥物、放射性藥物、抗抑鬱劑、抗精神病藥、刺激劑(stimulant)、哮喘藥物、β促效劑、吸入性類固醇、腎上腺素或類似物、細胞激素或細胞激素拮抗劑。

亦提供治療罹患本文揭示之結合蛋白能夠結合之該(等)目標為有害的病症之人類個體之方法，包含向人類個體投與本文揭示之結合蛋白，從而抑制人類個體中該(等)目標之活性，且緩解多種症狀中之一種或實現治療。舉例而言，該病症係選自包含以下之群：關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴性糖尿病、甲狀腺炎、哮喘、過敏性疾病、牛皮癬、皮膚炎性硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥反應、與器官移植有關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、動脈粥樣硬化、散播性血管內凝血、川崎氏病(Kawasaki's disease)、格雷氏病(Grave's disease)、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpurea)、腎顯微性血管炎、慢性活動型肝炎、葡萄膜炎、敗血性休克、中毒性休克症候群、敗血症症候群、惡病質、感染性疾病、寄生蟲病、後

天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病(Addison's disease)、偶發性I型多腺體分泌不足症及II型多腺體分泌不足症、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑形脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、與披衣菌(chlamydia)、耶氏桿菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關之關節病、脊椎關節病、動脈粥樣瘤病/動脈硬化、異位性過敏、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、線狀IgA病、自體免疫溶血性貧血、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天惡性貧血、青少年惡性貧血、肌痛腦炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、慢性皮膚黏膜念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化性肝炎、原因不明性自體免疫肝炎、後天免疫缺乏疾病症候群、後天免疫缺乏相關疾病、B型肝炎、C型肝炎、普通變異性免疫缺乏症(普通變異性低γ球蛋白血症)、擴張性心肌病、雌性不孕症、卵巢衰竭、卵巢早衰、纖維變性肺病、原因不明性纖維化肺泡炎、發炎後間質性肺病、間質性肺炎、結締組織病相關之間質性肺病、混合結締組織病相關之肺病、全身性硬化症相關之間質性肺病、類風濕性關節炎相關之間質

性肺病、全身性紅斑狼瘡症相關之肺病、皮肌炎/多肌炎相關之肺病、休格連氏病相關之肺病(Sjögren's disease associated lung disease)、僵直性脊椎炎相關之肺病、血管炎擴散性肺病、含鐵血黃素沈積症(haemosiderosis)相關之肺病、藥物誘發之間質性肺病、纖維化、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球性肺炎、淋巴細胞浸潤性肺病、感染後間質性肺病、痛風性關節炎、自體免疫性肝炎、1型自體免疫性肝炎(典型自體免疫或類狼瘡性肝炎)、2型自體免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、B型胰島素抗性伴黑色棘皮病、副甲狀腺低能症、與器官移植有關之急性免疫疾病、與器官移植有關之慢性免疫疾病、骨性關節病、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少病、自體免疫性嗜中性球減少症、NOS型腎病、血管球性腎炎、腎顯微性血管炎、萊姆病(lyme disease)、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS型雄性不育症、精子自體免疫、多發性硬化症(所有亞型)、交感性眼炎、結締組織病繼發之肺高血壓、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、結節性多動脈炎之肺表現、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病(Still's disease)、全身性硬化症、休格連氏症候群、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、自體免疫性血小板減少症、特發性血小板減少症、自體免疫性甲狀腺病、甲狀腺機能亢進症、甲狀腺腫性自體免疫性甲狀腺低能症(橋本氏病(Hashimoto's disease))、萎縮性自體免疫性甲狀腺低

能症、原發性黏液水腫、晶狀體源性葡萄膜炎、原發性血管炎、白斑病急性肝病、慢性肝病、酒精性肝硬化、酒精誘發之肝損傷、膽汁鬱滯、特質性肝病、藥物誘發之肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、過敏症及哮喘、B群鏈球菌(GBS)感染、精神障礙(例如抑鬱症及精神分裂症)、Th2型及Th1型介導之疾病、急性及慢性疼痛(不同形式之疼痛)、及諸如肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌及直腸癌之癌症及造血系統惡性疾病(白血病及淋巴瘤)、無β脂蛋白血症、手足發紺、急性及慢性寄生或感染過程、急性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、急性或慢性細菌感染、急性胰腺炎、急性腎衰竭、腺癌、心房異位搏動、AIDS癡呆複合症、酒精誘發之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、同種異體移植排斥反應、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症、肌肉萎縮性側索硬化、貧血、心絞痛、前角細胞退化、抗cd3療法、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈及周邊動脈瘤、主動脈剝離、動脈性高血壓、動脈硬化症、動靜脈瘺、共濟失調、心房纖維性顫動(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、B細胞淋巴瘤、骨移植物排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、束枝傳導阻滯、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、燒傷、心律不整、心臟頓抑症候群、心臟腫瘤、心肌病、心肺繞道發炎反應、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂性或多灶性心房

心動過速、與化學療法有關之病症、慢性髓細胞白血病(CML)、慢性酒精中毒、慢性發炎性病變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸中毒、結腸直腸癌、充血性心臟衰竭、結膜炎、接觸性皮膚炎、肺原性心臟病、冠狀動脈疾病、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、培養物陰性敗血症、囊腫性纖維化、細胞激素療法相關之病症、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever)、皮膚炎、皮膚病病狀、糖尿病(diabete、diabetes mellitus)、糖尿病性動脈硬化病、彌漫性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型充血性心肌病、基底神經節病症、中年唐氏症候群(Down's Syndrome in middle age)、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發之運動障礙、藥物敏感、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、會厭炎、EB病毒感染(epstein-barr virus infection)、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺移植排斥反應、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、功能性周邊動脈病症、真菌性敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、腎小球腎炎、任何器官或組織的移植物排斥反應、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)、革蘭氏陽性敗血症、胞內生物體引起之肉芽腫、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏症(Hallerrorden-Spatz disease)、喬本氏甲狀腺炎(hashimoto's thyroiditis)、枯草熱、心臟移植排斥反應、血色素沈著症、血液透析、溶血性尿毒癥候群

/血栓溶解性血小板減少性紫癜、出血、肝炎(A型)、希氏束心律不整(His bundle arrythmias)、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、過動性運動病症、過敏反應、過敏性肺炎、高血壓、運動不足運動病症、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、特發性艾迪森氏病、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、衰弱(Asthenia)、嬰兒脊髓性肌萎縮症、主動脈發炎、a型流感、電離輻射曝露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、缺血再灌注損傷、缺血性中風、青少年類風濕性關節炎、青少年脊髓性肌萎縮症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎臟移植排斥反應、退伍軍人病(legionella)、利什曼體病(leishmaniasis)、麻風病、皮質脊髓系統病變、脂性水腫、肝移植排斥反應、淋巴水腫、瘧疾、惡性淋巴瘤、惡性組織細胞增多病、惡性黑素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、代謝性/特發性疾病、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合結締組織病、單株γ球蛋白症、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫(Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager and Machado-Joseph))、重症肌無力、禽細胞內分枝桿菌(mycobacterium avium intracellulare)、結核分枝桿菌(mycobacterium tuberculosis)、骨髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌缺血病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、神經退化性疾病、I型神經性肌肉萎縮、嗜中性球減少性發熱、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)、腹主動脈及其分支閉塞、

阻塞性動脈病症、okt3療法、睾丸炎/副睾丸炎、睾丸炎/輸精管復通術、器官腫大、骨質疏鬆症、胰腺移植排斥反應、胰腺癌、副腫瘤症候群/惡性高血鈣症、副甲狀腺移植排斥反應、骨盆發炎疾病、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周邊血管疾病、腹膜炎、惡性貧血、卡氏肺囊蟲肺炎(pneumocystis carinii pneumonia)、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單株γ球蛋白症及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群、MI心切開術後症候群、子癎前症、進行性核上性麻痺、原發性肺高血壓、放射性療法、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)及疾病、雷諾氏病(Raynoud's disease)、雷弗素姆氏病(Refsum's disease)、規則性狹窄QRS心動過速、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制型心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年癡呆(Senile Dementia of Lewy body type)、血清陰性關節病、休克、鐮形細胞性貧血、皮膚同種異體移植排斥反應、皮膚變化症候群、小腸移植排斥反應、實體腫瘤、特異性心律不整、脊椎共濟失調、脊髓小腦退化、鏈球菌肌炎、小腦結構病變、亞急性硬化性全腦炎、昏厥、心血管系統梅毒、全身性過敏、全身性發炎反應症候群、全身發作型青少年類風濕性關節炎、T細胞或FAB ALL、毛細管擴張、血栓閉塞性血管炎、血小板減少症、中毒、移植、創傷/出血、III型過敏反應、IV型過敏、不穩定型心絞痛、尿毒癥、尿敗血病、蕁麻疹、心臟瓣膜病、靜脈曲張、血管

炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關之噬血細胞症候群、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織的異種移植物排斥反應、急性冠狀動脈症候群、急性特發性多發性神經炎、急性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、急性局部缺血、成人史提爾氏病(adult Still's disease)、斑形脫髮、全身性過敏反應、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、動脈硬化、異位性濕疹、異位性皮膚炎、自體免疫性皮膚炎、與鏈球菌感染有關之自體免疫病症、自體免疫性腸病、自體免疫性聽力損失、自體免疫淋巴組織增生症候群(ALPS)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢早衰、瞼炎、支氣管擴張、大皰性類天疱瘡、心血管疾病、災難性抗磷脂症候群、乳糜瀉、頸椎關節病、慢性局部缺血、瘢痕性類天疱瘡、具有多發性硬化症風險之臨床單一症候群(CIS)、結膜炎、兒童期初發型精神病症、慢性阻塞性肺病(COPD)、淚囊炎、皮肌炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病、椎間盤突出症、椎間盤脫垂、藥物誘發之免疫性溶血性貧血、心內膜炎、子宮內膜異位、眼內炎、上鞏膜炎、多形性紅斑、重症多形性紅斑、妊娠類天疱瘡、格-巴氏症候群(Guillain-Barré syndrome)(GBS)、枯草熱、休斯症候群(Hughes syndrome)、特發性帕金森氏病、特發性間質性肺炎、IgE介導之過敏症、免疫性溶血性貧血、包涵體肌炎、感染性眼發炎疾病、發炎

性脫髓鞘疾病、發炎性心臟病、發炎性腎病、IPF/UIP、虹膜炎、角膜炎、乾燥性角膜結膜炎、庫斯毛爾氏病(Kussmaul disease)或庫斯毛爾-米爾氏病(Kussmaul-Meier disease)、蘭德里氏麻痺(Landry's paralysis)、朗格罕氏細胞組織細胞增多病(Langerhan's cell histiocytosis)、網狀青斑、黃斑變性、顯微性多血管炎、白赫鐵列夫症(morbus bechterev)、運動神經元病症、黏膜類天疱瘡、多器官衰竭、重症肌無力、骨髓發育不良症候群、心肌炎、神經根病症、神經病、非A非B型肝炎、視神經炎、骨質溶解、卵巢癌、少關節型JRA(pauciarticular JRA)、周邊動脈閉塞性疾病(PAOD)、周邊血管疾病(PVD)、周邊動脈疾病(PAD)、靜脈炎、結節性多動脈炎(或結節性動脈周圍炎)、多軟骨炎、風濕性多肌痛、白髮症、多關節型JRA、多發性內分泌缺乏症候群、多肌炎、風濕性多肌痛(PMR)、泵後症候群、原發性帕金森氏症、前列腺及直腸癌及造血惡性病(白血病及淋巴瘤)、前列腺炎、純紅血球發育不全、原發性腎上腺機能不全、復發性視神經脊髓炎、再狹窄、風濕性心臟病、sapho(滑膜炎、痤瘡、膿皰病、骨肥厚及骨炎)、硬皮病、繼發性澱粉樣變性病、休克肺、鞏膜炎、坐骨神經痛、繼發性腎上腺機能不全、聚矽氧相關之結締組織疾病、史奈登-威爾金森皮膚病(sneddon-wilkinson dermatosis)、強直性脊椎炎、史蒂芬-瓊森症候群(Stevens-Johnson syndrome，SJS)、全身性發炎反應症候群、顳動脈炎、弓形蟲性視網膜炎、中毒性表

皮壞死溶解、橫貫性脊髓炎、TRAPS(腫瘤壞死因子受體)、1型過敏反應、II型糖尿病、蕁麻疹、尋常性間質性肺炎(UIP)、血管炎、春季結膜炎、病毒性視網膜炎、沃格特-小柳-原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)(VKH症候群)、濕式黃斑變性、創傷癒合、與耶氏桿菌及沙門氏菌相關之關節病。

在一實施例中，可以本文揭示之組合物及方法治療或診斷之疾病包括(但不限於)原發性及轉移性癌症，包括乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、口咽癌、下嚥癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、膽囊癌及膽管癌、小腸癌、尿道癌(包括腎癌、膀胱癌及尿道上皮癌)、雌性生殖道癌(包括子宮頸癌、子宮癌及卵巢癌，以及絨膜癌及妊娠滋養細胞疾病)、雄性生殖道癌(包括前列腺癌、精囊癌、睾丸癌及生殖細胞腫瘤)、內分泌腺癌(包括甲狀腺癌、腎上腺癌及垂體腺癌)及皮膚癌，以及血管瘤、黑素瘤、肉瘤(包括骨骼及軟組織產生之肉瘤以及卡波西氏肉瘤)、腦腫瘤、神經腫瘤、眼腫瘤及腦膜腫瘤(包括星形細胞瘤、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、神經瘤、神經母細胞瘤、神經鞘瘤及腦膜瘤)、由諸如白血病及淋巴瘤(霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤)之造血性惡性病引起的實體腫瘤。

本文揭示之DVD-Ig亦可治療一或多種以下疾病：急性冠狀動脈症候群、急性特發性多發性神經炎、急性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、急性局部缺血、成人史提爾氏

病、斑形脫髮、全身性過敏反應、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、動脈硬化、異位性濕疹、異位性皮膚炎、自體免疫性皮膚炎、與鏈球菌感染有關之自體免疫病症、自體免疫性聽力損失、自體免疫淋巴組織增生症候群(ALPS)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性血小板減少症(AITP)、瞼炎、支氣管擴張、大皰性類天疱瘡、心血管疾病、災難性抗磷脂症候群、乳糜瀉、頸椎關節病、慢性局部缺血、瘢痕性類天疱瘡、具有多發性硬化症風險之臨床單一症候群(CIS)、結膜炎、兒童期初發型精神病症、慢性阻塞性肺病(COPD)、淚囊炎、皮肌炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病、椎間盤突出症、椎間盤脫垂、藥物誘發之免疫性溶血性貧血、心內膜炎、子宮內膜異位、眼內炎、上鞏膜炎、多形性紅斑、重症多形性紅斑、妊娠類天疱瘡、格-巴氏症候群(GBS)、枯草熱、休斯症候群、特發性帕金森氏病、特發性間質性肺炎、IgE介導之過敏症、免疫性溶血性貧血、包涵體肌炎、感染性眼發炎疾病、發炎性脫髓鞘疾病、發炎性心臟病、發炎性腎病、IPF/UIP、虹膜炎、角膜炎、乾燥性角膜結膜炎、庫斯毛爾氏病或庫斯毛爾-米爾氏病、蘭德里氏麻痺、朗格罕氏細胞組織細胞增多病、網狀青斑、黃斑變性、惡性病、顯微性多血管炎、白赫鐵列夫症、運動神經元病症、黏膜類天疱瘡、多器官衰竭、重症肌無力、骨髓發育不良症候群、心肌炎、神經根病症、神經病、非A非B型肝炎、視神經炎、骨質溶解、卵巢癌、少關節型JRA、周邊動脈閉

塞性疾病(PAOD)、周邊血管疾病(PVD)、周邊動脈疾病(PAD)、靜脈炎、結節性多動脈炎(或結節性動脈周圍炎)、多軟骨炎、風濕性多肌痛、白髮症、多關節型JRA、多發性內分泌缺乏症候群、多肌炎、風濕性多肌痛(PMR)、泵後症候群、原發性帕金森氏症、前列腺及直腸癌及造血惡性病(白血病及淋巴瘤)、前列腺炎、純紅血球發育不全、原發性腎上腺機能不全、復發性視神經脊髓炎、再狹窄、風濕性心臟病、SAPHO(滑膜炎、痤瘡、膿皰病、骨肥厚及骨炎)、硬皮病、繼發性澱粉樣變性病、休克肺、鞏膜炎、坐骨神經痛、繼發性腎上腺機能不全、聚矽氧相關之結締組織疾病、史奈登-威爾金森皮膚病、強直性脊椎炎、史蒂芬-瓊森症候群(SJS)、全身性發炎反應症候群、顳動脈炎、弓形蟲性視網膜炎、中毒性表皮壞死溶解、橫貫性脊髓炎、TRAPS(腫瘤壞死因子受體)、1型過敏反應、II型糖尿病、蕁麻疹、尋常性間質性肺炎(UIP)、血管炎、春季結膜炎、病毒性視網膜炎、沃格特-小柳-原田症候群(VKH症候群)、濕式黃斑變性及創傷癒合。

在一實施例中，本文揭示之結合蛋白或其抗原結合部分在單獨使用或與放射療法及/或其他化學治療劑組合使用時可用於治療癌症或用於預防自本文所述之腫瘤轉移。

在另一態樣中，提供治療罹患病症之患者的方法，其包含在投與如上文所述之第二藥劑之前、同時或之後投與本文揭示之任一種結合蛋白的步驟。在一特定實施例中，第

二藥劑為：布地奈德(budenoside)、表皮生長因子、皮質類固醇、環孢靈、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、胺基水楊酸鹽、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲硝噠唑(metronidazole)、脂質加氧酶抑制劑、美沙拉嗪(mesalamine)、奧沙拉嗪(olsalazine)、巴柳氮(balsalazide)、抗氧化劑、血栓素抑制劑、IL-1受體拮抗劑、抗IL-1β mAb、抗IL-6或IL-6受體mAb、生長因子、彈性蛋白酶抑制劑、吡啶基-咪唑化合物、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-18、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或促效劑、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體之抗體、甲胺喋呤、環孢靈、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID、布洛芬(ibuprofen)、皮質類固醇、潑尼龍(prednisolone)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、IRAK、NIK、IKK、p38、MAP激酶抑制劑、IL-1β轉化酶抑制劑、TNFα轉化酶抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體、可溶性p55 TNF受體、可溶性p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、消炎性細胞激素、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13或TGFβ。

在一特定實施例中，本文揭示之醫藥組合物係藉由至少

一種選自以下之模式投與患者：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、結腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊椎內、滑膜內、胸內、子宮內、膀胱內、快速注射、經陰道、經直腸、經頰、舌下、鼻內及經皮。

在一個實施例中，提供至少一種針對至少一種本文揭示之結合蛋白的抗個體基因型抗體。抗個體基因型抗體包括含有以下分子之任何蛋白質或肽，該分子包含免疫球蛋白分子之至少一部分，諸如(但不限於)重鏈或輕鏈之至少一個互補決定區(CDR)或其配位體結合部分，重鏈或輕鏈可變區、重鏈或輕鏈恆定區、構架區或其可併入本文揭示之結合蛋白中的任何部分。

【實施方式】

提供能夠結合兩個或兩個以上抗原之多價及/或多特異性結合蛋白。特定言之，提供雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)及其醫藥組合物，以及用於製備該等DVD-Ig之核酸、重組表現載體及宿主細胞。亦提供使用本文所提供之DVD-Ig活體外或活體內偵測特異性抗原之方法。

除非本文另外定義，否則本文所用之科技術語將具有一般技術者通常所瞭解之含義。術語之含義及範疇應為清晰的，然而，若存在任何隱含歧義，則本文中所提供之定義優先於任何字典或外來定義。此外，除非上下文另外要

求，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「includes」及「included」不具有限制性。同樣，除非另外特別說明，否則諸如「元件」或「組件」之術語涵蓋包含一個單元之元件及組件及包含一個以上次單元之元件及組件。

一般而言，本文所述之關於細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學以及蛋白質及核酸化學及雜交所使用的命名法及其技術為此項技術中所熟知及常用之命名法及技術。除非另外說明，否則一般根據此項技術中熟知之習知方法及如本說明書全文所引用及論述之多種一般性及更為具體之參考文獻所描述執行本文提供之方法及技術。酶反應及純化技術係根據製造商說明書，如此項技術中通常所實現或如本文所述來執行。本文所述之關於分析化學、合成有機化學及醫學及藥物化學所使用之命名法及其實驗室程序與技術為此項技術中所熟知及常用之命名法及程序與技術。使用標準技術來進行化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞，以及患者之治療。

所選術語定義如下：

如本文所用之術語「多肽」係指胺基酸之任何聚合鏈。術語「肽」及「蛋白質」可與術語多肽互換使用且亦係指胺基酸之聚合鏈。術語「多肽」涵蓋原生或人工蛋白質、蛋白質片段及蛋白質序列之多肽類似物。多肽可為單體或

聚合體。除非上下文另外反駁，否則本文中使用「多肽」意欲涵蓋多肽及其片段及變異體(包括變異體之片段)。就抗原多肽而言，多肽片段視情況含有多肽之至少一個相鄰或非線性抗原決定基。該至少一個抗原決定基片段之確切邊界可使用此項技術中之一般技術確定。該片段包含至少約5個鄰接胺基酸，諸如至少約10個鄰接胺基酸、至少約15個鄰接胺基酸，或至少約20個鄰接胺基酸。多肽之變異體係如本文所述。

術語「經分離蛋白質」或「經分離多肽」係指該蛋白質或多肽基於其起源或衍生來源而不與其原生狀態中所伴隨之天然締合組分締合；實質上不含來自同一物種之其他蛋白質；由不同物種之細胞表現；或在自然界中不存在。因此，以化學方式合成或在不同於其天然起源之細胞的細胞系統中合成之多肽將與其天然締合組分「分離」。使用此項技術中熟知之蛋白質純化技術進行分離，亦可使蛋白質實質上不含天然締合組分。

如本文所用之術語「回收」係指例如使用此項技術熟知之蛋白質純化技術藉由分離使化學物質(諸如多肽)實質上不含天然締合組分之過程。

如本文所用之「生物活性」係指分子之任何一或多種固有生物特性(如活體內可見之天然存在之特性，或由重組方式提供或賦予之特性)。生物特性包括(但不限於)結合受體；誘導細胞增殖、抑制細胞生長、誘導其他細胞激素、誘導細胞凋亡、及酶活性。生物活性亦包括Ig分子之活

性。

如本文所用之關於抗體、蛋白質或肽與第二化學物質之相互作用的術語「特異性結合」意謂該相互作用隨化學物質上特定結構(例如抗原決定子或抗原決定基)之存在而定；例如，抗體可以識別且結合於特定蛋白質結構，而不與蛋白質廣泛結合。若抗體對抗原決定基「A」具有特異性，則在含經標記「A」及抗體之反應中，含抗原決定基A(或游離、未經標記之A)之分子之存在將減少與該抗體結合之經標記A的量。

如本文所用之術語「抗體」泛指包含四個多肽鏈(兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈)之任何免疫球蛋白(Ig)分子或其保留Ig分子之必需抗原決定基結合特徵的任何功能片段、突變體、變異體或衍生物。該等突變體、變異體或衍生物抗體形式為此項技術中所已知。下文論述其非限制性實施例。

在全長抗體中，各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為HCVR或VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含3個結構域，CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個區域CL。可將VH及VL區進一步再分為高變區(稱為互補決定區(CDR))，其間散佈有較為保守之區(稱為構架區(FR))。各VH及VL由三個CDR及四個FR構成，該等區域自胺基端至羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。免疫球蛋白分子可為任何類型(例如

IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，其可由完整抗體經木瓜蛋白酶消化產生。Fc區可為原生序列Fc區或變異Fc區。免疫球蛋白之Fc區一般包含兩個恆定區域CH2區域及CH3區域，且視情況包含CH4區域。置換Fc部分中之胺基酸殘基以改變抗體效應功能在此項技術中已知(Winter等人，美國專利第5,648,260號及第5,624,821號)。抗體之Fc部分介導若干重要效應功能，例如細胞激素誘導、ADCC、吞噬作用、補體依賴性細胞毒性(CDC)以及抗體及抗原-抗體複合物之半衰期/清除率。視治療目標而定，在一些情況下，此等效應功能為治療性抗體所需，但在其他情況下可能並非必要或甚至有害。某些人類IgG同型(尤其IgG1及IgG3)分別經由結合於FcγR及補體C1q來介導ADCC及CDC。新生兒Fc受體(FcRn)為確定抗體循環半衰期的關鍵組分。在另一實施例中，置換抗體恆定區(例如抗體之Fc區)中的至少一個胺基酸殘基，使得抗體之效應功能改變。免疫球蛋白之兩個相同重鏈的二聚化係由CH3區域之二聚化介導，且由鉸鏈區內之二硫鍵穩定化(Huber等人, Nature; 264: 415-20；Thies等人, 1999 J Mol Biol; 293: 67-79.)。使鉸鏈區內之半胱胺酸殘基突變以防止形成重鏈-重鏈二硫鍵，將使CH3區域之二聚化不穩定。已鑑別出負責CH3二聚化之殘基(Dall'Acqua 1998 Biochemistry 37: 9266-73.)。因此，有可能產生單價半

Ig。有趣的是，已在自然界中發現IgG及IgA子類之此等單價半Ig分子(Seligman 1978 Ann Immunol 129: 855-70；Biewenga等人, 1983 Clin Exp Immunol 51: 395-400)。已測得FcRn:Ig Fc區之化學計量為2:1(West等人, 2000 Biochemistry 39: 9698-708)，且半Fc足以介導FcRn結合(Kim等人, 1994 Eur J Immunol; 24: 542-548.)。干擾CH3區域二聚化之突變可能不會對其FcRn結合產生較大不利影響，因為對於CH3二聚化重要之殘基位於CH3 b摺疊結構之內界面上，而負責FcRn結合之區位於CH2-CH3區域之外界面上。然而，半Ig分子可能由於尺寸小於常規抗體而在組織穿透方面具有一定優勢。在一個實施例中，置換結合蛋白之恆定區(例如Fc區)中的至少一個胺基酸殘基，以致干擾重鏈之二聚化，從而產生半DVD Ig分子。IgG之消炎活性完全視IgG Fc片段N連接之聚糖的唾液酸化而定。已確定消炎活性之確切聚糖要求，使得可產生適當IgG1 Fc片段，藉此產生效能極大增強之完全重組唾液酸化IgG1 Fc(Anthony, R.M.等人, (2008) Science 320:373-376)。

如本文所用之術語抗體之「抗原結合部分」(或簡稱為「抗體部分」)係指保留與抗原特異性結合之能力的抗體之一或多個片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。該等抗體實施例亦可為雙特異性、雙特異性或多特異性形式；其特異性結合於兩個或兩個以上不同抗原。術語抗體之「抗原結合部分」內所涵蓋之結合片段的實例包括：(i) Fab片段，即包含VL、VH、CL及CH1區

域之單價片段；(ii) $F(ab')_2$片段，即包含兩個在鉸鏈區由二硫橋連接之Fab片段的二價片段；(iii) Fd片段，其包含VH及CH1區域；(iv) Fv片段，其包含抗體之單臂之VL及VH區域；(v) dAb片段(Ward等人, (1989) *Nature* 341:544-546；Winter等人，PCT公開案WO 90/05144 A1)，其包含單一可變結構域；及(vi)分離之互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個區域(VL及VH)係由獨立基因編碼，但可使用重組方法藉由合成連接子將其連接，使得能夠製備為VL區與VH區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv(scFv)；參看例如Bird等人, (1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。該等單鏈抗體亦欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。亦涵蓋單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH區域及VL區域表現於單個多肽鏈上，但使用過短以致相同鏈上之兩個區域之間不能配對的連接子，藉此迫使該等區域與另一鏈之互補區域配對且形成兩個抗原結合位點(參看例如Holliger, P.等人, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人, (1994) *Structure* 2:1121-1123)。該等抗體結合部分為此項技術中所已知(Kontermann及Dubel編, Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 第790頁(ISBN 3-540-41354-5))。此外，單鏈抗體亦包括「線抗體」，其包含與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區的一對串聯Fv區段(VH-CH1-VH-

CH1)(Zapata等人, Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)；及美國專利第5,641,870號)。

術語「多價結合蛋白」在本說明書全文中用於表示包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白。在一實施例中，多價結合蛋白經工程改造成具有三個或三個以上抗原結合位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白」係指能夠結合兩個或兩個以上相關或不相關目標之結合蛋白。本文提供之雙可變區域(DVD)結合蛋白包含兩個或兩個以上抗原結合位點且為四價或多價結合蛋白。在特定實施例中，結合蛋白為單特異性的，亦即能夠結合一個抗原；或多特異性的，亦即能夠結合兩個或兩個以上抗原。包含兩個重鏈多肽及兩個輕鏈多肽之DVD結合蛋白稱為DVD-Ig。DVD-Ig之每一半包含重鏈多肽及輕鏈多肽，及兩個抗原結合位點。各結合位點包含重鏈可變區域及輕鏈可變區域，其中每一抗原結合位點總計有6個CDR參與抗原結合。

如本文所用之術語「雙特異性抗體」係指藉由以下技術產生之全長抗體：四源雜交瘤技術(參看Milstein, C.及A.C. Cuello, Nature, 1983. 305(5934): 第537-40頁)；使兩種不同單株抗體化學結合(參看Staerz, U.D.等人, Nature, 1985. 314(6012): 第628-31頁)；或將突變引入Fc區中之杵臼技術或類似方法(參看Holliger, P., T. Prospero,及G. Winter, Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(14): 第6444-8.18頁)，該等技術產生多種不同免疫球蛋白物質，其中僅

一者為功能性雙特異性抗體。根據分子功能，雙特異性抗體在其兩個結合臂(一對HC/LC)之一個臂上結合一個抗原(或抗原決定基)，且在其第二臂(一對不同的HC/LC)上結合不同抗原(或抗原決定基)。根據此定義，雙特異性抗體具有兩個不同抗原結合臂(在特異性及CDR序列方面)，且對於其結合之各抗原而言為單價的。

如本文所用之術語「雙特異性抗體」係指可在兩個結合臂(一對HC/LC)中之每一臂中結合兩個不同抗原(或抗原決定基)的全長抗體(參看PCT公開案WO 02/02773)。因此，雙特異性結合蛋白具有兩個具有相同特異性及相同CDR序列之相同抗原結合臂，且對於其結合之各抗原而言為二價的。

結合蛋白之「功能性抗原結合位點」為能夠結合目標抗原之結合位點。抗原結合位點之抗原結合親和力不一定與產生抗原結合位點之親本抗體一樣強，但結合抗原之能力必須可使用多種已知用於評估抗體與抗原結合之方法中之任一者來量測。此外，本文之多價抗體之各抗原結合位點的抗原結合親和力在數量上不必相同。

術語「細胞激素」為由一個細胞群體釋放且以細胞間介體形式作用於另一細胞群體的蛋白質之通用術語。該等細胞激素之實例為淋巴介質、單核球激素及傳統多肽激素。細胞激素包括生長激素，諸如人類生長激素、N-甲硫胺醯基人類生長激素及牛生長激素；副甲狀腺激素；甲狀腺素；胰島素；前胰島素；鬆弛素；前鬆弛素；醣蛋白激

素，諸如促卵泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及促黃體激素(LH)；肝生長因子；纖維母細胞生長因子；促乳素；胎盤生乳素；腫瘤壞死因子-α及腫瘤壞死因子-β；苗勒氏抑制物質(mullerian-inhibiting substance)；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子，諸如NGF-α；血小板生長因子；胎盤生長因子；轉化生長因子(TGF)，諸如TGF-α及TGF-β；胰島素樣生長因子-1及胰島素樣生長因子-11；紅血球生成素(EPO)；骨生成誘導因子；干擾素，諸如干擾素-α、干擾素-β及干擾素-γ；群落刺激因子(CSF)，諸如巨噬細胞-CSF(M-CSF)；粒細胞巨噬細胞-CSF(GM-CSF)；及粒細胞-CSF(G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23、IL-33；腫瘤壞死因子，諸如TNF-α或TNF-β；及其他多肽因子，包括LIF及kit配位體(KL)。如本文所用之術語細胞激素包括來自天然來源或重組細胞培養物之蛋白質，及原生序列細胞激素之生物活性相等物。

術語「連接子」用於表示包含兩個或兩個以上經肽鍵連接之胺基酸殘基且用於連接一或多個抗原結合部分之多肽。該等連接子多肽為此項技術中所熟知(參看例如Holliger, P.等人, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人, (1994) *Structure* 2:1121-1123)。例示性連接子包括(但不限於)AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ

ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG (SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG (SEQ ID NO: 4)；SAKTTP (SEQ ID NO: 5)；RADAAP (SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS (SEQ ID NO: 7)；RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 10)；ADAAP (SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO: 12)；TVAAP (SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；QPKAAP (SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 16)；AKTTPP (SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 18)；AKTTAP (SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 20)；ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO: 24)；GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO: 25)；及GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO: 26)。

免疫球蛋白恆定區域係指重鏈或輕鏈恆定區域。人類IgG重鏈及輕鏈恆定區域胺基酸序列為此項技術中所已知。

如本文所用之術語「單株抗體」或「mAb」係指自一群實質上同質之抗體獲得的抗體，亦即構成該群體之個別抗體除可以較少量存在之可能天然存在之突變外皆相同。單株抗體針對單一抗原具有高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑

對比，各mAb針對抗原上之單一決定子。修飾語「單株」不應理解為需要藉由任何特定方法製備抗體。

如本文所用之術語「人類抗體」意欲包括具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本文提供之人類抗體可例如在CDR且尤其CDR3中包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，如本文所用之術語「人類抗體」並不欲包括來源於另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已移植至人類構架序列上之抗體。

如本文所用之術語「重組人類抗體」意欲包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體(在下文第II C部分中進一步描述)、自重組組合人類抗體文庫分離之抗體(Hoogenboom H.R. (1997) TIB Tech. 15:62-70；Azzazy H.及Highsmith W.E. (2002) Clin. Biochem. 35:425-445；Gavilondo J.V.及Larrick J.W. (2002) BioTechniques 29:128-145；Hoogenboom H.及Chames P. (2000) Immunology Today 21:371-378)、自人類免疫球蛋白基因之轉殖基因動物(例如小鼠)分離之抗體(參看Taylor, L. D.等人, (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295；Kellermann S-A.及Green L.L. (2002) Current Opinion in Biotechnology 13: 593-597；Little M.等人(2000) Immunology Today 21:364-370)、或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他

DNA序列的任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，使該等重組人類抗體進行活體外突變誘發(或當使用人類Ig序列之轉殖基因動物時，使其進行活體內體細胞突變誘發)且因此，重組抗體之VH區及VL區胺基酸序列為雖然來源於人類生殖系VH及VL序列且與人類生殖系VH及VL序列相關，但可能並非活體內天然存在於人類抗體生殖系譜系內的序列。

「親和力成熟」抗體為在一或多個CDR中具有一或多處變化之抗體，該(等)變化使得抗體對抗原之親和力相較於不具有彼(等)變化之親本抗體得以改良。例示性親和力成熟抗體對目標抗原將具有奈莫耳或甚至皮莫耳(picomolar)級親和力。親和力成熟抗體係藉由此項技術中已知的程序製備。Marks等人, BidlTechnology 10:779-783 (1992)描述藉由VH及VL區域改組進行親和力成熟。以下文獻描述了CDR及/或構架殘基之隨機突變誘發：Barbas等人, Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813 (1994)；Schier等人, Gene 169:147- 155 (1995)；Yelton等人, J. Immunol. 155:1994-2004 (1995)；Jackson等人, J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995)；Hawkins等人, J. Mol. BioL 226:889-896 (1992)；且在選擇性突變誘發位置、接觸或超突變位置處以活性增強型胺基酸殘基進行選擇性突變如美國專利US 6914128B1中描述。

術語「嵌合抗體」係指包含來自一物種之重鏈及輕鏈可

變區序列及來自另一物種之恆定區序列的抗體，諸如具有鼠類重鏈及輕鏈可變區連接至人類恆定區之抗體。

術語「CDR移植抗體」係指包含來自一物種之重鏈及輕鏈可變區序列但其中VH及/或VL之一或多個CDR區之序列經另一物種之CDR序列置換的抗體，諸如具有一或多個鼠類CDR(例如CDR3)已經人類CDR序列置換之鼠類重鏈及輕鏈可變區之抗體。

術語「人類化抗體」係指包含來自非人類物種(例如小鼠)之重鏈及輕鏈可變區序列，但其中VH及/或VL序列的至少一部分已經改變而更「類人類」，亦即更類似於人類生殖系可變序列的抗體。一種類型之人類化抗體為CDR移植抗體，其中將人類CDR序列引入非人類VH及VL序列中以置換相應非人類CDR序列。「人類化抗體」亦為免疫特異性結合於相關抗原且包含實質上具有人類抗體胺基酸序列之構架(FR)區及實質上具有非人類抗體胺基酸序列之互補決定區(CDR)的抗體或其變異體、衍生物、類似物或片段。如本文所用之術語「實質上」在CDR上下文中係指具有與非人類抗體CDR之胺基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致之胺基酸序列的CDR。人類化抗體包含至少一個且通常兩個可變區域(Fab、Fab'、$F(ab')_2$、FabC、Fv)之實質上全部，其中全部或實質上全部CDR區對應於非人類免疫球蛋白(亦即供體抗體)之CDR區且全部或實質上全部構架區為人類免疫球蛋白共同序列之構架區。在一實施例中，人類化抗體亦包

含免疫球蛋白恆定區(Fc)(通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體含有輕鏈以及至少重鏈之可變區域。抗體亦可包括重鏈之CH1、鉸鏈區、CH2、CH3及CH4區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化輕鏈。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化重鏈。在特定實施例中，人類化抗體僅含有輕鏈及/或人類化重鏈之人類化可變區域。

術語「Kabat編號」、「Kabat定義」及「Kabat標記」在本文中可互換使用。此項技術中公認之此等術語係指相較於抗體或其抗原結合部分之重鏈及輕鏈可變區中之其他胺基酸殘基可變(亦即高變)之胺基酸殘基的編號系統(Kabat等人, (1971) *Ann. NY Acad, Sci.* 190:382-391及Kabat, E.A.等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版*, 美國衛生及公共服務部(U.S. Department of Health and Human Services), NIH公開案第91-3242號)。對於重鏈可變區而言，高變區範圍為CDR1之胺基酸位置31至35，CDR2之胺基酸位置50至65，及CDR3之胺基酸位置95至102。對於輕鏈可變區而言，高變區範圍為CDR1之胺基酸位置24至34，CDR2之胺基酸位置50至56，及CDR3之胺基酸位置89至97。

如本文所用之術語「CDR」係指抗體可變序列內之互補決定區。重鏈及輕鏈之可變區中各存在三個CDR，各可變區之該三個CDR指定為CDR1、CDR2及CDR3。如本文所用之術語「CDR組」係指存在於單一可變區中能夠結合抗

原之三個CDR之群。此等CDR之確切邊界已根據不同系統不同地加以界定。Kabat所述之系統(Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest (美國國家衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda, Md. (1987)及(1991))不僅提供適用於抗體之任何可變區的明確殘基編號系統，且亦提供界定三個CDR之確切殘基邊界。此等CDR可稱為Kabat CDR。Chothia及其同事(Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)以及Chothia等人, Nature 342:877-883 (1989))發現Kabat CDR內之某些子部分即使在胺基酸序列層面具有極大多樣性，亦使用幾乎相同的肽主鏈構形。此等子部分指定為L1、L2及L3或H1、H2及H3，其中「L」及「H」分別表示輕鏈區及重鏈區。此等區可稱為Chothia CDR，其具有與Kabat CDR重疊之邊界。界定與Kabat CDR重疊之CDR之其他邊界已由Padlan (FASEB J. 9: 133-139 (1995))以及MacCallum (J Mol Biol 262(5):732-45 (1996))描述。其他CDR邊界界定可能不嚴格遵循本文中之一系統，但仍會與Kabat CDR重疊，不過根據特定殘基或殘基群或甚至整個CDR不顯著影響抗原結合之預測或實驗研究結果，其可能會縮短或延長。本文中所用之方法可利用根據此等系統中之任一者所界定之CDR，但特定實施例使用Kabat或Chothia界定之CDR。

如本文所用之術語「構架」或「構架序列」係指可變區減去CDR之剩餘序列。因為CDR序列之確切界定可由不同系統確定，所以構架序列之含義遵循相應的不同解釋。六

個CDR(輕鏈之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，以及重鏈之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)亦將輕鏈及重鏈上之構架區在各鏈上分成四個子區(FR1、FR2、FR3及FR4)，其中CDR1位於FR1與FR2之間，CDR2位於FR2與FR3之間，且CDR3位於FR3與FR4之間。在不將特定子區指定為FR1、FR2、FR3或FR4之情形下，構架區當以其他名稱提及時代表天然存在之單一免疫球蛋白鏈之可變區中之組合FR。如本文所用之一FR代表四個子區中之一者，且FR代表構成構架區之四個子區中之兩個或兩個以上子區。

如本文所用之術語「生殖系抗體基因」或「基因片段」係指由未經歷產生遺傳重排及突變以表現特定免疫球蛋白之成熟過程之非淋巴細胞編碼的免疫球蛋白序列。(參看例如Shapiro等人，Crit. Rev. Immunol. 22(3): 183-200 (2002)；Marchalonis等人，Adv Exp Med Biol. 484:13-30 (2001))。本文提供之多個實施例所提供之一個優點基於如下認知：生殖系抗體基因比成熟抗體基因更可能保留物種中個體之必需胺基酸序列結構特徵，因此當用於治療彼物種時，不太可能認為其來自外來來源。

如本文所用，術語「中和」係指當結合蛋白特異性結合抗原時抵消抗原之生物活性。在一實施例中，中和結合蛋白結合細胞激素且使其生物活性降低至少約20%、40%、60%、80%、85%或85%以上。

術語「活性」包括諸如結合蛋白對兩個或兩個以上抗原之結合特異性及親和力的活性。

術語「抗原決定基」包括能夠特異性結合於免疫球蛋白或T細胞受體之任何多肽決定子。在某些實施例中，抗原決定基決定子包括分子之化學活性表面基團(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且在某些實施例中，其可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。抗原決定基為抗體所結合之抗原區。在某些實施例中，當抗體在蛋白質及/或大分子之複雜混合物中識別其目標抗原時，則稱抗體特異性結合抗原。若抗體交叉競爭(一抗體阻止另一抗體結合或調節另一抗體之效應)，則稱抗體「結合於同一抗原決定基」。此外，抗原決定基之結構定義(重疊、類似、相同)提供很多資訊，但因為功能定義涵蓋結構(結合)及功能(調節、競爭)參數，所以其通常更有相關性。

本文所用之術語「表面電漿子共振」係指允許藉由(例如)使用BIAcore®系統(BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ)偵測生物感測器基質內蛋白質濃度之改變來分析即時生物特異性相互作用之光學現象。更多描述參看Jönsson, U.等人, (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26；Jönsson, U.等人, (1991) *Biotechniques* 11:620-627；Johnsson, B.等人, (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131；及Johnnson, B.等人, (1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277。

如本文所用之術語「K_{on}」意欲指如此項技術已知，結合蛋白(例如抗體)與抗原締合形成例如抗體/抗原複合物之締

合速率常數。「K_{on}」亦稱為術語「締合速率常數」或「k_a」，其在本文中可互換使用。此值指示抗體與其目標抗原之結合速率或抗體與抗原之間的複合物形成速率，亦藉由以下方程式展示：

抗體(「Ab」)+抗原(「Ag」)→Ab-Ag。

如本文中所用，術語「K_{off}」意欲指如此項技術中已知之結合蛋白(例如抗體)自例如抗體/抗原複合物解離之「解離速率常數」。此值指示抗體自其目標抗原解離或Ab-Ag複合物隨時間推移分離成游離抗體及抗原之解離速率，如由以下方程式展示：

Ab+Ag←Ab-Ag。

如本文所用之術語「K_D」欲指「平衡解離常數」，且係指在滴定量測中在平衡時獲得之值或藉由用解離速率常數(koff)除以締合速率常數(kon)獲得之值。締合速率常數、解離速率常數及平衡解離常數係用於表示抗體與抗原之結合親和力。測定締合及解離速率常數之方法為此項技術中所熟知。使用基於螢光之技術可提供檢查平衡狀態生理緩衝液中之樣品之高靈敏度及能力。可使用其他實驗方法及儀器，諸如BIAcore®(生物分子相互作用分析)分析法(例如可自BIAcore International AB, GE Healthcare company, Uppsala, Sweden購得之儀器)。另外，亦可使用可自Sapidyne Instruments(Boise, Idaho)購得之KinExA®(動力學排除分析法)分析。

「標記」及「可偵測標記」意謂連接於特定結合搭配物

(諸如抗體或分析物)以便例如使特異性結合對之成員(諸如抗體及分析物)之間的反應變得可偵測的部分，且如此經標記之特定結合搭配物(例如抗體及分析物)稱為「經可偵測標記」。因此，如本文所用之術語「經標記結合蛋白」係指已併有標記以提供對結合蛋白之鑑別的蛋白質。在一實施例中，標記為能產生可用目測或儀器方式偵測出之信號之可偵測標記，例如併入經放射性標記之胺基酸或連接於可由經標記抗生物素蛋白(例如含有可以光學或比色法偵測之螢光標記或酶活性之抗生物蛋白鏈菌素)偵測之具有生物素基部分之多肽。用於多肽之標記的實例包括(但不限於)以下：放射性同位素或放射性核種(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；色素原；螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鑭系金屬磷光體)；酶標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記；生物素基；由第二報導體識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二次抗體之結合位點、金屬結合區域、抗原決定基標籤)；及諸如釓螯合物之磁化劑。通常用於免疫分析法之標記的代表性實例包括發光部分(例如吖啶鎓(acridinium)化合物)及發螢光之部分(例如螢光素)。於本文中描述其他標記。就此而言，部分本身可能未經可偵測標記但在與另一部分反應後可變得可偵測。使用「經可偵測標記」意欲涵蓋後一類型之可偵測標記。

術語「結合物」係指化學連接於諸如治療劑或細胞毒性

劑之第二化學部分的結合蛋白(諸如抗體)。本文所用之術語「藥劑」表示化合物、化合物之混合物、生物大分子或由生物材料製備之提取物。在一實施例中，治療劑或細胞毒性劑包括(但不限於)百日咳毒素(pertussis toxin)、紫杉醇(taxol)、細胞鬆弛素B(cytochalasin B)、短桿菌肽D(gramicidin D)、溴化乙錠、吐根素(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D(actinomycin D)、1-去氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)以及其類似物或同系物。當在免疫分析法之情形中使用時，結合物抗體可為用作偵測抗體之經可偵測標記抗體。

如本文所用之術語「晶體」及「結晶」係指以晶體形式存在之結合蛋白(例如抗體)或其抗原結合部分。晶體為物質的一種固態形式，其不同於諸如非晶形固態或液晶態之其他形式。晶體係由原子、離子、分子(例如蛋白質，諸如抗體)或分子組裝體(例如抗原/抗體複合物)之規則的重複三維陣列構成。此等三維陣列係根據此領域中充分瞭解之特定數學關係排列。晶體中重複之基本單元或建構塊稱為不對稱單元。以符合既定之定義明確的晶體學對稱性之

排列重複不對稱單元提供晶體之「單位晶胞」。在所有三個維度中藉由規則平移重複單位晶胞提供晶體。參看Giege, R.及Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a practical Approach, 第2版, 第20 1-16頁, Oxford University Press, New York, New York, (1999)。

術語「聚核苷酸」意謂兩個或兩個以上核苷酸(核糖核苷酸或去氧核苷酸或任一類核苷酸的經修飾形式)之聚合形式。該術語包括DNA之單股及雙股形式。

術語「經分離聚核苷酸」將意謂一種聚核苷酸(例如基因組、cDNA或合成來源者，或其某種組合)，鑒於其來源，該「經分離聚核苷酸」不與在自然界中可發現「經分離聚核苷酸」之整個聚核苷酸或其一部分締合；操作性連接至在自然界中不與其連接之聚核苷酸；或在自然界中不作為較大序列之一部分存在。

術語「載體」意欲指一種能夠轉運已連接之另一核酸的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指內部可接合其他DNA區段之環狀雙股DNA環。另一類型之載體為病毒載體，其中可將其他DNA區段接合至病毒基因組中。某些載體能夠在引入該等載體之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中之後整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠指導與其可操作性連接之

基因的表現。該等載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱為「表現載體」)。一般而言，適用於重組DNA技術中之表現載體通常呈質體形式。因為質體為載體之最常用形式，所以在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用。然而，實施例包括表現載體之該等其他形式，諸如起等效作用之病毒載體(例如複製缺陷型反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

術語「操作性連接」係指所述組分之併接關係使其得以按其預定方式發揮功能。使控制序列「操作性連接」至編碼序列係以可在與控制序列相容之條件下達成表現編碼序列的方式接合。「操作性連接」之序列包括與相關基因相鄰之表現控制序列，及反式作用或遠距控制相關基因的表現控制序列。如本文所用之術語「表現控制序列」係指使所接合之編碼序列進行表現及加工時所必需之聚核苷酸序列。表現控制序列包括適當轉錄起始、終止、啟動子及強化子序列；有效RNA加工信號，諸如剪接及聚腺苷酸化信號；使細胞質mRNA穩定之序列；提高轉譯效率之序列(亦即Kozak共同序列)；增強蛋白質穩定性之序列；及必要時增加蛋白質分泌之序列。該等控制序列之性質視宿主生物體而不同；在原核生物中，該等控制序列一般包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列；在真核生物中，該等控制序列一般包括啟動子及轉錄終止序列。術語「控制序列」意欲包括表現及加工時有必要存在的組分，且亦可包括適宜存在之其他組分，例如前導序列及融合搭配物序

列。

「轉型」係指使外源DNA進入宿主細胞中之任何過程。可使用此項技術中熟知的多種方法在天然或人工條件下進行轉型。轉型可憑藉任何已知方法，將外來核酸序列插入至原核生物或真核生物宿主細胞中進行。該方法係基於所轉型之宿主細胞選擇，且可包括(但不限於)病毒感染、電穿孔、脂質體轉染及粒子轟擊。該等「轉型」細胞包括其中所插入之DNA能夠呈自主複製質體或宿主染色體之一部分的形式複製的穩定轉型細胞。其亦包括在有限時段內短暫表現所插入之DNA或RNA的細胞。

術語「重組宿主細胞」(或簡稱為「宿主細胞」)意欲指已引入外源DNA之細胞。在一實施例中，宿主細胞包含兩個或兩個以上(例如多個)編碼抗體之核酸，諸如在例如美國專利第7,262,028號中所述之宿主細胞。該等術語不僅欲指特定個體細胞，而且亦指該細胞之子代。因為某些修飾可能因突變或環境影響而在繼代中發生，所以該子代實際上可能不與親本細胞相同，但其仍包括在如本文所用之術語「宿主細胞」之範疇內。在一實施例中，宿主細胞包括選自生物界中之任一者的原核細胞及真核細胞。在另一實施例中，真核細胞包括原生生物、真菌、植物及動物細胞。在另一實施例中，宿主細胞包括(但不限於)原核細胞株大腸桿菌；哺乳動物細胞株CHO、HEK 293、COS、NS0、SP2及PER.C6；昆蟲細胞株Sf9；及真菌細胞釀酒酵母。

重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉型可使用標準技術進行(例如電穿孔、脂質體轉染)。酶反應及純化技術可根據製造商說明書或如此項技術中通常所實現或如本文所述執行。上述技術及程序一般可根據此項技術中熟知之習知方法及如本說明書全文所引用及論述之各種綜合性參考文獻及更具體之參考文獻中所述執行。參看例如Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))。

如此項技術中已知之「轉殖基因生物體」係指具有含有轉殖基因之細胞的生物體，其中引入生物體(或生物體之祖先)中之轉殖基因表現並不在該生物體中天然表現之多肽。「轉殖基因」為穩定且操作性整合至發育成轉殖基因生物體之細胞之基因組中，從而引導所編碼基因產物於轉殖基因生物體之一或多種細胞類型或組織中表現的DNA構築體。

術語「調控」與「調節」可互換使用，且如本文中所使用，其係指改變或變化相關分子之活性(例如細胞激素之生物活性)。調節可為增加或降低相關分子之某一活性或功能之量值。分子之例示性活性及功能包括(但不限於)結合特徵、酶活性、細胞受體活化及信號轉導。

相應地，術語「調節劑」為能夠使相關分子之活性或功能(例如細胞激素之生物活性)改變或變化的化合物。舉例而言，調節劑可引起分子的某一活性或功能之量值相較於

在無該調節劑存在下所觀察到之活性或功能之量值增加或減小。在某些實施例中，調節劑為降低分子之至少一種活性或功能之量值的抑制劑。例示性抑制劑包括(但不限於)蛋白質、肽、抗體、肽體(peptibody)、碳水化合物或小有機分子。肽體描述於例如WO 01/83525中。

術語「促效劑」係指當與相關分子接觸時引起分子的某一活性或功能之量值相較於在無促效劑存在下所觀察到之活性或功能之量值增加的調節劑。相關特定促效劑可包括(但不限於)多肽、核酸、碳水化合物或結合於抗原之任何其他分子。

術語「拮抗劑」或「抑制劑」係指當與相關分子接觸時引起分子的某一活性或功能之量值相較於在無拮抗劑存在下所觀察到之活性或功能之量值降低的調節劑。相關特定拮抗劑包括阻斷或調節抗原之生物或免疫活性之拮抗劑。抗原之拮抗劑及抑制劑可包括(但不限於)蛋白質、核酸、碳水化合物或結合於抗原之任何其他分子。

如本文所用之術語「有效量」係指足以降低或改善病症或其一或多種症狀之嚴重程度及/或持續時間；預防病症進展；引起病症消退；預防與病症相關之一或多種症狀復發、發展、發作或進展；偵測病症，或增強或改良另一療法(例如預防劑或治療劑)之預防或治療作用的療法之量。

「患者」與「個體」在本文中可互換使用，指動物，諸如哺乳動物，包括靈長類動物(例如人類、猴及黑猩猩)、非靈長類動物(例如母牛、豬、駱駝、美洲駝、馬、山

羊、兔、綿羊、倉鼠、天竺鼠、貓、犬、大鼠、小鼠、鯨)、禽類(例如鴨或鵝)及鯊魚。較佳地，患者或個體為人類，諸如正在針對疾病、病症或病狀進行治療或評估之人類、具有罹患疾病、病症或病狀風險之人類、罹患疾病、病症或病狀之人類，及/或正在針對疾病、病症或病狀進行治療之人類。

如本文所用之術語「樣品」係以其最廣泛意義使用。如本文所用之「生物樣品」包括(但不限於)來自活物(living thing)或先前為活物之任何量的物質。該等活物包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、猴、犬、兔及其他動物。該等物質包括(但不限於)血液(例如全血)、血漿、血清、尿、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核細胞、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

「組分」及「至少一種組分」一般係指可包括於套組中以根據本文所述之方法及此項技術中已知之其他方法分析測試樣品(諸如患者尿、血清或血漿樣品)之捕捉抗體、偵測或結合抗體、對照組、校準物、一系列校準物、靈敏度組(sensitivity panel)、容器、緩衝液、稀釋劑、鹽、酶、酶之輔因子、偵測試劑、預處理試劑/溶液、受質(例如呈溶液形式)、停止溶液及其類似物。因此，在本發明之上下文中，「至少一種組分」及「組分」可包括如上之多肽或其他分析物，諸如包含分析物(諸如多肽)之組合物，其視情況諸如藉由結合於抗分析物(例如抗多肽)抗體而固定於固體支撐物上。一些組分可呈溶液形式或經凍乾以在復

原後用於分析中。

「對照組」係指已知非分析物(「陰性對照組」)或含有分析物(「陽性對照組」)之組合物。陽性對照組可包含已知濃度之分析物。「對照組」、「陽性對照組」及「校準物」在本文中可互換使用，指包含已知濃度之分析物的組合物。「陽性對照組」可用於確定分析法效能特徵且為試劑(例如分析物)之完整性的適用指示劑。

「預定截止」及「預定程度」一般係指用以藉由將分析結果相對於預定截止/程度進行比較來評估診斷/預後/治療功效結果的分析截止值，其中預定截止/程度已與各種臨床參數(例如疾病之嚴重程度、進展/無進展/改良等)相聯繫或相關聯。儘管本發明可提供例示性預定程度，但眾所周知截止值可視免疫分析法之性質(例如所使用之抗體等)而變化。此外，針對其他免疫分析法來調適本發明以基於本發明獲得用於彼等其他免疫分析法之免疫分析法特定截止值完全在熟習此項技術者之普通技能內。儘管預定截止/程度之確切值可隨分析法而變化，但如本文所述之相關性(若存在)應普遍適用。

如本文所述之診斷分析法中所用之「預處理試劑」(例如溶解、沈澱及/或增溶試劑)為使存在於測試樣品中之任何細胞溶解及/或使存在於測試樣品中之任何分析物增溶的試劑。如本文中進一步描述，並非所有樣品均必需預處理。尤其，使分析物(例如相關多肽)增溶可能使分析物自存在於樣品中之任何內源結合蛋白釋放。預處理試劑可為

均質的(無需分離步驟)或非均質的(需要分離步驟)。藉由使用非均質預處理試劑，自測試樣品移除任何沈澱之分析物結合蛋白，隨後進行分析法之下一步驟。

「品質控制試劑」在本文所述之免疫分析法及套組的情形下包括(但不限於)校準物、對照組及靈敏度組。通常使用「校準物」或「標準物」(例如一或多個，諸如複數個)來建立內插分析物(諸如抗體或分析物)濃度之校正(標準)曲線。或者，可使用接近預定陽性/陰性截止之單一校準物。可聯合使用多個校準物(亦即一種以上校準物或不同量之校準物)，以便構成「靈敏度組」。

「風險」係指目前或在將來某個時點發生特定事件之可能性或機率。「風險分層」係指使得醫師可將患者分成具有發展特定疾病、病症或病狀之低、中、高或最高風險的一系列已知臨床風險因子。

「特異性」在特異性結合對之成員(例如抗原(或其片段)與抗體(或其抗原反應性片段))之間的相互作用之情形下係指相互作用之選擇反應性。片語「特異性結合於」及其類似片語係指抗體(或其抗原反應性片段)特異性結合於分析物(或其片段)且不特異性結合於其他實體之能力。

「特異性結合搭配物」為特異性結合對之成員。特異性結合對包含兩個不同分子，其經由化學或物理方式彼此特異性結合。因此，除常見免疫分析法之抗原與抗體特異性結合對以外，其他特異性結合對可包括生物素與抗生物素蛋白(或抗生物蛋白鏈菌素)；碳水化合物與凝集素；互補

核苷酸序列；效應分子與受體分子；輔因子與酶；酶抑制劑與酶；及其類似物。此外，特異性結合對可包括為初始特異性結合成員之類似物的成員，例如分析物類似物。免疫反應性特異性結合成員包括經分離或以重組方式產生之抗原、抗原片段及抗體(包括單株及多株抗體)，以及其複合物、片段及變異體(包括變異體片段)。

如本文所用之「變異體」意謂因胺基酸之添加(例如插入)、缺失或保守性取代而在胺基酸序列方面不同於既定多肽(例如IL-18、BNP、NGAL或HIV多肽，或抗多肽抗體)，但保留既定多肽之生物活性(例如變異體IL-18可與抗IL-18抗體競爭結合IL-18)的多肽。此項技術中認為胺基酸之保守性取代(亦即胺基酸經具有類似特性(例如親水性及帶電區程度及分佈)之不同胺基酸置換)通常涉及微小變化。如此項技術中所瞭解，可部分地藉由考慮胺基酸之親水指數來鑑別此等微小變化(參看例如Kyte等人, J. Mol. Biol. 157: 105-132 (1982))。胺基酸之親水指數係基於對其疏水性及電荷之考慮。在此項技術中已知具有類似親水指數之胺基酸可經取代且仍保留蛋白質功能。在一個態樣中，親水指數為±2之胺基酸經取代。胺基酸之親水性亦可用於揭示將會產生保留生物功能之蛋白質的取代。對胺基酸親水性之考慮在肽之情形下允許計算彼肽之最大局部平均親水性，其為一種已經報導與抗原性及免疫原性密切相關之適用量度(參看例如美國專利第4,554,101號)。如此項技術中所瞭解，具有類似親水性值之胺基酸之取代作用可

產生保留生物活性(例如免疫原性)之肽。在一個態樣中，用彼此親水性值在±2範圍內之胺基酸進行取代。胺基酸之疏水性指數及親水性值皆受彼胺基酸之特定側鏈的影響。與彼觀測結果一致，與生物功能相容之胺基酸取代作用據瞭解係視胺基酸，且尤其彼等胺基酸之側鏈之相對類似性(如由疏水性、親水性、電荷、尺寸及其他特性所揭示)而定。「變異體」亦可用於描述已經差異性處理(諸如藉由蛋白質水解、磷酸化或其他轉譯後修飾)，但仍保留生物活性或抗原反應性(例如結合IL-18之能力)的多肽或其片段。除非上下文另有相反說明，否則本文中使用「變異體」意欲涵蓋變異體之片段。

I. 產生結合蛋白

提供能夠結合一或多個目標之雙可變區域結合蛋白及其製備方法。在一實施例中，結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一可變區域，VD2為第二可變區域，C為恆定區域，X1表示胺基酸或多肽，X2表示Fc區，且n為0或1。結合蛋白可使用多種技術產生。提供產生結合蛋白之表現載體、宿主細胞及方法。

A. 產生親本單株抗體

本文提供之結合蛋白之可變區域可自親本抗體(包括能夠結合相關抗原之多株及mAb)獲得。此等抗體可天然存在或可藉由重組技術產生。

MAb可使用此項技術中已知之多種技術製備，包括使用

融合瘤、重組及噬菌體呈現技術或其組合。舉例而言，可使用融合瘤技術產生mAb，包括此項技術中已知且例如在以下文獻中教示之彼等融合瘤技術：Harlow等人，Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版. 1988); Hammerling等人, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)。如本文所用，術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。術語「單株抗體」係指來源於單一純系，包括任何真核、原核或噬菌體純系之抗體，而非產生其之方法。如下文實例1論述，選擇融合瘤，選殖且針對所需特徵(包括旺盛融合瘤生長、高抗體產量及所需抗體特徵)進一步篩選。融合瘤可在同基因型動物、缺乏免疫系統之動物(例如裸小鼠)中活體內培養及擴增或在細胞培養物中活體外培養及擴增。選擇、選殖及擴增融合瘤之方法為一般技術者所熟知。在一特定實施例中，融合瘤為小鼠融合瘤。在另一實施例中，融合瘤產生於非人類、非小鼠物種中，諸如大鼠、綿羊、豬、山羊、牛或馬。在另一實施例中，融合瘤為人類融合瘤，其中將人類非分泌性骨髓瘤與表現能夠結合特異性抗原之抗體的人類細胞融合。

如美國專利第5,627,052號、PCT公開案WO 92/02551及Babcock, J.S.等人, (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7843-7848中所述，亦使用此項技術中稱為選擇淋巴細胞抗體法(SLAM)之程序由單一經分離淋巴細胞產生重組mAb。在此方法中，鑑別分泌相關抗體之單個細胞(例如來源於經

免疫接種動物之淋巴細胞)，且藉由反轉錄酶PCR自細胞救援重鏈及輕鏈可變區cDNA，且隨後可在適當免疫球蛋白恆定區(例如人類恆定區)之情形下，於諸如COS或CHO細胞之哺乳動物宿主細胞中表現此等可變區。隨後可例如藉由淘選經源自活體內選擇之淋巴細胞之經擴增免疫球蛋白序列轉染的宿主細胞以分離出表現針對相關抗原之抗體的細胞，對經轉染細胞於活體外進行進一步分析及選擇。經擴增免疫球蛋白序列可在活體外諸如藉由活體外親和力成熟法(諸如PCT公開案WO 97/29131號及PCT公開案WO 00/56772中所述之方法)進一步操作。

單株抗體亦藉由以相關抗原對包含一些或全部人類免疫球蛋白基因座的非人類動物免疫接種而產生。在一實施例中，非人類動物為XENOMOUSE轉殖基因小鼠，其為包含人類免疫球蛋白基因座之大片段且缺乏小鼠抗體產生之經工程改造之小鼠品系。參看例如Green等人，*Nature Genetics* 7:13-21 (1994)及美國專利第5,916,771號、第5,939,598號、第5,985,615號、第5,998,209號、第6,075,181號、第6,091,001號、第6,114,598號及第6,130,364號。亦參看1991年7月25日公開之WO 91/10741、1994年2月3日公開之WO 94/02602、1996年10月31日公開之WO 96/34096及WO 96/33735、1998年4月23日公開之WO 98/16654、1998年6月11日公開之WO 98/24893、1998年11月12日公開之WO 98/50433、1999年9月10日公開之WO 99/45031、1999年10月21日公開之WO 99/53049、2000年2月24日公開

之WO 00 09560及2000年6月29日公開之WO 00/037504。XENOMOUSE轉殖基因小鼠產生完全人類抗體之成年樣人類譜系且產生抗原特異性人類單株抗體。XENOMOUSE轉殖基因小鼠經由引入人類重鏈基因座及x輕鏈基因座之百萬鹼基(megabase)規模的生殖系構型YAC片段而含有約80%人類抗體譜系。參看Mendez等人，*Nature Genetics* 15:146-156 (1997)，Green及Jakobovits *J. Exp. Med.* 188:483-495 (1998)。

亦可使用活體外方法來製備親本抗體，其中篩選抗體文庫以鑑別具有所需結合特異性之抗體。該篩選重組抗體文庫之方法為此項技術中所熟知且包括例如以下文獻中所述之方法：Ladner等人，美國專利第5,223,409號；Kang等人，PCT公開案第WO 92/18619號；Dower等人，PCT公開案第WO 91/17271號；Winter等人，PCT公開案第WO 92/20791號；Markland等人，PCT公開案第WO 92/15679號；Breitling等人，PCT公開案第WO 93/01288號；McCafferty等人，PCT公開案第WO 92/01047號；Garrard等人，PCT公開案第WO 92/09690號；Fuchs等人, (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372；Hay等人, (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85；Huse等人, (1989) *Science* 246:1275-1281；McCafferty等人, *Nature* (1990) 348:552-554；Griffiths等人, (1993) *EMBO J* 12:725-734；Hawkins等人, (1992) *J Mol Biol* 226:889-896；Clackson等人, (1991) *Nature* 352:624-628；Gram等人, (1992) *PNAS* 89:3576-3580；Garrad等人,

(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377；Hoogenboom等人，(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137；及Barbas等人，(1991) *PNAS* 88:7978-7982；美國專利申請公開案20030186374及PCT公開案第WO 97/29131號。

亦可使用此項技術中已知的多種噬菌體呈現法產生親本抗體。在噬菌體呈現法中，功能性抗體結構域呈現於載有編碼其之聚核苷酸序列之噬菌體粒子表面上。詳言之，可利用該噬菌體呈現由譜系或組合抗體文庫(例如人類或鼠類)表現之抗原結合區域。可用抗原，例如使用經標記抗原或結合或捕獲於固體表面或珠粒上之抗原來選擇或鑑別表現結合相關抗原之抗原結合區域的噬菌體。此等方法中所用之噬菌體通常為絲狀噬菌體，該噬菌體包括自Fab、Fv或二硫化物穩定之Fv抗體結構域與噬菌體基因III或基因VIII蛋白質重組融合之噬菌體表現的fd及M13結合區域。噬菌體呈現法之實例包括以下文獻中揭示之方法：Brinkman等人，J. Immunol. Methods 182:41-50 (1995)；Ames等人，J. Immunol. Methods 184:177-186 (1995)；Kettleborough等人，Eur. J. Immunol. 24:952-958 (1994)；Persic等人，Gene 187 9-18 (1997)；Burton等人，Advances in Immunology 57:191-280 (1994)；PCT申請案第PCT/GB91/01134號；PCT公開案第WO 90/02809號；第WO 91/10737號；第WO 92/01047號；第WO 92/18619號；第WO 93/11236號；第WO 95/15982號；第WO 95/20401號；及美國專利第5,698,426號；第5,223,409號；第5,403,484

號；第5,580,717號；第5,427,908號；第5,750,753號；第5,821,047號；第5,571,698號；第5,427,908號；第5,516,637號；第5,780,225號；第5,658,727號；第5,733,743號及第5,969,108號。

如本文參考文獻中所述，在噬菌體選擇後，可自噬菌體分離抗體編碼區且將其用於產生包括人類抗體之完整抗體或任何其他所要抗原結合片段，且例如下文詳細描述，使其於包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母及細菌之任何所要宿主中表現。舉例而言，亦可使用此項技術中已知之方法使用重組產生Fab、Fab'及$F(ab')_2$片段之技術，諸如PCT公開案WO 92/22324；Mullinax等人，BioTechniques 12(6):864-869 (1992)；及Sawai等人，AJRI 34:26-34 (1995)；及Better等人，Science 240:1041-1043 (1988)。可用於產生單鏈Fv及抗體之技術的實例包括美國專利4,946,778及5,258,498；Huston等人，Methods in Enzymology 203:46-88 (1991)；Shu等人，PNAS 90:7995-7999 (1993)；及Skerra等人，Science 240:1038-1040 (1988)中所述之技術。

可應用此項技術中已知之篩選大型組合文庫之其他方法替代用噬菌體呈現篩選重組抗體文庫來鑑別親本抗體。一種類型之替代表現系統為如以下文獻中所述將重組抗體文庫表現為RNA-蛋白質融合體之表現系統：Szostak及Roberts之PCT公開案第WO 98/31700號，及Roberts, R.W.及Szostak, J.W. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:12297-

12302。在此系統中，在mRNA與其藉由活體外轉譯在3'端具有嘌呤黴素(一種肽基受體抗生素)之合成mRNA而編碼之肽或蛋白質之間形成共價融合體。因此，可基於所編碼之肽或蛋白質(例如抗體或其部分)之特性(諸如抗體或其部分與雙特異性抗原之結合)，自mRNA之複雜混合物(例如組合文庫)中富集特異性mRNA。可藉由如本文所述之重組方式(例如在哺乳動物宿主細胞中)表現自該等文庫篩選回收之編碼抗體或其部分之核酸序列，且此外，可藉由再進行幾輪已在最初選擇之序列中引入突變之mRNA-肽融合體的篩選或藉由如本文所述使重組抗體活體外親和力成熟之其他方法使該等核酸序列進一步親和力成熟。

在另一方法中，亦可使用此項技術中已知的酵母呈現法產生親本抗體。在酵母呈現法中，使用遺傳學方法將抗體結構域繫栓於酵母細胞壁且使其在酵母表面上呈現。詳言之，可利用該酵母來呈現由譜系或組合抗體文庫(例如人類或鼠類)表現之抗原結合區域。可用於製備親本抗體之酵母呈現法的實例包括以引入之方式併入本文中的Wittrup等人，美國專利第6,699,658號。

本文所述之抗體可經進一步修飾產生CDR移植抗體及人類化親本抗體。CDR移植親本抗體包含來自人類抗體之重鏈及輕鏈可變區序列，其中V_H及/或V_L的一或多個CDR區經能夠結合相關抗原之鼠類抗體之CDR序列置換。來自任何人類抗體之構架序列可用作CDR移植之模板。然而，該構架上之直鏈置換通常導致對抗原之結合親和力在一定程

度上損失。人類抗體與初始鼠類抗體之同源性愈高，組合鼠類CDR與人類構架在CDR中引入可能降低親和力的失真之可能性愈小。因此，在一實施例中，經選擇以置換除CDR之外的鼠類可變構架之人類可變構架與鼠類抗體可變區構架具有至少65%序列一致性。在一實施例中，人類與鼠類可變區除CDR之外具有至少70%序列一致性。在一特定實施例中，人類與鼠類可變區除CDR之外具有至少75%序列一致性。在另一實施例中，人類與鼠類可變區除CDR之外具有至少80%序列一致性。此項技術中已知產生該等抗體之方法(參看EP 239,400；PCT公開案WO 91/09967；美國專利第5,225,539號；第5,530,101號及第5,585,089號)；面飾或表面重塑(EP 592,106；EP 519,596；Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka等人, Protein Engineering 7(6):805-814 (1994)；Roguska等人, PNAS 91:969-973 (1994))；及鏈改組(美國專利第5,565,352號)；及抗個體基因型抗體。

人類化抗體為來自結合所要抗原之非人類物種抗體的抗體分子，其具有一或多個來自非人類物種之互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之構架區。已知人類Ig序列揭示於例如www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez-/query.fcgi；www.atcc.org/phage/hdb.html；www.sciquest.com/；www.abcam.com/；www.antibodyresource.com/onlinecomp.html；www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html；www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html；www.whfreeman.com/

immunology/CH-05/kuby05.htm ; www.library.thinkquest.org/ 12429/Immune/Antibody.html ; www.hhmi.org/grants/lectures/ 1996/vlab/ ; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html ; www.antibodyresource.com/ ; mcb.harvard.edu/BioLinks/ Immuno-logy.html.www.immunologylink.com/ ; pathbox.wustl. edu/.about.hcenter/index.-html ; www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/ ; www.pebio.com/pa/340913/340913.html- ; www.nal.usda.gov/ awic/pubs/antibody/ ; www.m.ehime-u.acjp/.about.yasuhito- /Elisa.html ; www.biodesign.com/table.asp ; www.icnet.uk/ axp/facs/davies/lin-ks.html ; www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/ protocol.html ; www.isac-net.org/sites_geo.html ; aximtl.imt.uni- marburg.de/.about.rek/AEP- Start.html ; baserv.uci.kun.nl/ .about.jraats/linksl.html ; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/ ; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/pu-blic/INTRO.html ; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html ; imgt.cnusc.fr:8104/ ; www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html ; antibody. bath.ac.uk/ ; abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html ; www.unizh.ch/ .about.honegger/AHOsem-inar/Slide01.html ; www.cryst.bbk. ac.uk/.about.ubcg07s/ ; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm ; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/h-umanisation/TAHHP.html ; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html ; www.biosci. missouri.edu/smithgp/index.html ; www.cryst.bioc.cam.ac.uk/ .abo-ut.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html ; www.jerini.de/ frroducts.htm ; www.patents.ibm.com/ibm.html ; Kabat 等

人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)中。該等輸入序列可用於降低免疫原性或降低、增強或改變結合、親和力、締合速率、解離速率、親合力、特異性、半衰期或如此項技術中已知之任何其他適合特徵。

可用來自CDR供體抗體之相應殘基取代人類構架區中之構架殘基以改變、例如改良抗原結合。此等構架取代係由此項技術中熟知之方法鑑別，例如藉由建立CDR與構架殘基相互作用模型以鑑別對抗原結合重要之構架殘基以及進行序列比較以鑑別特定位置之異常構架殘基。(參看例如Queen等人，美國專利第5,585,089號；Riechmann等人, Nature 332:323 (1988))。三維免疫球蛋白模型為常用的且為熟習此項技術者所熟悉。可利用說明及顯示所選候選免疫球蛋白序列之可能三維構形結構的電腦程式。對此等顯示之檢驗准許分析殘基在候選免疫球蛋白序列發揮功能過程中的可能作用，亦即，分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可自共同及輸入序列選擇FR殘基且將其組合以便達成所要之抗體特徵，諸如對目標抗原之親和力增加。一般而言，CDR殘基直接且最大程度上參與影響抗原結合。可使用此項技術中已知之多種技術使抗體人類化，諸如(但不限於)Jones等人, Nature 321:522 (1986)；Verhoeyen等人, Science 239:1534 (1988))；Sims等人, J. Immunol. 151: 2296 (1993)；Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)；Carter等人, Proc. Natl. Acad.

Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)；Presta等人，J. Immunol. 151:2623 (1993), Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka等人，Protein Engineering 7(6):805-814 (1994)；Roguska.等人，PNAS 91:969-973 (1994)；PCT公開案WO 91/09967；PCT/: US 98/16280；US 96/18978；US 91/09630；US 91/05939；US 94/01234；GB 89/01334；GB 91/01134；GB 92/01755；WO 90/14443；WO 90/14424；WO 90/14430；EP 229246；EP 592,106；EP 519,596；EP 239,400；美國專利第5,565,332號、第5,723,323號、第5,976,862號、第5,824,514號、第5,817,483號、第5,814,476號、第5,763,192號、第5,723,323號、第5,766,886號、第5,714,352號、第6,204,023號、第6,180,370號、第5,693,762號、第5,530,101號、第5,585,089號、第5,225,539號、第4,816,567號中所述之技術。

B. 選擇親本單株抗體之準則

在一實施例中，選擇具有DVD-Ig分子所要之至少一或多種特性的親本抗體。在一實施例中，所要特性係選自一或多種抗體參數。在另一實施例中，抗體參數為抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別性、穩定性、溶解度、生產效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性或直系同源抗原結合性。

B1. 對抗原之親和力

治療性mAb之所要親和力可視抗原性質及所要治療終點

而定。在一實施例中，當單株抗體阻斷細胞激素-細胞激素受體相互作用時，其具有較高親和力(Kd=0.01-0.50 pM)，因為該等相互作用通常為高親和力相互作用(例如<pM-<nM範圍)。在該等情形下，mAb對其目標之親和力應等於或高於細胞激素(配位體)對其受體之親和力。另一方面，親和力較小(>nM範圍)之mAb可在治療上有效用於例如清除循環之潛在病原性蛋白質，該mAb例如結合、螯合及清除A-β類澱粉蛋白之循環物質的單株抗體。在其他情形下，藉由定點突變誘發降低現有高親和力mAb之親和力或使用對目標具有較低親和力之mAb可用於避免潛在副作用，例如高親和力mAb可螯合/中和其所有預期目標，從而完全消耗/消除所靶向之蛋白質的功能。在此情形下，低親和力mAb可螯合/中和目標中可能造成疾病症狀(病理性或過度產生之含量)之部分，從而使目標之一部分可繼續執行其正常生理功能。因此，有可能降低Kd以調整劑量及/或降低副作用。親本mAb之親和力可能在適當靶向細胞表面分子方面起作用以實現所要治療結果。舉例而言，若目標以高密度表現於癌細胞上且以低密度表現於正常細胞上，則較低親和力mAb將在腫瘤細胞上結合比在正常細胞上數目多之目標，使得經由ADCC或CDC引起腫瘤細胞消除，且因此可能產生所要治療效應。因此，選擇具有所要親和力之mAb可能與可溶性目標與表面目標兩者均相關。

受體在與其配位體相互作用後引起之信號傳導可視受體-配位體相互作用之親和力而定。類似地，可設想mAb

對表面受體之親和力可決定細胞內信號傳導之性質及mAb可傳遞促效劑信號還是傳遞拮抗劑信號。mAb介導之信號傳導的基於親和力之性質可影響其副作用概況。因此，需要藉由活體外及活體內實驗仔細確定治療性單株抗體之所要親和力及所要功能。

結合蛋白(例如抗體)之所要Kd可視所要治療結果以實驗方式確定。在一實施例中，選擇對特定抗原之親和力(Kd)等於或大於DVD-Ig對同一抗原之所要親和力的親本抗體。藉由Biacore或另一類似技術評估抗原結合親和力及動力學。在一個實施例中，各親本抗體對其抗原之解離常數(Kd)為：最多約10^{-7} M；最多約10^{-8} M；最多約10^{-9} M；最多約10^{-10} M；最多約10^{-11} M；最多約10^{-12} M；或最多10^{-13} M。獲得VD1之第一親本抗體及獲得VD2之第二親本抗體可對各別抗原具有類似或不同親和力(K_D)。各親本抗體對抗原之締合速率常數(Kon)為：至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$；或至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$，如表面電漿子共振所量測。獲得VD1之第一親本抗體及獲得VD2之第二親本抗體可對各別抗原具有類似或不同之締合速率常數(Kon)。在一個實施例中各親本抗體對抗原之解離速率常數(Koff)為：最多約10^{-3} s^{-1}；最多約$10^{-4}s^{-1}$；最多約10^{-5} s^{-1}；或最多約10^{-6} s^{-1}，如表面電漿子共振所量測，。獲得VD1之第一親本抗體及獲得VD2之第二親本抗體可對各別抗原具有類似或不同解離速率常數(Koff)。

B2. 效能

親本單株抗體之所要親和力/效能將視所要治療結果而定。舉例而言，對於受體-配位體(R-L)相互作用，親和力(kd)等於或大於R-L kd(pM範圍)。為簡單清除病理性循環蛋白質，例如清除各種循環A-β肽物質，kd可能處於低nM範圍內。此外，Kd亦將視目標是否表現相同抗原決定基之多個複本而定，例如mAb靶向Aβ寡聚物中之構形抗原決定基。

若VDI與VD2結合相同抗原但結合不同抗原決定基，則DVD-Ig將含有4個結合相同抗原之位點，因此增大親合力且從而增大DVD-Ig之表觀kd。在一實施例中，選擇kd等於或小於DVD-Ig之所要kd的親本抗體。對親本mAb之親和力考慮因素亦可視DVD-Ig是否含有4個或4個以上相同抗原結合位點(亦即來自單個mAb之DVD-Ig)而定。在此情形下，表觀kd由於親合力而大於mAb。該等DVD-Ig可用於使表面受體交聯、增大中和效能、增強對病理性蛋白質的清除等。

在一實施例中，選擇對特異性抗原之中和效能等於或大於DVD-Ig對相同抗原之所要中和潛力的親本抗體。可藉由目標依賴性生物分析法評估中和效能，其中適當類型之細胞回應於目標刺激而產生可量測信號(亦即增殖或細胞激素產生)，且由mAb對目標之中和可以劑量依賴性方式減弱該信號。

B3. 生物功能

單株抗體可潛在地執行若干功能。一些此等功能列於表1中。此等功能可由活體外分析法(例如基於細胞之分析法及生物化學分析法)及活體內動物模型來評估。

表1：治療性抗體的一些潛在應用

目標(類別)	作用機制(目標)
可溶性(細胞激素，其他)	中和活性(例如細胞激素) 增強清除(例如Aβ寡聚物) 增加半衰期(例如GLP 1)
細胞表面(受體，其他)	促效劑(例如GLP1 R；EPO R等) 拮抗劑(例如整合素等) 細胞毒素(CD 20等)
蛋白質沈積物	增強清除/降解(例如Aβ斑塊，澱粉樣蛋白質沈積物)

可選擇具有本文實例中於表1中所述之不同功能的MAb以實現所要治療結果。接著可以DVD-Ig形式使用兩種或兩種以上所選親本單株抗體以在單一DVD-Ig分子中實現兩種不同功能。舉例而言，可藉由選擇中和特定細胞激素功能之親本mAb及選擇增強對病理性蛋白質之清除的親本mAb來產生DVD-Ig。類似地，吾人可選擇識別兩種不同細胞表面受體之兩種親本單株抗體，一種mAb對一種受體具有促效劑功能，且另一種mAb對另一受體具有拮抗劑功能。此等兩種各具有不同功能之所選單株抗體可用於建構單一DVD-Ig分子，在單一分子中具有所選單株抗體之兩種不同功能(促效劑及拮抗劑)。類似地，兩種各阻斷各別受體配位體(例如EGF及IGF)結合之針對細胞表面受體具有拮抗性之單株抗體可以DVD-Ig形式使用。相反，可選擇拮抗性抗受體mAb(例如抗EGFR)及中和抗可溶介體(例如

抗IGF1/2)mAb來製備DVD-Ig。

B4. 抗原決定基識別性

蛋白質之不同區可執行不同功能。舉例而言，細胞激素之特定區與細胞激素受體相互作用以引起受體活化，而蛋白質之其他區可能為使細胞激素穩定所需。在此情形下，可選擇特異性結合至細胞激素上之受體相互作用區之mAb且因此阻斷細胞激素-受體相互作用。在一些情形下，例如某些結合多個配位體之趨化因子受體情形下，可選擇結合於僅與一種配位體相互作用之抗原決定基(趨化因子受體上之區)的mAb。在其他情形下，雖然單株抗體可結合於目標上不直接負責蛋白質生理功能之抗原決定基，但使mAb結合於此等區會干擾蛋白質的生理功能(位阻)或改變蛋白質構形，使得蛋白質不能起作用(mAb與具有多個配位體之受體結合會改變受體構形，使得任何一個配位體皆無法結合)。亦已鑑別出不阻斷細胞激素與其受體結合但阻斷信號轉導之抗細胞激素單株抗體(例如125-2H，一種抗IL-18 mAb)。

抗原決定基及mAb功能之實例包括(但不限於)阻斷受體-配位體(R-L)相互作用(中和結合R-相互作用位點之mAb)；引起R-結合減少或無R-結合之位阻。雖然Ab可在除受體結合位點以外之位點處結合目標，但仍因誘導構形變化而干擾目標之受體結合及功能，且消除功能(例如Xolair)、結合於R但阻斷信號傳導(125-2H)。

在一實施例中，親本mAb需要靶向適當抗原決定基以實

現最大功效。該抗原決定基在DVD-Ig中應為保守的。mAb之結合抗原決定基可由若干方法來確定，包括共結晶術、mAb-抗原複合物之限制性蛋白質水解加上質譜肽圖譜分析(mass spectrometric peptide mapping)(Legros V.等人, 2000 Protein Sci. 9:1002-10)、噬菌體呈現肽文庫(O'Connor KH等人, 2005 J Immunol Methods. 299:21-35)以及突變誘發(Wu C.等人, 2003 J Immunol 170:5571-7)。

B5. 物理化學及醫藥特性

以抗體進行治療性治療通常需要投與高劑量，通常為每公斤數毫克(歸因於因分子量通常較大而以質量計之效能較低)。為了調節患者順應性且為了適當處理慢性疾病療法及門診患者治療，需要皮下(s.c.)或肌肉內(i.m.)投與治療性mAb。舉例而言，皮下投與之所要最大體積為約1.0 mL，且因此，需要>100 mg/mL之濃度以限制每劑量之注射次數。在一實施例中，以單劑量投與治療性抗體。然而，該等調配物之開發受限於蛋白質-蛋白質相互作用(例如潛在地增大免疫原性風險之聚集)及在加工及傳遞期間之限制因素(例如黏度)。因此，臨床功效所需之大量及相關開發限制因素會限制抗體調配物之潛能之充分利用及以高劑量方案皮下投藥。顯然蛋白質分子及蛋白質溶液之物理化學及醫藥特性(例如穩定性、溶解度及黏度特徵)極為重要。

B5.1. 穩定性

「穩定」抗體調配物為抗體在儲存後基本上保留其物理

穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性的調配物。可量測在所選溫度下，所選時段內之穩定性。在一實施例中，調配物中之抗體在室溫(約30℃)下或在40℃下穩定至少1個月及/或在約2至8℃下穩定至少1年、至少2年。此外，在一實施例中，調配物在將調配物冷凍(至例如-70℃)及解凍(下文稱作「凍/融循環」)後為穩定的。在另一實例中，「穩定」調配物可為調配物中少於約10%及少於約5%之蛋白質以聚集體形式存在之調配物。

在各種溫度下在活體外長時段穩定之DVD-Ig為合乎需要的。可藉由快速篩選在高溫下(例如在40℃下)在活體外穩定2-4週之親本mAb來達成此目的，接著評估穩定性。在2-8℃下儲存期間，蛋白質在至少12個月，例如至少24個月內展現穩定性。穩定性(完整單體分子之百分比)可使用各種技術(諸如陽離子交換層析、尺寸排阻層析、SDS-PAGE以及生物活性測試)來評估。關於可用於分析共價及構形修飾之分析技術的更全面列舉，參看Jones, A. J. S. (1993) Analytical methods for the assessment of protein formulations and delivery systems；Cleland, J. L.; Langer, R.編, Formulation and delivery of peptides and proteins, 第1版, Washington, ACS, 第22-45頁；及Pearlman, R.; Nguyen, T. H.(1990) Analysis of protein drugs；Lee, V. H. 編, Peptide and protein drug delivery, 第1版, New York, Marcel Dekker, Inc., 第247-301頁。

異質性及聚集體形成：抗體之穩定性可使調配物可顯示

低於約10%，且在一實施例中低於約5%，在另一實施例中低於約2%，或在一實施例中在0.5%至1.5%之範圍內或更少之GMP抗體物質以聚集體形式存在。尺寸排阻層析為一種靈敏、可再現且極穩固之偵測蛋白質聚集體的方法。

除低聚集體含量之外，在一實施例中，抗體必需化學穩定。化學穩定性可由離子交換層析(例如陽離子或陰離子交換層析)、疏水性相互作用層析或諸如等電聚焦或毛細管電泳之其他方法來測定。舉例而言，抗體之化學穩定性可使得在2-8℃下儲存至少12個月後，相較於儲存測試前之抗體溶液，陽離子交換層析中表示未經修飾之抗體的峰值可能增加最多20%，在一實施例中增加最多10%，或在另一實施例中增加最多5%。

在一實施例中，親本抗體呈現結構完整性、正確二硫鍵形成及正確摺疊：歸因於抗體二級或三級結構變化之化學不穩定性可影響抗體活性。舉例而言，如由抗體活性所指示之穩定性可使得在2-8℃下儲存至少12個月後，相較於儲存測試前之抗體溶液，抗體活性可降低最多50%，在一實施例中降低最多30%、或甚至降低最多10%，或在一實施例中降低最多5%或1%。可使用適合抗原結合分析法來測定抗體活性。

B5.2. 溶解度

mAb之「溶解度」與正確摺疊之單體IgG的產生相關。因此，可藉由HPLC評估IgG之溶解度。舉例而言，可溶性(單體)IgG將在HPLC層析譜上產生單峰，而不溶(例如多聚

體及聚集體)IgG將產生複數個峰。因此熟習此項技術者將能夠使用常規HPLC技術偵測IgG溶解度的增加或降低。關於可用於分析溶解度之分析技術的更全面列舉(參看Jones, A. G. Dep. Chem. Biochem. Eng., Univ. Coll. London, London, UK. 編者: Shamlou, P. Ayazi. Process. Solid-Liq. Suspensions (1993), 93-117. 出版商: Butterworth-Heinemann, Oxford, UK and Pearlman, Rodney; Nguyen, Tue H, Advances in Parenteral Sciences (1990), 4 (Pept. Protein Drug Delivery), 247-301)。治療性mAb之溶解度對於調配成足量給藥通常所需之高濃度而言至關重要。如本文所概述，可能需要大於100 mg/mL之溶解度以適應有效抗體給藥。舉例而言，抗體溶解度在研究初期可能不低於約5 mg/mL，在一實施例中，在過程科學後期不低於約25 mg/mL，或在一實施例中，不低於約100 mg/mL，或在一實施例中，不低於約150 mg/mL。熟習此項技術者顯而易見，蛋白質分子之固有特性對於蛋白質溶液之物理化學特性(例如穩定性、溶解度、黏度)而言為重要的。然而，熟習此項技術者應瞭解存在多種可用作添加劑以有利影響最終蛋白質調配物之特徵的賦形劑。此等賦形劑可包括：(i)液體溶劑、共溶劑(例如醇類，諸如乙醇)；(ii)緩衝劑(例如磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、胺基酸緩衝劑)；(iii)糖或糖醇(例如蔗糖、海藻糖、果糖、棉子糖、甘露糖醇、山梨糖醇、聚葡萄糖)；(iv)界面活性劑(例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛

沙姆(poloxamer))；(v)等張性調節劑(例如，諸如NaCl之鹽、糖、糖醇)；及(vi)其他賦形劑(例如防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、螯合物質(例如EDTA)、生物可降解聚合物、載劑分子(例如HAS、PEG))。

黏度為與抗體製造及抗體加工(例如透濾/超濾)、填充-精整製程(泵送態樣、過濾態樣)及傳遞態樣(可注射性、完善裝置傳遞)有關之極重要參數。低黏度使抗體之液體溶液能夠具有較高濃度。此使得可能以較小體積投與相同劑量。小注射體積固有注射疼痛感覺較小之優勢，且溶液不一定必需為等張的以減輕患者注射時之疼痛。抗體溶液之黏度可使得在100 (1/s)之剪切速率下，抗體溶液黏度低於200 mPa s，在一實施例中，低於125 mPa s，在另一實施例中，低於70 mPa s，且在另一實施例中，低於25 mPa s或甚至低於10 mPa s。

B 5.3. 生產效率

在一實施例中，有效表現於哺乳動物細胞(諸如中國倉鼠卵巢細胞(CHO))中之DVD-Ig的產生將需要兩種自身有效表現於哺乳動物細胞中之親本單株抗體。來自穩定哺乳動物細胞株(亦即CHO)之產率應高於約0.5 g/L，在一實施例中，高於約1 g/L，且在另一實施例中，在約2至約5 g/L或5 g/L以上之範圍內(Kipriyanov SM, Little M. 1999 Mol Biotechnol. 12:173-201；Carroll S, Al-Rubeai M. 2004 Expert Opin Biol Ther. 4:1821-9)。

在哺乳動物細胞中抗體及Ig融合蛋白之產生受若干因素

影響。經由併入強啟動子、強化子及選擇標記對表現載體進行工程改造，可使相關基因自整合載體複本之轉錄最大化。對允許高度基因轉錄之載體整合位點的鑑別可增加蛋白質自載體表現(Wurm等人, 2004, Nature Biotechnology, 2004, 第22卷/第11期/第(1393-1398)頁)。此外，生產含量受抗體重鏈與輕鏈之比率及蛋白質組裝與分泌過程中之各種步驟影響(Jiang等人, 2006, Biotechnology Progress, 2006年1月-2月, 第22卷, 第1期, 第313-8頁)。

B 6. 免疫原性

投與治療性mAb可能引起特定免疫反應發生(亦即形成針對治療性mAb之內源抗體)。在選擇親本單株抗體期間應分析可能誘導免疫原性之潛在要素，且可採取降低該風險之步驟以在DVD-Ig建構前最佳化親本單株抗體。已發現來源於小鼠之抗體在患者中具有高度免疫原性。包含小鼠可變區及人類恆定區之嵌合抗體的產生為降低治療性抗體免疫原性之下一合乎邏輯之步驟(Morrison及Schlom, 1990)。或者，如由Riechmann等人, 1988關於治療性抗體所述，可藉由將鼠類CDR序列轉移至人類抗體構架中(重塑/CDR移植/人類化)來降低免疫原性。另一方法稱為「表面重塑」或「面飾」，其以齧齒動物可變輕鏈結構域及重鏈結構域起始，僅將表面可接觸之構架胺基酸變為人類之構架胺基酸，同時CDR及內埋之胺基酸仍來自親本齧齒動物抗體(Roguska等人, 1996)。在另一類型人類化中，一種技術僅移植「特異性決定區」(SDR)而非移植整個CDR，

該等SDR定義為抗體與其目標結合中所涉及之CDR殘基子集(Kashmiri等人, 2005)。此使得有必要經由分析抗體-目標複合物之可利用三維結構或對抗體CDR殘基進行突變分析以確定與目標相互作用之殘基來鑑別SDR。或者，相較於鼠類、嵌合或人類化抗體，完全人類抗體可具有降低之免疫原性。

另一降低治療性抗體之免疫原性的方法為消除某些經預測具有免疫原性之特異性序列。在一種方法中，在人類中測試第一代生物製劑且發現其具有不可接受之免疫原性後，可對B細胞抗原決定基進行定位，接著改變以避免免疫偵測。另一方法使用預測及移除潛在T細胞抗原決定基之方法。已開發出計算方法來掃描且鑑別有可能結合於MHC蛋白質之生物治療劑之肽序列(Desmet等人, 2005)。或者，可使用基於人類樹突狀細胞之方法鑑別潛在蛋白質過敏原中之$CD4^+$ T細胞抗原決定基(Stickler等人, 2005; S.L. Morrison and J. Schlom, *Important Adv. Oncol.* (1990), 第3-18頁；Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H.及Winter, G.「*Reshaping human antibodies for therapy.*」Nature (1988) 332: 323-327；Roguska-M-A, Pedersen-J-T, Henry-A-H, Searle-S-M, Roja-C-M, Avery-B, Hoffee-M, Cook-S, Lambert-J-M, Blättler-W-A, Rees-A-R, Guild-B-C. A comparison of two murine mAbs humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing.Protein engineering, {Protein-Eng}, 1996, 第9卷, 第895-904頁；

Kashmiri-Syed-V-S, De-Pascalis-Roberto, Gonzales-Noreen-R, Schlom-Jeffrey. SDR grafting--a new approach to antibody humanization. Methods (San Diego Calif.), {Methods}, 2005年5月，第36卷，第1期，第25-34頁；Desmet-Johan, Meersseman-Geert, Boutonnet-Nathalie, Pletinckx-Jurgen, De-Clercq-Krista, Debulpaep-Maja, Braeckman-Tessa, Lasters-Ignace. Anchor profiles of HLA-specific peptides: analysis by a novel affinity scoring method and experimental validation. Proteins, 2005, 第58卷，第53-69頁；Stickler-M-M, Estell-D-A, Harding-F-A. CD4+ T-cell epitope determination using unexposed human donor peripheral blood mononuclear cells. Journal of immunotherapy 2000, 第23卷，第654-60頁)。

B 7. 活體內功效

為產生具有所要活體內功效之DVD-Ig分子，重要的是產生且選擇在以組合形式給予時具有類似所要活體內功效的mAb。然而，在一些情形下，DVD-Ig可能展現2種獨立mAb之組合無法實現的活體內功效。舉例而言，DVD-Ig可使2個目標緊密鄰近，從而產生由2個獨立mAb之組合無法實現的活性。其他所要生物功能於本文**B 3**章節中描述。具有DVD-Ig分子中所要之特徵的親本抗體可基於諸如藥物動力學t½；組織分佈；可溶性目標相對於細胞表面目標；及目標濃度(可溶性)/密度(表面)之因素來選擇。

B 8. 活體內組織分佈

為產生具有所要活體內組織分佈之DVD-Ig分子，在一實施例中，必需選擇具有類似所要之活體內組織分佈概況之親本mAb。或者，基於雙特異性靶向策略之機制，在其他情形下可能不需要選擇在以組合形式給予時具有同樣所要之活體內組織分佈的親本mAb。舉例而言，在一結合組分使DVD-Ig靶向一特異性位點，從而將第二結合組分引至同一目標位點之DVD-Ig的情況下即如此。舉例而言，DVD-Ig之一結合特異性可靶向胰臟(胰島細胞)，且另一特異性可將GLP1引至胰臟以誘導胰島素。

B 9. 同型

在一實施例中，為了產生具有所要特性(包括(但不限於)同型、效應功能及循環半衰期)之DVD-Ig分子，視治療效用及所要治療終點而定選擇具有適當Fc效應功能之親本mAb。存在5個主要重鏈類別或同型，其中一些具有若干亞型且此等類別或同型決定抗體分子之效應功能。此等效應功能存在於抗體分子之鉸鏈區、CH2及CH3區域中。然而，抗體分子之其他部分中之殘基亦可能對效應功能有影響。鉸鏈區Fc效應功能包括：(i)抗體依賴性細胞毒性；(ii)補體(C1q)結合、活化及補體依賴性細胞毒性(CDC)；(iii)對抗原-抗體複合物之吞噬/清除；及(iv)在一些情形下，細胞激素釋放。抗體分子之此等Fc效應功能係經由Fc區與一組類別特異性細胞表面受體之相互作用來介導。IgG1同型抗體最具活性，而IgG2及IgG4具有最小效應功能或不具有效應功能。IgG抗體之效應功能係經由與3種結構

上同源之細胞Fc受體類型(及亞型)(FcgR1、FcgRII及FcgRIII)相互作用來介導。可藉由使下游鉸鏈區中為FcgR及C1q結合所要之特定胺基酸殘基(例如L234A、L235A)突變來消除IgG1之此等效應功能。Fc區(尤其CH2-CH3區域)中之胺基酸殘基亦決定抗體分子之循環半衰期。此Fc功能係經由Fc區與新生兒Fc受體(FcRn)之結合來介導，該結合負責使抗體分子自酸性溶酶體再循環回全身循環中。

mAb是否應具有活性或非活性同型將視抗體之所要治療終點而定。同型之使用及所要治療結果之一些實例列於下文：

a) 若所要終點為功能性中和可溶性細胞激素，則可使用非活性同型；

b) 若所要結果為清除病理性蛋白，則可使用活性同型；

c) 若所要結果為清除蛋白質聚集體，則可使用活性同型；

d) 若所要結果為拮抗表面受體，則使用非活性同型(泰沙比(Tysabri)，IgG4；OKT3，突變型IgG1)；

e) 若所要結果為消除目標細胞，則使用活性同型(赫賽汀(Herceptin)，IgG1(且具有增強之效應功能))；及

f) 若所要結果為自循環清除蛋白質而不進入CNS中，則可使用IgM同型(例如清除循環Ab肽物質)。

親本mAb之Fc效應功能可由此項技術中熟知之各種活體外方法來測定。

如所論述，對同型之選擇，及從而對效應功能之選擇將視所要治療終點而定。在需要簡單中和循環目標(例如阻斷受體-配位體相互作用)之情形下，可能不需要效應功能。在該等情形下，抗體之消除效應功能之同型或Fc區中之突變為合乎需要的。在消除目標細胞為治療終點(例如消除腫瘤細胞)之其他情形下，增強效應功能之同型或Fc區中之突變或去海藻糖基化(de-fucosylation)為合乎需要的(Presta GL, Adv. Drug Delivery Rev. 58:640-656, 2006；Satoh M., Iida S., Shitara K. Expert Opinion Biol. Ther. 6:1161-1173, 2006)。類似地，視治療效用而定，抗體分子之循環半衰期可藉由在Fc區中引入特定突變來調節抗體-FcRn相互作用而縮短/延長(Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. J. Biol. Chem. 281:23514-23524, 2006；Petkova SB., Akilesh S., Sproule TJ.等人, Internat. Immunol. 18:1759-1769, 2006；Vaccaro C., Bawdon R., Wanjie S等人, PNAS 103:18709-18714, 2007)。

關於DVD-Ig，可能需要確認關於影響正常治療性mAb之不同效應功能之多種殘基的公開資訊。在DVD-Ig形式中，除經鑑別用於調節單株抗體效應功能之Fc區殘基以外之其他(不同)Fc區殘基有可能會很重要。

總之，關於最終DVD-Ig形式中關鍵之Fc效應功能(同型)之決定將視疾病適應症、治療目標、所要治療終點及安全考慮因素而定。下文列出例示性適當重鏈及輕鏈恆定區，包括(但不限於)：

- IgG1- 異型：G1mz
- IgG1突變體 -A234、A235
- IgG2- 異型：G2m(n-)
- κ-Km3
- λ

Fc受體及C1q研究：可藉由(例如L234A、L235A)鉸鏈區突變來消除以下可能性：由抗體與細胞膜上任何過度表現之目標複合引起的不合需要之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。預期存在於mAb之IgG1鉸鏈區中的此等經取代胺基酸會使mAb與人類Fc受體(而非FcRn)之結合減少，因為認為FcgR結合發生於IgG1鉸鏈區上之重疊位點內。mAb之此特徵可使其安全概況比含有野生型IgG之抗體有所改良。mAb與人類Fc受體之結合可藉由流動式細胞量測實驗使用細胞株(例如THP-1、K562)及表現FcgRIIb(或其他FcgR)之經工程改造之CHO細胞株來測定。相較於IgG1對照單株抗體，mAb展示與FcgRI及FcgRIIa之結合降低，而與FcgRIIb之結合不受影響。由抗原/IgG免疫複合物結合及活化C1q引發典型補體級聯，及後續發炎性及/或免疫調節反應。IgG上之C1q結合位點已定位至IgG鉸鏈區內之殘基。藉由C1q ELISA評估C1q與遞增濃度之mAb的結合。結果表明如所預期，當與野生型對照IgG1之結合相比時，mAb不能結合C1q。總之，L234A、L235A鉸鏈區突變消除mAb與FcgRI、FcgRIIa及C1q之結合，但不影響mAb與FcgRIIb之相互作

用。此數據表明雖然具有突變型Fc之mAb通常將在活體內與抑制性FcgRIIb相互作用，但可能無法與活化FcgRI及FcgRIIa受體或C1q相互作用。

人類FcRn結合：新生兒受體(FcRn)負責轉運IgG穿過胎盤且控制IgG分子之分解代謝半衰期。可能需要增加抗體之終末半衰期以改良功效，降低投藥之劑量或頻率，或改良對目標之定位。或者，可能適宜進行相反操作，亦即縮短抗體之終末半衰期以降低全身暴露或改良目標與非目標結合比。調整IgG與其救助受體FcRn之間的相互作用可提供增加或縮短IgG之終末半衰期的方式。循環中蛋白質(包括IgG)在流體相中經由某些細胞(諸如血管內皮之細胞)之微胞飲作用被吸收。IgG在內體中在略微酸性之條件(pH 6.0-6.5)下可結合FcRn且可再循環至細胞表面，在細胞表面上其在幾乎中性條件(pH 7.0-7.4)下釋放。對FcRn80、16、17上Fc區結合位點之圖譜分析展示在物種之間呈保守性之2個組胺酸殘基(His310及His435)造成此相互作用之pH值依賴性。使用噬菌體呈現技術，鑑別增加與FcRn之結合且延長小鼠IgG之半衰期的小鼠Fc區突變(參看Victor, G.等人; Nature Biotechnology (1997), 15(7), 637-640)。亦已鑑別出可增加人類IgG在pH 6.0下而非在pH 7.4下對FcRn之結合親和力的Fc區突變(參看Dall'Acqua William F等人, Journal of Immunology (2002), 169(9), 5171-80)。此外，在一種情形下，對於恆河猴FcRn亦觀測到類似之pH值依賴性結合增加(高達27倍)，且此使得恆河猴之血清半衰期

相較於親本IgG增加兩倍(參看Hinton, Paul R.等人, Journal of Biological Chemistry (2004), 279(8), 6213-6216)。此等研究結果指示藉由調整Fc區與FcRn之相互作用來延長抗體治療劑之血漿半衰期為可行的。相反，減弱與FcRn之相互作用的Fc區突變可縮短抗體半衰期。

B.10 藥物動力學(PK)

在一實施例中，為產生具有所要藥物動力學概況之DVD-Ig分子，選擇具有類似所要之藥物動力學概況之親本mAb。一個考慮因素為對單株抗體之免疫原性反應(亦即HAHA，人類抗人類抗體反應；HACA，人類抗嵌合抗體反應)進一步使此等治療劑之藥物動力學複雜化。在一實施例中，使用具有最低免疫原性或不具有免疫原性之單株抗體建構DVD-Ig分子使得所得DVD-Ig亦將具有最低免疫原性或不具有免疫原性。決定mAb之PK的一些因素包括(但不限於)mAb之固有特性(VH胺基酸序列)、免疫原性、FcRn結合及Fc功能。

所選親本單株抗體之PK概況可輕易地在齧齒動物體內測定，因為齧齒動物之PK概況與在石蟹獼猴(cynomolgus monkey)及人類中單株抗體之PK概況密切相關(或前者可精密預測後者)。PK概況係如實例1.2.2.3.A章節中所述測定。

選擇具有所要PK特徵(及如本文所述之其他所要功能特性)之親本單株抗體之後，建構DVD-Ig。因為DVD-Ig分子含有兩個來自兩種親本單株抗體之抗原結合區域，所以亦

評估DVD-Ig之PK特性。因此，在測定DVD-Ig之PK特性時，可使用基於來源於2種親本單株抗體之2個抗原結合區域之功能性來測定PK概況的PK分析法。可如實例1.2.2.3.A中所述測定DVD-Ig之PK概況。可影響DVD-Ig之PK概況的其他因素包括抗原結合區域(CDR)定向、連接子尺寸及Fc/FcRn相互作用。親本抗體之PK特徵可藉由評估以下參數來評估：吸收、分佈、代謝及排泄。

吸收：迄今為止，治療性單株抗體係經由非經腸途徑(例如靜脈內[IV]、皮下[SC]或肌肉內[IM])投與。在SC或IM投與後，mAb主要經由淋巴路徑自胞間隙吸收至體循環中。可飽和之體循環前蛋白水解降解可在血管外投與後產生可變之絕對生物可用性。通常，由於在較高劑量下蛋白水解容量飽和，所以可觀測到絕對生物可用性隨單株抗體劑量增加而增加。因為淋巴流體緩慢排入血管系統中，所以mAb之吸收過程通常相當緩慢，且吸收持續時間可歷經數小時至數天。單株抗體在SC投與後之絕對生物可用性一般處於50%至100%之範圍內。在DVD-Ig構築體所靶向之血腦屏障處介導轉運之結構的情形中，血漿中之循環時間可能由於血腦屏障(BBB)處至CNS代謝區中之跨細胞轉運的提高而降低，其中釋放DVD-Ig以使能夠經其第二抗原鑑別位點相互作用。

分佈：在IV投與之後，單株抗體通常遵循以快速分佈相開始，繼之以緩慢消除相之兩相血清(或血漿)濃度-時間概況。一般而言，雙指數藥物動力學模型最佳描述此種藥物

動力學概況。mAb於中央室(Vc)中之分佈體積通常等於或略高於血漿體積(2公升-3公升)。其他非經腸投與途徑(諸如IM或SC)的血清(血漿)濃度相對於時間之概況的獨特兩相模式可能不明顯，因為血清(血漿)濃度-時間曲線之分佈相由長吸收部分掩蓋。包括物理化學特性、位點特異性及目標定向受體介導之吸收、組織結合能力及mAb劑量之多種因素可影響mAb之生物分佈。一些此等因素可造成mAb生物分佈之非線性。

代謝及排泄：完整單株抗體由於分子尺寸而無法經由腎臟排泄至尿中。其主要藉由代謝(例如分解代謝)而失活。對於基於IgG之治療性單株抗體，半衰期通常在數小時或1-2天至20天以上之範圍內。mAb之消除可受多種因素影響，包括(但不限於)對FcRn受體之親和力、mAb之免疫原性、mAb之糖基化程度、mAb對蛋白質水解之敏感性及受體介導之消除。

B.11 人類及毒理學物種之組織交叉反應性模式

相同染色模式表明可以毒理學物種評估潛在人類毒性。毒理學物種為用於研究無關毒性之彼等動物。

選擇滿足2個準則之個別抗體。(1)組織染色適合於已知抗體目標表現。(2)來自相同器官之人類組織與毒理學物種組織之間的染色模式類似。

準則1：免疫接種及/或抗體選擇通常使用重組或合成抗原(蛋白質、碳水化合物或其他分子)。結合於天然對應物及針對無關抗原之反篩選通常為用於治療性抗體之篩選漏

斗的一部分。然而，針對大量抗原進行篩選通常不切實際。因此，使用來自所有主要器官之人類組織進行組織交叉反應性研究可用於避免抗體與任何無關抗原之不合需要之結合。

準則2：對人類及毒理學物種組織(石蟹獼猴、犬、可能為齧齒動物及其他動物，如人類研究中般測試相同36或37個組織)之比較組織交叉反應性研究有助於驗證毒理學物種之選擇。在對冷凍組織切片之典型組織交叉反應性研究中，治療性抗體可展現與已知抗原之預期結合及/或基於低相互作用程度(非特異性結合、與類似抗原之低結合程度、基於低電平電荷之相互作用等)與組織以較低程度結合。在任何情形下，最具相關性之毒理學動物物種為與人類及動物組織之結合重合度最高的動物物種。

組織交叉反應性研究遵循適當法規指南，包括EC CPMP指南III/5271/94「Production and quality control of mAbs」及1997 US FDA/CBER「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」。在物鏡上固定在屍體解剖或活組織檢查時獲得之人類組織冷凍切片(5 μm)，且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。FDA指南「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」。相關參考案包括Clarke J 2004, Boon L. 2002a, Boon L 2002b, Ryan A 1999。

組織交叉反應性研究通常以兩個階段進行，其中第一階段包括製成來自一個人類供者之32個組織(通常：腎上腺、胃腸道、前列腺、膀胱、心臟、骨骼肌、血球、腎臟、皮膚、骨髓、肝、脊髓、乳房、肺、脾臟、小腦、淋巴結、睾丸、大腦皮質、卵巢、胸腺、結腸、胰臟、甲狀腺、內皮、副甲狀腺、輸尿管、眼、垂體、子宮、輸卵管及胎盤)的冷凍切片。在第二階段中，用來自3個無關成人之多達38個組織(包括腎上腺、血液、血管、骨髓、小腦、大腦、子宮頸、食道、眼、心臟、腎臟、大腸、肝、肺、淋巴結、乳腺、卵巢、輸卵管、胰臟、副甲狀腺、周邊神經、垂體、胎盤、前列腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髓、脾臟、胃、橫紋肌、睾丸、胸腺、甲狀腺、扁桃體、輸尿管、膀胱及子宮)進行完全交叉反應性研究。通常以最少2個劑量進行研究。

治療性抗體(亦即測試物品)及同型匹配對照抗體可經生物素標記以用於抗生物素蛋白-生物素複合物(ABC)偵測；其他偵測方法可包括對經FITC(或以其他方式)標記之測試物品進行三次抗體偵測，或使未標記之測試物品與經標記之抗人類IgG預複合。

簡言之，在物鏡上固定在屍體解剖或活組織檢查時獲得之人類組織冷凍切片(約5 μm)，且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。首先(在預複合偵測系統之情形下)，將測試物品與經生物素標記之二次抗人類IgG一起培育且形成免疫複合物。將測試物品

之最終濃度為2 μg/mL及10 μg/mL之免疫複合物添加至物鏡上的組織切片上，接著使組織切片與抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶套組反應30分鐘。隨後，塗覆DAB(3,3'-二胺基聯苯胺)(過氧化酶反應之受質)，歷時4分鐘以進行組織染色。抗原-瓊脂糖珠粒用作陽性對照組織切片。

基於所討論之目標抗原的已知表現來判斷任何特異性染色為預期反應性(例如符合抗原表現)或非預期之反應性。針對強度及頻率，對任何經判斷具特異性之染色進行評分。抗原或血清競爭或阻斷研究可進一步輔助確定所觀測到的染色為特異性的或非特異性的。

若發現2種所選抗體滿足選擇準則(即適當組織染色、人類與毒理學動物特定組織之間的染色匹配)，則可選擇其用於DVD-Ig產生。

必需用最終DVD-Ig構築體重複組織交叉反應性研究，但當此等研究遵循如本文所概述之相同方案時，對其之評估更複雜，因為任何結合均可由2種親本抗體中之任一者所致，且需要用複雜抗原競爭研究確定任何無法解釋之結合。

顯而易見，若選擇如下2種親本抗體，則可極大簡化對多特異性分子(如DVD-Ig)之組織交叉反應性研究的複雜操作：(1)缺乏非預期之組織交叉反應性研究結果及(2)相應人類與毒理學動物物種組織之間的組織交叉反應性研究結果存在適當類似性。

B.12 特異性及選擇性

為了產生具有所要特異性及選擇性之DVD-Ig分子，需要產生且選擇具有類似所要特異性及選擇性概況之親本mAb。

對於DVD-Ig之特異性及選擇性的結合研究可因四個或四個以上結合位點(每兩個針對一種抗原)而變得複雜。簡言之，對DVD-Ig之使用ELISA、BIAcore、KinExA之結合研究或其他相互作用研究需要監測1種、2種或2種以上抗原與DVD-Ig分子之結合。雖然BIAcore技術可判定多種抗體之連續獨立結合，但較傳統之方法(包括ELISA)或較現代之技術(如KinExA)卻不能。因此，對各親本抗體進行仔細表徵至關重要。在已針對特異性對各個抗體進行表徵後，對DVD-Ig分子中個別結合位點之特異性保留的確認將極大簡化。

顯而易見，若針對特異性來選擇該2種親本抗體，之後將其組合成DVD-Ig，則測定DVD-Ig特異性之複雜操作將極大簡化。

抗原-抗體相互作用研究可採取多種形式，包括多種典型蛋白質-蛋白質相互作用研究，包括ELISA(酶聯免疫吸附分析法)、質譜、化學交聯、使用光散射之SEC、平衡透析、凝膠滲透、超濾、凝膠層析、大區域分析型SEC、微量製備級超速離心(沈降平衡)、光譜法、滴定微量熱法、沈降平衡(在分析型超速離心機中)、沈降速度(在分析型離心機中)、表面電漿子共振(包括BIAcore)。相關參考文獻包括John Wiley & Sons Inc出版之「Current Protocols in

Protein Science」, John E. Coligan, Ben M. Dunn, David W. Speicher, Paul T, Wingfield (編.)第3卷, 第19章及第20章, 及其中包括之參考文獻以及John Wiley & Sons Inc出版之「Current Protocols in Immunology」, John E. Coligan, Barbara E. Bierer, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober (編.) 及其中包括之相關參考文獻。

全血中之細胞激素釋放：可藉由細胞激素釋放分析法研究mAb與人類血球的相互作用(John Wiley & Sons Inc出版之Wing, M. G. Therapeutic Immunology (1995), 2(4), 183-190; 「Current Protocols in Pharmacology」, S.J. Enna, Michael Williams, John W. Ferkany, Terry Kenakin, Paul Moser, (編.)；Madhusudan, S. Clinical Cancer Research (2004), 10(19), 6528-6534; Cox, J. Methods (2006), 38(4), 274-282; Choi, I. European Journal of Immunology (2001), 31(1), 94-106)。簡言之，各種濃度之mAb與人類全血一起培育24小時。所測試之濃度應涵蓋包括模擬患者體內典型血液含量之最終濃度的寬範圍(包括(但不限於)100 ng/ml-100 μg/ml)。培育後，分析上清液及細胞溶解產物中IL-1Rα、TNF-α、IL-1b、IL-6及IL-8之存在。比較mAb產生之細胞激素濃度概況與陰性人類IgG對照組及陽性LPS或PHA對照組產生之概況。來自細胞上清液及細胞溶解產物之mAb呈現之細胞激素概況與對照人類IgG之概況相當。在一實施例中，單株抗體不與人類血球相互作用以自發釋放

發炎性細胞激素。

DVD-Ig之細胞激素釋放研究由於四個或四個以上結合位點(每2個針對一種抗原)而變得複雜。簡言之，如本文所述之細胞激素釋放研究量測整個DVD-Ig分子對全血或其他細胞系統之效應，但可判定引起細胞激素釋放之分子部分。一旦偵測到細胞激素釋放，則必需確定DVD-Ig製劑的純度，因為一些共純化細胞組分可獨自引起細胞激素釋放。若純度並非問題，則可能需要使用DVD-Ig之斷裂(包括(但不限於)移除Fc部分、分離結合位點等)、結合位點突變誘發或其他方法來重疊合任何觀測結果。顯而易見，若選擇缺乏細胞激素釋放之2種親本抗體，之後將其組合成DVD-Ig，則可極大簡化此複雜操作。

B.13 與用於毒物學研究之其他物種的交叉反應性

在一實施例中，選擇與適當毒理學物種(例如石蟹獮猴)具有充分交叉反應性的個別抗體。親本抗體需要結合於直系同源物種目標(亦即石蟹獮猴)且引發適當反應(調節、中和、活化)。在一實施例中，對直系同源物種目標之交叉反應性(親和力/效能)應在人類目標之10倍以內。實務上，針對包括小鼠、大鼠、犬、猴(及其他非人類靈長類動物)之多種物種以及疾病模型物種(亦即用於哮喘模型之綿羊)評估親本抗體。親本單株抗體對毒理學物種之可接受交叉反應性允許將來以同一物種進行DVD-Ig-Ig的毒理學研究。出於彼原因，2種親本單株抗體應對常見毒理學物種具有可接受之交叉反應性，因此允許以同一物種對DVD-

Ig進行毒理學研究。

親本mAb可選自能夠結合特異性目標且在此項技術中熟知之各種mAb。此等mAb包括(但不限於)抗TNF抗體(美國專利第6,258,562號)、抗IL-12及/或抗IL-12p40抗體(美國專利第6,914,128號)；抗IL-18抗體(US 2005/0147610 A1)、抗C5、抗CBL、抗CD147、抗gp120、抗VLA-4、抗CD11a、抗CD18、抗VEGF、抗CD40L、抗CD-40(例如參看WO 2007124299)、抗Id、抗ICAM-1、抗CXCL13、抗CD2、抗EGFR、抗TGF-β2、抗HGF、抗cMet、抗DLL-4、抗NPR1、抗PLGF、抗ErbB3、抗E選擇素、抗Fact VII、抗Her2/neu、抗F gp、抗CD11/18、抗CD14、抗ICAM-3、抗RON、抗CD-19、抗CD80(例如參看WO 2003039486)、抗CD4、抗CD3、抗CD23、抗β2-整合素、抗α4β7、抗CD52、抗HLA DR、抗CD22(例如參看美國專利第5,789,554號)、抗CD20、抗MIF、抗CD64(FcR)、抗TCR αβ、抗CD2、抗Hep B、抗CA 125、抗EpCAM、抗gp120、抗CMV、抗gpIIbIIIa、抗IgE、抗CD25、抗CD33、抗HLA、抗IGF1,2、抗IGFR、抗VNR整合素、抗IL-1α、抗IL-1β、抗IL-1受體、抗IL-2受體、抗IL-4、抗IL-4受體、抗IL5、抗IL-5受體、抗IL-6、抗IL-6R、RANKL、NGF、DKK、αVβ3、IL-17A、抗IL-8、抗IL-9、抗IL-13、抗IL-13受體、抗IL-17及抗IL-23；IL-23p19(參看Presta LG. 2005 Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies J Allergy Clin Immunol. 116:731-6及http://www.

path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html)。

親本mAb亦可選自各種批准使用、處於臨床試驗或處於開發供臨床使用之治療性抗體。該等治療性抗體包括(但不限於)利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®，IDEC/Genentech/Roche)(參看例如美國專利第5,736,137號)，一種批准用於治療非霍奇金氏淋巴瘤之嵌合抗CD20抗體；HuMax-CD20，一種當前正由Genmab開發之抗CD20；美國專利第5,500,362號所述之抗CD20抗體，AME-133(Applied Molecular Evolution)；hA20(Immunomedics, Inc.)；HumaLYM(Intracel)及PRO70769(PCT/US2003/040426，標題「Immunoglobulin Variants and Uses Thereof」)；曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®，Genentech)(參看例如美國專利第5,677,171號)，一種批准用於治療乳癌之人類化抗Her2/neu抗體；當前正由Genentech開發之帕妥珠單抗(pertuzumab)(rhuMab-2C4，Omnitarg®)；抗Her2抗體(描述於美國專利第4,753,894號中)；西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux®，Imclone)(美國專利第4,943,533號；PCT WO 96/40210)，一種處於臨床試驗之用於多種癌症之嵌合抗EGFR抗體；當前正由Abgenix-Immunex-Amgen開發之ABX-EGF(美國專利第6,235,883號)；當前正由Genmab開發之HuMax-EGFr(美國第7,247,301號)；425、EMD55900、EMD62000及EMD72000(Merck KGaA)(美國專利第5,558,864號；Murthy等人，1987, Arch Biochem Biophys. 252(2):549-60；Rodeck等人，1987, J Cell Biochem. 35(4):315-20；

Kettleborough等人，1991, Protein Eng. 4(7):773-83)；ICR62(Institute of Cancer Research)(PCT WO 95/20045；Modjtahedi等人，1993, J. Cell Biophys. 1993, 22(1-3):129-46；Modjtahedi等人，1993, Br J Cancer. 1993, 67(2):247-53；Modjtahedi等人，1996, Br J Cancer, 73(2):228-35；Modjtahedi等人，2003, Int J Cancer, 105(2):273-80)；TheraCIM hR3(YM Biosciences, Canada and Centro de Immunologia Molecular, Cuba)(美國專利第5,891,996號；美國專利第6,506, 883號；Mateo等人, 1997, Immunotechnology, 3(1):71-81)；mAb-806(Ludwig Institue for Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering)(Jungbluth等人，(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100(2): 639-44)；KSB-102(KS Biomedix)；MR1-1(IVAX，National Cancer Institute)(PCT WO 0162931A2)；及SC100(Scancell)(PCT WO 01/88138)；阿來組單抗(alemtuzumab)(Campath®，Millenium)，一種當前批准用於治療B細胞慢性淋巴細胞性白血病之人類化mAb；莫羅莫那-CD3(muromonab-CD3)(Orthoclone OKT3®)，一種由Ortho Biotech/Johnson & Johnson開發之抗CD3抗體；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®)，一種由IDEC/Schering AG開發之抗CD20抗體；吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®)，一種由Celltech/Wyeth開發之抗CD33 (p67蛋白)抗體；阿法賽特(alefacept)(Amevive®)，一種由Biogen開發之抗LFA-3 Fc融合體；由Centocor/Lilly開發之阿昔單抗(abciximab)(ReoPro®)；由

Novartis開發之巴利昔單抗(basiliximab)(Simulect®)；由Medimmune開發之帕利珠單抗(palivizumab)(Synagis®)；英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)，一種由Centocor開發之抗TNFα抗體；阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)，一種由Abbott開發之抗TNFα抗體；Humicade®，一種由Celltech開發之抗TNFα抗體；戈利木單抗(golimumab)(CNTO-148)，一種由Centocor開發之完全人類TNF抗體；依那西普(etanercept)(Enbrel®)，一種由Immunex/Amgen開發之p75 TNF受體Fc融合體；來那西普(lenercept)，一種先前由Roche開發之p55TNF受體Fc融合體；ABX-CBL，一種正由Abgenix開發之抗CD147抗體；ABX-IL8，一種正由Abgenix開發之抗IL8抗體；ABX-MA1，一種正由Abgenix開發之抗MUC18抗體；帕姆替珠單抗(Pemtumomab)(R1549，90Y-muHMFG1)，一種由Antisoma開發之抗MUC1；塞來克斯(Therex)(R1550)，一種正由Antisoma開發之抗MUC1抗體；正由Antisoma開發之安吉奧單抗(AngioMab)(AS1405)；正由Antisoma開發之HuBC-1；正由Antisoma開發之硫鉑(Thioplatin)(AS1407)；Antegren®(那他珠單抗(natalizumab))，一種正由Biogen開發之抗α-4-β-1(VLA-4)及α-4-β-7抗體；VLA-1 mAb，一種正由Biogen開發之抗VLA-1整合素抗體；LTBR mAb，一種正由Biogen開發之抗淋巴毒素β受體(LTBR)抗體；CAT-152，一種正由Cambridge Antibody Technology開發之抗TGF-β2抗體；ABT 874 (J695)，一種正由Abbott開發之抗IL-12 p40抗

體；CAT-192，一種正由Cambridge Antibody Technology及Genzyme開發之抗TGFβ1抗體；CAT-213，一種正由Cambridge Antibody Technology開發之抗Eotaxin1抗體；LymphoStat-B®，一種正由Cambridge Antibody Technology及Human Genome Sciences Inc.開發之抗Blys抗體；TRAIL-R1mAb，一種正由Cambridge Antibody Technology及Human Genome Sciences, Inc.開發之抗TRAIL-R1抗體；Avastin®貝伐單抗(Avastin® bevacizumab，rhuMAb-VEGF)，一種正由Genentech開發之抗VEGF抗體；正由Genentech開發之抗HER受體家族抗體；抗組織因子(ATF)，一種正由Genentech開發之抗組織因子抗體；Xolair®(奧馬珠單抗(Omalizumab))，一種正由Genentech開發之抗IgE抗體；Raptiva®(依法利珠單抗(Efalizumab))，一種正由Genentech及Xoma開發之抗CD11a抗體；正由Genentech及Millenium Pharmaceuticals開發之MLN-02抗體(先前為LDP-02)；HuMax CD4，一種正由Genmab開發之抗CD4抗體；HuMax-IL15，一種正由Genmab及Amgen開發之抗IL15抗體；正由Genmab及Medarex開發之HuMax-Inflam；HuMax-Cancer，一種正由Genmab及Medarex及Oxford GcoSciences開發之抗I型肝素酶抗體；正由Genmab及Amgen開發之HuMax-Lymphoma；正由Genmab開發之HuMax-TAC；正由IDEC Pharmaceuticals開發之IDEC-131及抗CD40L抗體；IDEC-151(克立昔單抗(Clenoliximab))，一種正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗CD4抗體；IDEC-

114，一種正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗CD80抗體；IDEC-152，一種正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗CD23；正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗巨噬細胞遷移因子(MIF)抗體；BEC2，一種正由Imclone開發之抗個體基因型抗體；IMC-1C11，一種正由Imclone開發之抗KDR抗體；DC101，一種正由Imclone開發之抗flk-1抗體；一種正由Imclone開發之抗VE鈣黏素抗體；CEA-Cide®(拉貝珠單抗(labetuzumab))，一種正由Immunomedics開發之抗癌胚抗原(CEA)抗體；LymphoCide®(依帕珠單抗(Epratuzumab))，一種正由Immunomedics開發之抗CD22抗體；正由Immunomedics開發之AFP-Cide；正由Immunomedics開發之MyelomaCide；正由Immunomedics開發之LkoCide；正由Immunomedics開發之ProstaCide；MDX-010，一種正由Medarex開發之抗CTLA4抗體；MDX-060，一種正由Medarex開發之抗CD30抗體；正由Medarex開發之MDX-070；正由Medarex開發之MDX-018；正由Medarex及Immuno-Designed Molecules開發之Osidem®(IDM-1)及抗Her2抗體；HuMax®-CD4，一種正由Medarex及Genmab開發之抗CD4抗體；HuMax-IL15，一種正由Medarex及Genmab開發之抗IL15抗體；CNTO 148，一種正由Medarex及Centocor/J&J開發之抗TNFα抗體；CNTO 1275，一種正由Centocor/J&J開發之抗細胞激素抗體；MOR101及MOR102，正由MorphoSys開發之抗細胞間黏附分子-1(ICAM-1)(CD54)抗體；MOR201，一種正由MorphoSys

開發之抗纖維母細胞生長因子受體3(FGFR-3)抗體；Nuvion®(維西珠單抗(visilizumab))，一種正由Protein Design Labs開發之抗CD3抗體；HuZAF®，一種正由Protein Design Labs開發之抗γ干擾素抗體；正由Protein Design Labs開發之抗α5β1整合素；正由Protein Design Labs開發之抗IL-12；ING-1，一種正由Xoma開發之抗Ep-CAM抗體；Xolair®(奧馬珠單抗)，一種由Genentech及Novartis開發之人類化抗IgE抗體；及MLN01，一種正由Xoma開發之抗β2整合素抗體。在另一實施例中，治療劑包括KRN330(Kirin)；huA33抗體(A33，Ludwig Institute for Cancer Research)；CNTO 95(αV整合素，Centocor)；MEDI-522(αVβ3整合素，Medimmune)；伏洛昔單抗(volociximab)(αVβ1整合素，Biogen/PDL)；人類mAb 216(B細胞糖基化抗原決定基，NCI)；BiTE MT103(雙特異性CD19×CD3，Medimmune)；4G7xH22(雙特異性B細胞×FcγR1，Medarex/Merck KGa)；rM28(雙特異性CD28×MAPG，美國專利第EP1444268號)；MDX447(EMD 82633)(雙特異性CD64×EGFR，Medarex)；卡妥索單抗(Catumaxomab，removab)(雙特異性EpCAM×抗CD3，Trion/Fres)；厄妥索單抗(Ertumaxomab)(雙特異性HER2/CD3，Fresenius Biotech)；奧戈伏單抗(oregovomab，OvaRex)(CA-125，ViRexx)；Rencarex®(WX G250)(碳酸酐酶IX，Wilex)；CNTO 888(CCL2，Centocor)；TRC105(CD105(endoglin)，Tracon)；BMS-663513(CD137促效劑，Brystol Myers Squibb)；

MDX-1342(CD19，Medarex)；西利珠單抗(Siplizumab，MEDI-507)(CD2，Medimmune)；奧法木單抗(Ofatumumab，Humax-CD20)(CD20，Genmab)；利妥昔單抗(Rituxan)(CD20，Genentech)；維塔珠單抗(veltuzumab，hA20)(CD20，Immunomedics)；依帕珠單抗(CD22，Amgen)；魯昔單抗(lumiliximab，IDEC 152)(CD23，Biogen)；莫羅莫那-CD3(CD3，Ortho)；HuM291(CD3 fc受體，PDL Biopharma)；HeFi-1(CD30，NCI)；MDX-060(CD30，Medarex)；MDX-1401(CD30，Medarex)；SGN-30(CD30，Seattle Genentics)；SGN-33(林妥珠單抗(Lintuzumab))(CD33，Seattle Genentics)；紮木單抗(Zanolimumab，HuMax-CD4)(CD4，Genmab)；HCD122(CD40，Novartis)；SGN-40(CD40，Seattle Genentics)；Campath1h(阿來組單抗)(CD52，Genzyme)；MDX-1411(CD70，Medarex)；hLL1(EPB-1)(CD74.38，Immunomedics)；加利昔單抗(Galiximab，IDEC-144)(CD80，Biogen)；MT293(TRC093/D93)(裂解之膠原蛋白，Tracon)；HuLuc63(CS1，PDL Pharma)；伊普利單抗(ipilimumab，MDX-010)(CTLA4，Brystol Myers Squibb)；川利木單抗(Tremelimumab，替西單抗(Ticilimumab)，CP-675,2)(CTLA4，Pfizer)；HGS-ETR1(馬帕木單抗(Mapatumumab))(DR4 TRAIL-R1促效劑，Human Genome Science/Glaxo Smith Kline)；AMG-655(DR5，Amgen)；阿普單抗(Apomab)(DR5，Genentech)；CS-1008(DR5，Daiichi Sankyo)；HGS-ETR2(來沙木單抗(lexatumumab))(DR5 TRAIL-R2促

效劑，HGS)；西妥昔單抗(Erbitux)(EGFR，Imclone)；IMC-11F8(EGFR，Imclone)；尼妥珠單抗(Nimotuzumab)(EGFR，YM Bio)；帕尼單抗(Panitumumab，Vectabix)(EGFR，Amgen)；紮魯木單抗(Zalutumumab，HuMaxEGFr)(EGFR，Genmab)；CDX-110(EGFRvIII，AVANT Immunotherapeutics)；阿德木單抗(adecatumumab，MT201)(Epcam，Merck)；依決洛單抗(edrecolomab，Panorex，17-1A)(Epcam，Glaxo/Centocor)；MORAb-003(葉酸鹽受體a，Morphotech)；KW-2871(神經結醣脂GD3，Kyowa)；MORAb-009(GP-9，Morphotech)；CDX-1307(MDX-1307)(hCGb，Celldex)；曲妥珠單抗(赫賽汀(Herceptin))(HER2，Celldex)；帕妥珠單抗(rhuMAb 2C4)(HER2(DI)，Genentech)；阿泊珠單抗(apolizumab)(HLA-DRβ鏈，PDL Pharma)；AMG-479(IGF-1R，Amgen)；抗IGF-1R R1507(IGF1-R，Roche)；CP 751871(IGF1-R，Pfizer)；IMC-A12(IGF1-R，Imclone)；BIIB022(IGF-1R，Biogen)；Mik-β-1(IL-2Rb(CD122)，Hoffman LaRoche)；CNTO 328(IL6，Centocor)；抗KIR(1-7F9)(殺手細胞Ig樣受體(KIR)，Novo)；Hu3S193(Lewis(y)，Wyeth, Ludwig Institute of Cancer Research)；hCBE-11(LTβR，Biogen)；HuHMFG1(MUC1，Antisoma/NCI)；RAV12(N連接碳水化合物抗原決定基，Raven)；CAL(副甲狀腺激素相關蛋白(PTH-rP)，University of California)；CT-011(PD1，CureTech)；MDX-1106(ono-4538)(PD1，Medarex/Ono)；MAb CT-011(PD1，Curetech)；IMC-3G3

(PDGFRa，Imclone)；巴維昔單抗(bavituximab)(磷脂醯絲胺酸，Peregrine)；huJ591(PSMA，Cornell Research Foundation)；muJ591(PSMA，Cornell Research Foundation)；GC1008(TGFb (pan)抑制劑(IgG4)，Genzyme)；英利昔單抗(Remicade)(TNFa，Centocor)；A27.15(轉鐵蛋白受體，Salk Institute，INSERN WO 2005/111082)；E2.3(轉鐵蛋白受體，Salk Institute)；貝伐單抗(阿瓦斯汀(Avastin))(VEGF，Genentech)；HuMV833(VEGF，Tsukuba Research Lab-WO/2000/034337, University of Texas)；IMC-18F1(VEGFR1，Imclone)；IMC-1121(VEGFR2, Imclone)。

C. 建構結合蛋白分子

雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)分子經設計以藉由重組DNA技術使來自兩種不同親本單株抗體之兩個不同輕鏈可變區域(VL)以串聯方式直接連接或經由短連接子連接，接著為輕鏈恆定區域。類似地，重鏈包含兩個以串聯方式連接之不同重鏈可變區域(VH)，接著為恆定區域CH1及Fc區(圖1A)。

可使用重組DNA技術自由本文所述之任一種方法產生之親本抗體獲得可變區域。在一實施例中，可變區域為鼠類重鏈可變區域或輕鏈可變區域。在另一實施例中，可變區域為CDR移植或人類化重鏈可變區域或輕鏈可變區域。在一實施例中，可變區域為人類重鏈可變區域或輕鏈可變區域。

在一個實施例中，使用重組DNA技術使第一及第二可變

區域彼此直接連接。在另一實施例中，可變區域係經由連接子序列連接。在一實施例中，兩個可變區域連接。三個或三個以上可變區域亦可直接連接或經由連接子序列連接。可變區域可結合相同抗原或可結合不同抗原。本文提供之DVD-Ig分子可包括1個免疫球蛋白可變區域及1個非免疫球蛋白可變區域(諸如受體之配位體結合區域、酶之活性區域)。DVD-Ig分子亦可包含2個或2個以上非Ig區域。

連接子序列可為單個胺基酸或多肽序列。在一實施例中，連接子序列為AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG (SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG (SEQ ID NO: 4)；SAKTTP (SEQ ID NO: 5)；RADAAP (SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS (SEQ ID NO: 7)；RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 10)；ADAAP (SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO: 12)；TVAAP (SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；QPKAAP (SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 16)；AKTTPP (SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 18)；AKTTAP (SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 20)；ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO:

24)；GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO: 25)；或GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO: 26)。基於對若干Fab分子之晶體結構分析選擇連接子序列。在Fab或抗體分子結構中，可變區域與CH1/CL恆定區域之間存在天然可撓性鍵聯。此天然鍵聯包含約10-12個胺基酸殘基，由來自V區域之C端的4-6個殘基及來自CL/CH1區域之N端的4-6個殘基提供。本文提供之DVD Ig係分別使用CL或CH1之N端5-6個胺基酸殘基或11-12個胺基酸殘基作為DVD-Ig之輕鏈及重鏈中之連接子產生。CL或CH1區域之N端殘基(尤其前5-6個胺基酸殘基)採用環構形而無穩固二級結構，因此可用作2個可變區域之間的可撓性連接子。CL或CH1區域之N端殘基由於其為Ig序列之一部分而為可變區域之天然延長，因此在很大程度上使任何可能由連接子及接點引起之免疫原性降至最低。

其他連接子序列可包括CL/CH1區域之任何長度之任何序列，但非CL/CH1區域之所有殘基；例如CL/CH1區域的前5-12個胺基酸殘基；輕鏈連接子可來自Cκ或Cλ；且重鏈連接子可來源於任何同型之CH1，包括Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4、Cα1、Cα2、Cδ、Cε及Cμ。連接子序列亦可來源於其他蛋白質，諸如Ig樣蛋白(例如TCR、FcR、KIR)；基於G/S之序列(例如G4S (SEQ ID NO: 27)或G4S重複序列)；來源於鉸鏈區之序列；及來自其他蛋白質之其他天然序列。

在一實施例中，使用重組DNA技術使恆定區域連接至2個連接之可變區域上。在一實施例中，包含連接之重鏈可

變區域的序列係連接至重鏈恆定區域而包含連接之輕鏈可變區域的序列係連接至輕鏈恆定區域。在一實施例中，恆定區域分別為人類重鏈恆定區域及人類輕鏈恆定區域。在一實施例中，重鏈進一步連接至Fc區。Fc區可為原生序列Fc區或變異Fc區。在另一實施例中，Fc區為人類Fc區。在另一實施例中，Fc區包括來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE或IgD之Fc區。

在另一實施例中，兩個重鏈多肽及兩個輕鏈多肽經組合形成DVD-Ig分子。表2列出適用於治療疾病(例如治療癌症)之目標的例示性抗體之VH及VL區的胺基酸序列。在一實施例中，DVD Ig包含任何取向之表2中所列VH及/或VL區中至少兩者。在一些實施例中，獨立選擇VD1及VD2。因此，在一些實施例中，VD1及VD2包含相同SEQ ID NO，且在其他實施例中，VD1及VD2包含不同SEQ ID NO。

下文提供之VH及VL區域序列包含此項技術中已知或容易使用此項技術中已知之方法辨別的互補決定區(CDR)及構架序列。在一些實施例中，此等CDR及/或構架序列中之一或多者置換為來自結合蛋白的此項技術中已知結合於相同抗原之其他CDR及/或構架序列而不失去功能。

表2：用於產生DVD-Ig之抗體的VH區及VL區之胺基酸序列清單

SEQ ID No.	ABT 唯一ID	蛋白質區	序列 12345678901234567890123456789012345678
28	AB017VH	VH TNF (序列1)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
29	AB017VL	VL TNF (序列1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKR
30	AB020VH	VH NGF	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQP PGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGTLVTVS S
31	AB020VL	VL NGF	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNWYQQKP GKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLEIKR
32	AB022VH	VH SOST	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQS HGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAY MEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLVTVSA
33	AB022VH	VL SOST	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNWFQQKP GKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLED EDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLEIKR
34	AB048VH	VH PGE2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQA PGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTVSS
35	AB048VL	VL PGE2	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGNTYLEW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
36	AB213VH	VH TNF (序列2)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQP PGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQIFL KMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLVTVSA
37	AB213VL	VL TNF (序列2)	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAWYQQKP GQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQA EDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIKR
38	AB214VH	VH TNF (序列3)	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQS PEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSA VYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTLTVSS
39	AB214VL	VL TNF (序列3)	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHWYQQRT NGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVES EDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLEVKR
40	AB215VH	VH TNF (序列4)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGT TVTVSS
41	AB215VL	VL TNF (序列4)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKR
42	AB216VH	VH LPA	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQR PGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAY MHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTTLTV SS
43	AB216VL	VL LPA	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGNTYLHW YLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR

SEQ ID No.	ABT 唯一ID	蛋白質區	序列 1234567890123456789012345678901234567890123456
44	AB217VH	VH TNF (序列5)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQA PGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWGQGTT VTVSS
45	AB217VL	VL TNF (序列5)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQP EDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVEIKR
46	AB218VH	VH TNF (序列6)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQA PGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
47	AB218VL	VL TNF (序列6)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQS EDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEIKR

下文實例章節中提供能夠結合特異性目標之特異性DVD-Ig分子及其製備方法的詳細描述。

D. 產生結合蛋白

可藉由此項技術中已知之多種技術中之任一者製造本文提供之結合蛋白。舉例而言，自宿主細胞表現，其中藉由標準技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋通常用於將外源DNA引入原核生物或真核生物宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-聚葡萄糖轉染及其類似技術。儘管可能於原核生物或真核生物宿主細胞中表現本文提供之結合蛋白，但結合蛋白應表現於真核細胞(例如哺乳動物宿主細胞)中，因為該等真核細胞(且尤其哺乳動物細胞)比原核細胞更有可能組裝及分泌適當摺疊且具免疫活性之結合蛋白。

表現重組結合蛋白之例示性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞(包括dhfr-CHO細胞，其係描述於Urlaub及Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中，例如如R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982)

Mol. Biol. 159: 601-621中所述，其係與DHFR可選標記一起使用)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞、SP2及PER.C6細胞。當將編碼結合蛋白之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由培養宿主細胞歷時足以使結合蛋白在宿主細胞中表現或足以將結合蛋白分泌至使宿主細胞生長之培養基中的時段來產生結合蛋白。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收結合蛋白。

在用於重組表現之例示性系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼重鏈及輕鏈兩者之重組表現載體引入dhfr-CHO細胞中。在重組表現載體中，重鏈與輕鏈基因各自操作性連接於CMV強化子/AdMLP啟動子調控元件以驅動基因之高水準轉錄。重組表現載體亦運載DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增來選擇已經該載體轉染之CHO細胞。培養所選擇之轉型體宿主細胞以允許表現重鏈及輕鏈且自培養基回收完整結合蛋白。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體、轉染宿主細胞、選擇轉型體、培養宿主細胞及自培養基回收結合蛋白。提供合成結合蛋白之另一方法，該方法藉由在適合培養基中培養宿主細胞直至合成結合蛋白來進行。該方法可進一步包含自培養基分離結合蛋白。

DVD-Ig之重要特徵在於其可以與習知抗體類似之方式產生及純化。DVD-Ig之產生形成具有所要雙特異性活性之均質單一主要產物，而無對恆定區之任何序列修飾或任何種類之化學修飾。其他先前所述之產生「雙特異性」、

「多特異性」及「多特異性多價」全長結合蛋白之方法不產生單一主產物，而是引起細胞內產生或分泌產生經組裝之非活性、單特異性、多特異性、多價全長結合蛋白及具有不同結合位點組合之多價全長結合蛋白的混合物。舉例而言，基於Miller及Presta(PCT公開案WO 2001/077342(A1))所述之設計，存在重鏈與輕鏈之16種可能組合。因此，僅6.25%蛋白質可能呈所要之活性形式，而與其他15種可能組合相比，並非為單一主要產物或單一主產物。使用通常用於大規模製造之標準層析技術分離蛋白質之所要完全活性形式與蛋白質之非活性及部分活性形式仍有待證實。

令人驚訝的是，「雙特異性多價全長結合蛋白」之設計產生主要組裝成所要「雙特異性多價全長結合蛋白」的雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈。

至少50%、至少75%及至少90%之經組裝及經表現之雙可變區域免疫球蛋白分子為所要雙特異性四價蛋白質。此實施例尤其增進商業效用。因此，提供使雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈在單細胞中表現以產生「雙特異性四價全長結合蛋白」作為單一主產物的方法。

亦提供使雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈在單細胞中表現以產生「雙特異性四價全長結合蛋白」作為「主產物」的方法，其中該「主產物」佔所有包含雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈之經組裝蛋白質之50%以上。

亦提供使雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈在單細胞中

表現以產生「雙特異性四價全長結合蛋白」作為單一「主產物」的方法，其中該「主產物」佔所有包含雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈之經組裝蛋白質之75%以上。

亦提供使雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈在單細胞中表現以產生「雙特異性四價全長結合蛋白」作為單一「主產物」的方法，其中該「主產物」佔所有包含雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈之經組裝蛋白質之90%以上。

II. 衍生之結合蛋白

一個實施例提供結合蛋白經衍生化或連接於另一功能分子(例如另一肽或蛋白質)的經標記結合蛋白。舉例而言，可藉由將本文提供之結合蛋白與一或多個其他分子實體功能性連接(例如藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他方式)來衍生經標記結合蛋白，該一或多個其他分子實體為諸如另一抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測試劑、細胞毒性劑、醫藥劑及/或可介導結合蛋白與另一分子(諸如抗生物蛋白鏈菌素核心區或聚組胺酸標籤)締合之蛋白質或肽。

可用來衍生本文提供之結合蛋白之適用可偵測試劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測試劑包括螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅素及其類似物。亦可用諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶及其類似酶之可偵測酶衍生結合蛋白。當用可偵測酶衍生結合蛋白時，藉由添加其他試劑(酶使用該等試劑來產生可偵測反應產物)對其加以偵測。舉例而言，當存在

可偵測試劑辣根過氧化酶時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺會產生可偵測之有色反應產物。亦可以生物素衍生結合蛋白，且經由間接量測抗生物素蛋白或抗生物蛋白鏈菌素結合來偵測。

另一實施例提供一種結晶結合蛋白及包含該等晶體之調配物及組合物。在一個實施例中，結晶結合蛋白具有比結合蛋白之可溶性對應物高之活體內半衰期。在另一實施例中，結合蛋白在結晶後保留生物活性。

結晶結合蛋白可按照此項技術中已知及如WO 02/072636中所揭示之方法產生。

另一實施例提供一種糖基化結合蛋白，其中結合蛋白或其抗原結合部分包含一或多個碳水化合物殘基。初期活體內蛋白質生產可經歷稱為轉譯後修飾之進一步加工。詳言之，可以酶處理方式添加糖(糖基)殘基，此過程稱為糖基化。所得具有共價連接之寡醣側鏈之蛋白質稱為糖基化蛋白質或醣蛋白。抗體為在Fc區域以及可變區域中具有一或多個碳水化合物殘基之醣蛋白。Fc區域中之碳水化合物殘基對Fc區域之效應功能具有重要影響，而對抗體之抗原結合或半衰期影響極小(R. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* 21 (2005), 第11-16頁)。相對而言，可變區域之糖基化可對抗體之抗原結合活性產生影響。可變區域中之糖基化可能對抗體結合親和力具有負面影響，這很可能係由於位阻作用(Co, M.S.等人, Mol. Immunol. (1993) 30:1361- 1367)或導致對抗原之親和力增加(Wallick, S.C.等人, Exp. Med.

(1988) 168:1099-1109；Wright, A.等人, EMBO J. (1991) 10:2717 2723)。

一個態樣係針對產生結合蛋白之O連接或N連接糖基化位點已突變之糖基化位點突變體。熟習此項技術者可使用標準熟知技術產生該等突變體。其他實施例為保留生物活性但具有增加或減小之結合活性的糖基化位點突變體。

在另一實施例中，結合蛋白或其抗原結合部分之糖基化經修飾。舉例而言，可製備去糖基化之結合蛋白(亦即缺乏糖基化之結合蛋白)。糖基化可經改變以例如增加結合蛋白對抗原之親和力。該等碳水化合物修飾可藉由例如改變結合蛋白序列中之一或多個糖基化位點實現。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，其導致消除一或多個可變區糖基化位點從而消除彼位點處之糖基化。該去糖基化可增加結合蛋白對抗原之親和力。該方法在PCT公開案WO2003016466A2及美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中進一步詳細描述。

或者或另外，可製備具有改變之糖基化類型的經修飾結合蛋白，諸如海藻糖基殘基之量減少的低海藻糖基化結合蛋白(參看Kanda, Yutaka等人, Journal of Biotechnology (2007), 130(3), 300-310)或平分型GlcNAc結構增加之結合蛋白。已證明該等經改變之糖基化模式增強抗體之ADCC能力。該等碳水化合物修飾可藉由例如使結合蛋白在糖基化機構改變之宿主細胞中表現來實現。此項技術中已描述糖基化機構改變之細胞且其可用作表現重組結合蛋白，由

此產生糖基化改變之結合蛋白之宿主細胞。參看例如Shields, R. L.等人, (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740；Umana等人, (1999) Nat. Biotech. 17:176-1以及歐洲專利第EP 1,176,195號；PCT公開案WO 03/035835；WO 99/5434280。

蛋白質糖基化視相關蛋白質之胺基酸序列以及表現該蛋白質之宿主細胞而定。不同生物體可產生不同糖基化酶(例如糖基轉移酶及醣苷酶)且具有不同的可利用受質(核苷酸糖)。由於該等因素，蛋白質糖基化模式及糖基殘基之組成可視表現特定蛋白質之宿主系統而不同。糖基殘基可包括(但不限於)葡萄糖、半乳糖、甘露糖、海藻糖、n-乙醯基葡糖胺及唾液酸。在一實施例中，糖基化結合蛋白包含糖基殘基以使得糖基化模式為人類糖基化模式。

熟習此項技術者已知不同蛋白質糖基化可產生不同蛋白質特徵。舉例而言，在諸如酵母之微生物宿主中產生，且利用酵母內源途徑糖基化之治療性蛋白質的功效可能比諸如CHO細胞株之哺乳動物細胞中表現之相同蛋白質的功效低。該等醣蛋白亦可能在人類中具有免疫原性且在投與後展示降低之活體內半衰期。人類及其他動物中之特定受體可識別特定糖基殘基且促進自血流中快速清除蛋白質。其他不利作用可包括蛋白質摺疊、溶解度、對蛋白酶之敏感度、運輸、轉運、區室化、分泌、由其他蛋白質或因子識別、抗原性或過敏原性的改變。因此，醫師可能選擇具有特定糖基化組成及模式(例如與人類細胞或預定個體動物

之物種特異性細胞中所產生者相同或至少類似的糖基化組成及模式)之治療性蛋白質。

表現不同於宿主細胞之糖基化蛋白質的糖基化蛋白質可藉由基因修飾宿主細胞以表現異源糖基化酶來實現。使用此項技術中已知之技術，醫師可產生展現人類蛋白質糖基化之結合蛋白或其抗原結合部分。舉例而言，已對酵母菌株進行基因修飾以表現非天然存在之糖基化酶，以使得此等酵母菌株中所產生之糖基化蛋白質(醣蛋白)展現與動物細胞(尤其人類細胞)之蛋白質糖基化相同的蛋白質糖基化(美國專利申請案20040018590及20020137134以及PCT公開案WO2005100584 A2)。

除結合蛋白外，某些實施例亦針對對該等結合蛋白具有特異性之抗個體基因型(抗Id)抗體。抗Id抗體為識別一般與另一抗體之抗原結合區締合之獨特決定子的抗體。可藉由以結合蛋白或其含CDR之區域使動物免疫接種來製備抗Id。經免疫接種動物將識別且回應免疫接種結合蛋白之遺傳型決定子且產生抗Id抗體。顯而易見，可能較易於產生併入DVD-Ig分子中之兩種或兩種以上親本抗體的抗個體基因型抗體；且藉由此項技術中充分瞭解之方法(例如BIAcore、ELISA)確認結合研究，以驗證針對各親本抗體之個體基因型具有特異性之抗個體基因型抗體在DVD-Ig之情形下亦識別個體基因型(例如抗原結合位點)。針對DVD-Ig之兩個或兩個以上抗原結合位點中每一者具有特異性之抗個體基因型抗體提供量測患者血清中人類DVD-

Ig之DVD-Ig濃度的理想試劑；DVD-Ig濃度分析法可使用「夾心分析法ELISA形式」建立，其中將針對第一抗原結合區之抗體塗覆於固相(例如BIAcore晶片、ELISA盤等)上，用沖洗緩衝液沖洗，與血清樣品一起培育，進行另一沖洗步驟，且最終與針對另一抗原結合位點之另一抗個體基因型抗體一起培育，該另一抗個體基因型抗體本身經酶標記以定量結合反應。在一實施例中，對於具有2個以上不同結合位點之DVD-Ig，針對2個最外側(位於恆定區之最遠端及最近端)結合位點的抗個體基因型抗體將不僅有助於測定人類血清中之DVD-Ig濃度，且亦有助於證明分子在活體內之完整性。各抗Id抗體亦可用作在另一動物中誘發免疫反應之「免疫原」，從而產生所謂抗抗Id抗體。

此外，熟習此項技術者應瞭解，可使用經基因工程改造以表現各種糖基化酶之宿主細胞文庫來表現相關蛋白質，以使得該文庫中之宿主細胞成員產生具有變異糖基化模式之相關蛋白質。醫師隨後可選拔及分離具有特定新穎糖基化模式之相關蛋白質。在一實施例中，具有經特定選擇之新穎糖基化模式之蛋白質展現改良或改變之生物特性。

III. DVD-Ig之用途

鑒於本文提供之結合蛋白結合於兩個或兩個以上抗原之能力，可使用該等結合蛋白以使用諸如酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、放射免疫分析法(RIA)或組織免疫組織化學之習知免疫分析法偵測抗原(例如生物樣品中，諸如血清或血漿)。DVD-Ig經可偵測物質直接或間接標記以便於偵測

結合或未結合DVD-Ig。適合可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質。適合酶之實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；適合輔基複合物之實例包括抗生物蛋白鏈菌素/生物素及抗生物素蛋白/生物素；適合螢光物質之實例包括繖酮(umbelliferone)、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、二氯三嗪基胺螢光素、丹醯氯(dansyl chloride)或藻紅素；發光物質之實例包括魯米諾(luminol)；且適合放射性物質之實例包括^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{66}Ho或^{153}Sm。

在一實施例中，結合蛋白能夠活體外及活體內中和抗原活性。因此，該等DVD-Ig可用於在例如含有抗原之細胞培養物中，在具有與結合蛋白交叉反應之抗原的人類個體或其他哺乳動物個體中抑制抗原活性。在另一實施例中，提供一種降低罹患因抗原活性而受害之疾病或病症的個體之抗原活性之方法。在一些實施例中，可出於治療目的向人類個體投與結合蛋白。

如本文所用之術語「因抗原活性而受害之病症」意欲包括以下疾病及其他病症，其中已罹患或疑似罹患該病症之個體中所存在抗原為造成該病症之病理生理的原因，或為促使該病症惡化之因素之疾病及其他病症。因此，因抗原活性而受害之病症為可能因降低抗原活性會緩解病症之症狀及/或進展的病症。該等病症可藉由例如罹患該病症之個體之生物流體中抗原濃度之增加(例如個體之血清、血

漿、滑液等中抗原濃度增加)來證實。可以本文提供之結合蛋白治療的病症的非限制性實例包括下文及關於醫藥組合物之章節中所論述的彼等病症。

本文提供之DVD-Ig可結合一個抗原或多個抗原。該等抗原包括(但不限於)以下數據庫中所列之目標，該等數據庫以引用的方式併入本文中。此等目標數據庫包括下文所列之彼等：

治療性目標(http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjttd/ttd.asp)；

細胞激素及細胞激素受體(http://www.cytokinewebfacts.com/, http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi及 http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html)；

趨化因子(http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/Chemokine.html)；

趨化因子受體及GPCR(http://csp.medic.kumamoto-u.ac.jp/CSP/Receptor.html, http://www.gpcr.org/7tm/)；

嗅覺受體(Olfactory Receptor)(http://senselab.med.yale.edu/senselab/ORDB/default.asp)；

受體(http://www.iuphar-db.org/iuphar-rd/list/index.htm)；

癌症目標(http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi)；

作為潛在抗體目標之分泌蛋白(http://spd.cbi.pku.edu.cn/)；

蛋白激酶(http://spd.cbi.pku.edu.cn/)及

人類CD標記(http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD_table_final_locked.pdf)及(Zola H, 2005 CD molecules

2005: human cell differentiation molecules Blood, 106:3123-6)。

DVD-Ig適用作治療劑以同時阻斷兩種不同目標，從而增強功效/安全性及/或增加患者覆蓋範圍。該等目標可包括可溶性目標(TNF)及細胞表面受體目標(VEGFR及EGFR)。其亦可用於誘導腫瘤細胞與T細胞(Her2及CD3)之間(對於癌症療法而言)、或自身反應性細胞與效應細胞之間(對於自體免疫疾病或移植而言)、或任何目標細胞與效應細胞之間的重導向細胞毒性以消除任何既定疾病中引起疾病之細胞。

此外，當DVD-Ig經設計以靶向同一受體上的兩個不同抗原決定基時，其可用於引發受體叢集及活化。此有益於製備促效性及拮抗性抗GPCR治療劑。在此情形下，DVD-Ig可用於靶向一個細胞上的兩個不同抗原決定基(包括環區及胞外區域兩者上之抗原決定基)以實現叢集/信號傳導(兩個細胞表面分子)或信號傳導(一個分子上)。類似地，DVD-Ig分子可經設計以藉由靶向CTLA-4胞外區域之兩個不同抗原決定基(或同一抗原決定基之2個複本)來引發CTLA-4接合及負信號，導致免疫反應下調。CTLA-4為用於治療性治療多種免疫學病症的經臨床驗證之目標。CTLA-4/B7相互作用藉由削弱細胞週期進展、IL-2產生及T細胞在活化後的增殖來負調控T細胞活化，且CTLA-4(CD152)嚙合可下調T細胞活化及促進免疫耐受之誘導。然而，藉由CTLA-4之促效性抗體嚙合來削弱T細胞活化之

策略已失敗，因為CTLA-4活化需要接合。如晶體結構分析所證實，CTLA-4/B7之分子相互作用為「斜拉鏈」陣列形式(Stamper 2001 Nature 410:608)。然而，當前可獲得之CTLA-4結合試劑(包括抗CTLA-4 mAb)均不具有接合特性。已進行多種嘗試來解決此問題。在一種情形下，產生細胞成員結合之單鏈抗體，其顯著抑制小鼠之同種異體排斥(Hwang 2002 JI 169:633)。在另一種情形下，產生針對CTLA-4之人工APC表面連接型單鏈抗體，且證明其削弱T細胞反應(Griffin 2000 JI 164:4433)。在兩種情形下，藉由在人工系統中緊密定位之成員結合抗體實現CTLA-4接合。儘管此等實驗提供藉由引發CTLA-4負信號傳導使免疫下調之概念驗證，但此等報導中所使用之試劑不適於治療性用途。為此，可藉由使用靶向CTLA-4胞外區域之兩個不同抗原決定基(或同一抗原決定基之2個複本)的DVD-Ig分子實現CTLA-4接合。基本原理為跨越IgG之兩個結合位點的距離(約150-170Å)過大，以致無法實現CTLA-4之活性接合(2個CTLA-4均二聚體之間為30-50 Å)。然而，DVD-Ig(一個臂)上兩個結合位點之間的距離短得多(亦在30-50 Å範圍內)，從而允許CTLA-4的適當接合。

類似地，DVD-Ig可靶向細胞表面受體複合物之兩個不同成員(例如IL-12R α及β)。此外，DVD-Ig可靶向CR1及可溶性蛋白質/病原體，從而驅使快速清除目標可溶性蛋白質/病原體。

此外，本文提供之DVD-Ig可用於組織特異性傳遞(靶向

組織標記及疾病介體以提高局部PK，從而具有較高功效及/或較低毒性)，包括胞內傳遞(靶向內化受體及胞內分子)、傳遞至腦內(靶向運鐵蛋白受體及CNS疾病介體以跨越血腦屏障)。DVD-Ig亦可用作載體蛋白以經由結合於抗原之非中和抗原決定基而將彼抗原傳遞至特定位置，及亦提高抗原半衰期。此外，DVD-Ig可經設計以物理連接於植入患者體內之醫學裝置或靶向此等醫學裝置(參看Burke, Sandra E.; Kuntz, Richard E.; Schwartz, Lewis B., Zotarolimus eluting stents. Advanced Drug Delivery Reviews (2006), 58(3), 437-446；Surface coatings for biological activation and functionalization of medical devices, Hildebrand, H. F.; Blanchemain, N.; Mayer, G.; Chai, F.; Lefebvre, M.; Boschin, F., Surface and Coatings Technology (2006), 200(22-23), 6318-6324；Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis, Wu, Peng; Grainger, David W., Biomaterials (2006), 27(11), 2450-2467；Mediation of the cytokine network in the implantation of orthopedic devices., Marques, A. P.; Hunt, J. A.; Reis, Rui L., Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine (2005), 377-397)。簡言之，將適當類型之細胞引導至醫藥植入部位可促進癒合且修復正常組織功能。或者，亦提供對在裝置植入後藉由偶合於裝置上或靶向裝置之DVD-Ig釋放之介體(包括(但不限於)細胞激素)的抑制作用。舉例而言，介入心臟病學

多年來使用支架疏通阻塞之動脈及改善血液至心肌之流動。然而，已知傳統裸金屬支架在一些患者體內會引起再狹窄(所治療區域中之動脈再變狹窄)且可產生血液凝塊。最近，已描述塗有抗CD34抗體之支架，其藉由捕捉在整個血液中循環之內皮祖細胞(EPC)來減輕再狹窄且防止出現血液凝塊。內皮細胞為內襯於血管內使血液順暢流動之細胞。EPC黏附於支架之硬質表面上，形成光滑層，該光滑層不僅促進癒合而且亦防止再狹窄及血液凝塊，與使用支架先前相關之併發症(Aoji等人, 2005 J Am Coll Cardiol. 45(10):1574-9)。除改善需要支架之患者的結果以外，對需要心血管繞道手術之患者亦存在意義。舉例而言，塗有抗EPC抗體之修復血管管道(人工動脈)將消除使用來自患者腿部或手臂之動脈用於繞道手術移植的需要。此將減少手術及麻醉次數，繼而將減少冠狀動脈手術死亡。以一定方式設計DVD-Ig，該方式使得其結合於細胞表面標記(諸如CD34)以及已塗於植入之裝置上以促進細胞募集之蛋白質(或任何種類之抗原決定基，包括(但不限於)蛋白質、脂質及多醣)。該等方法一般亦可用於其他醫學植入物。或者，可將DVD-Ig塗於醫學裝置上且在裝置植入且自該裝置釋放所有DVD-Ig後(或可能需要其他新鮮DVD-Ig之任何其他需求，包括已裝載之DVD-Ig老化及變性)，可藉由向患者全身性投與新鮮DVD-Ig再裝載該裝置，其中DVD-Ig經設計以一組結合位點結合於相關目標(細胞激素、細胞表面標記(諸如CD34)等)且以另一組結合位點結合於裝置

上塗有之目標(包括蛋白質，任何種類之抗原決定基，包括(但不限於)脂質、多醣及聚合物)。此技術具有擴展經塗覆植入物之適用性的優勢。

A. DVD-Ig在各種疾病中之用途

本文提供之DVD-Ig分子亦適用作治療各種疾病之治療性分子。該等分子可結合特定疾病中所涉及之一或多種目標。各種疾病中之該等目標之實例描述如下。

A1. 人類自體免疫及發炎反應

一般自體免疫及發炎反應中涉及許多蛋白質，包括C5、CCL1(I-309)、CCL11(嗜酸性粒細胞趨化因子(eotaxin))、CCL13(mcp-4)、CCL15(MIP-1d)、CCL16(HCC-4)、CCL17(TARC)、CCL18(PARC)、CCL19、CCL2(mcp-1)、CCL20(MIP-3a)、CCL21(MIP-2)、CCL23(MPIF-1)、CCL24(MPIF-2/嗜酸性粒細胞趨化因子-2)、CCL25(TECK)、CCL26、CCL3(MIP-1a)、CCL4(MIP-1b)、CCL5(RANTES)、CCL7(mcp-3)、CCL8(mcp-2)、CXCL1、CXCL10(IP-10)、CXCL11(I-TAC/IP-9)、CXCL12(SDF1)、CXCL13、CXCL14、CXCL2、CXCL3、CXCL5(ENA-78/LIX)、CXCL6(GCP-2)、CXCL9、IL13、IL8、CCL13(mcp-4)、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CX3CR1、IL8RA、XCR1(CCXCR1)、IFNA2、IL10、IL13、IL17C、IL1A、IL1B、IL1F10、IL1F5、IL1F6、IL1F7、IL1F8、IL1F9、IL22、IL5、IL8、IL9、LTA、LTB、MIF、SCYE1(內皮單核細胞活化細胞激素)、

SPP1、TNF、TNFSF5、IFNA2、IL10RA、IL10RB、IL13、IL13RA1、IL5RA、IL9、IL9R、ABCF1、BCL6、C3、C4A、CEBPB、CRP、ICEBERG、IL1R1、IL1RN、IL8RB、LTB4R、TOLLIP、FADD、IRAK1、IRAK2、MYD88、NCK2、TNFAIP3、TRADD、TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF4、TRAF5、TRAF6、ACVR1、ACVR1B、ACVR2、ACVR2B、ACVRL1、CD28、CD3E、CD3G、CD3Z、CD69、CD80、CD86、CNR1、CTLA4、CYSLTR1、FCER1A、FCER2、FCGR3A、GPR44、HAVCR2、OPRD1、P2RX7、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、BLR1、CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL13、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CX3CL1、CX3CR1、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCR4、GPR2、SCYE1、SDF2、XCL1、XCL2、XCR1、AMH、AMHR2、BMPR1A、BMPR1B、BMPR2、C19 或 f10(IL27w)、CER1、CSF1、CSF2、CSF3、DKFZp451J0118、FGF2、GFI1、IFNA1、IFNB1、IFNG、IGF1、IL1A、IL1B、IL1R1、IL1R2、IL2、IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL3、IL4、IL4R、IL5、IL5RA、IL6、IL6R、IL6ST、IL7、IL8、IL8RA、

IL8RB、IL9、IL9R、IL10、IL10RA、IL10RB、IL11、IL11RA、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL13、IL13RA1、IL13RA2、IL15、IL15RA、IL16、IL17、IL17R、IL18、IL18R1、IL19、IL20、KITLG、LEP、LTA、LTB、LTB4R、LTB4R2、LTBR、MIF、NPPB、PDGFB、TBX21、TDGF1、TGFA、TGFB1、TGFB1I1、TGFB2、TGFB3、TGFBI、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TH1L、TNF、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF7、TNFRSF8、TNFRSF9、TNFRSF11A、TNFRSF21、TNFSF4、TNFSF5、TNFSF6、TNFSF11、VEGF、ZFPM2及RNF110(ZNF144)。在一個態樣中，提供能夠結合一或多個本文所列目標之DVD-Ig。

涵蓋能夠結合以下成對目標以治療發炎疾病之DVD Ig：TNF與IL-17A；TNF與RANKL；TNF與VEGF；TNF與SOST(序列1)；TNF與DKK；TNF與αVβ3；TNF與NGF；TNF與IL-23p19；TNF與IL-6；TNF與SOST(序列2)；TNF與IL-6R；TNF與CD-20；TNF與LPA；TNF與PGE2；IgE與IL-13(序列1)；IL-13(序列1)與IL23p19；IgE與IL-4；IgE與IL-9(序列1)；IgE與IL-9(序列2)；IgE與IL-13(序列2)；IL-13(序列1)與IL-9(序列1)；IL-13(序列1)與IL-4；IL-13(序列1)與IL-9(序列2)；IL-13(序列2)與IL-9(序列1)；IL-13(序列2)與IL-4；IL-13(序列2)與IL-23p19；IL-13(序列2)與IL-9(序列2)；IL-6R與VEGF；IL-6R與IL-17A；IL-6R與RANKL；IL-17A與IL-1β(序列1)；IL-1β(序列1)與

RANKL；IL-1β(序列1)與VEGF；RANKL與CD-20；IL-1α與IL-1β(序列1)；IL-1α與IL-1β(序列2)(參看實例2.1至2.40)。

A2. 哮喘

過敏性哮喘之特徵在於存在嗜伊紅血球增多、杯狀細胞化生、上皮細胞改變、氣管過度反應(AHR)以及Th2及Th1細胞激素表現以及血清IgE含量升高。目前廣泛認可氣管發炎為哮喘發病機制之潛在關鍵因素，涉及諸如T細胞、B細胞、嗜伊紅血球、肥大細胞及巨噬細胞之發炎性細胞及其分泌之介體(包括細胞激素及趨化因子)的複雜相互作用。皮質類固醇為當今用於哮喘之最重要的消炎治療劑，但其作用機制不具特異性，且存在安全性問題，尤其在青少年患者群體中更是如此。因此有必要開發更具特異性及靶向性之療法。愈來愈多證據表明小鼠中之IL-13模擬許多哮喘特徵，包括AHR、黏液分泌過多及氣管纖維化，而與嗜伊紅血球發炎無關(Finotto等人，International Immunology (2005), 17(8), 993-1007；Padilla等人，Journal of Immunology (2005), 174(12), 8097-8105)。

已暗示IL-13在引起與哮喘相關之病理學反應中起關鍵作用。降低IL-13在肺中之效應的抗IL-13 mAb療法之發展為激勵人心的新方法，其作為哮喘之新穎治療具有相當大的前景。然而，哮喘發病機制中亦涉及差異免疫路徑之其他介體，且除IL-13之外亦阻斷此等介體可提供其他治療益處。該等成對目標包括(但不限於)IL-13及促炎性細胞激

素，諸如腫瘤壞死因子-α(TNF-α)。TNF-α可增強哮喘之發炎反應，且可能與疾病嚴重程度相關聯(McDonnell等人, Progress in Respiratory Research (2001), 31(New Drugs for Asthma, Allergy and COPD), 247-250.)。此表明阻斷IL-13及TNF-α兩者可能具有有益作用，尤其在嚴重氣管疾病中更是如此。在另一實施例中，DVD-Ig結合目標IL-13及TNFα，且用於治療哮喘。

可評估發炎及AHR之動物模型(諸如OVA誘導哮喘之小鼠模型)在此項技術中已知，且可用於測定各種DVD-Ig分子治療哮喘之能力。用於研究哮喘之動物模型揭示於Coffman等人, Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1875-1879；Lloyd等人, Advances in Immunology (2001), 77, 263-295；Boyce等人, Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1869-1873；及Snibson等人, Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (2005), 35(2), 146-52中。除此等成對目標之常規安全性評估以外，可能有必要針對免疫抑制程度進行特定測試且該等測試有助於選擇最佳成對目標(參看Luster等人, Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43；Descotes等人, Developments in biological standardization (1992), 77 99-102；Hart等人, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257)。

基於本文所揭示之基本原理且使用功效及安全性之相同評估模型，可測定DVD-Ig分子可結合且適用於治療哮喘

之其他成對目標。在一實施例中，該等目標包括(但不限於)IL-13與IL-1β，因為IL-1β亦涉及於哮喘之發炎反應中；IL-13與發炎中涉及之細胞激素及趨化因子，諸如IL-13與IL-9；IL-13與IL-4；IL-13與IL-5；IL-13與IL-25；IL-13與TARC；IL-13與MDC；IL-13與MIF；IL-13與TGF-β；IL-13與LHR促效劑；IL-13與CL25；IL-13與SPRR2a；IL-13與SPRR2b；及IL-13與ADAM8。亦提供能夠結合哮喘中涉及之一或多個目標的DVD-Ig。在一些實施例中，目標為CSF1(MCSF)、CSF2(GM-CSF)、CSF3(GCSF)、FGF2、IFNA1、IFNB1、IFNG、組織胺及組織胺受體、IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL4、IL5、IL6、IL7、IL8、IL9、IL10、IL11、IL12A、IL12B、IL13、IL14、IL15、IL16、IL17、IL18、IL19、KITLG、PDGFB、IL2RA、IL4R、IL5RA、IL8RA、IL8RB、IL12RB1、IL12RB2、IL13RA1、IL13RA2、IL18R1、TSLP、CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL13、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL22、CCL24、CX3CL1、CXCL1、CXCL2、CXCL3、XCL1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CX3CR1、GPR2、XCR1、FOS、GATA3、JAK1、JAK3、STAT6、TBX21、TGFB1、TNF、TNFSF6、YY1、CYSLTR1、FCER1A、FCER2、LTB4R、TB4R2、LTBR或殼質酶。

A3. 類風濕性關節炎

類風濕性關節炎(RA)為一種全身性疾病，其特徵在於關

節滑膜中之慢性發炎反應，且與軟骨退化及近關節骨磨損有關。患病關節中表現包括TNF、趨化因子及生長因子之許多促炎性細胞激素。向RA小鼠模型全身性投與抗TNF抗體或sTNFR融合蛋白顯示消炎及關節保護。藉由靜脈內投與英利昔單抗(Harriman G, Harper LK, Schaible TF. 1999 Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. Ann Rheum Dis 58 增刊 1:I61-4)(一種嵌合抗TNF mAb)阻斷RA患者之TNF活性的臨床研究已提供證據表明TNF調控IL-6、IL-8、MCP-1及VEGF產生、免疫及發炎性細胞至關節中之募集、血管生成及降低基質金屬蛋白酶1及3血液含量。類風濕性關節炎之發炎路徑的較佳理解導致鑑別類風濕性關節炎中涉及的其他治療目標。過去幾年中，已在隨機對照試驗中測試有前景之治療劑，諸如介白素-6拮抗劑(由Chugai, Roche開發之IL-6受體抗體MRA)(參看Nishimoto, Norihiro等人, Arthritis & Rheumatism (2004), 50(6), 1761-1769)、CTLA4Ig(阿巴西普(abatacept)，Genovese Mc等人, 2005 Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 353:1114-23.)及抗B細胞療法(利妥昔單抗；Okamoto H, Kamatani N. 2004 Rituximab for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 351:1909)。已鑑別出其他細胞激素，且已顯示其在動物模型中具有益處，包括介白素-15(治療性抗體HuMax-IL_15, AMG 714，參看Baslund, Bo等人, Arthritis & Rheumatism (2005), 52(9),

2686-2692)、介白素-17及介白素-18，且目前正在進行此等試劑之臨床試驗。雙特異性抗體療法組合抗TNF及另一介體在提高臨床功效及/或患者覆蓋範圍方面具有極大潛力。舉例而言，阻斷TNF及VEGF可能根除發炎及血管生成，其皆涉及於RA病理生理學中。亦涵蓋以特異性DVD Ig阻斷RA中涉及之其他成對目標，包括(但不限於)TNF與IL-18；TNF與IL-12；TNF與IL-23；TNF與IL-1β；TNF與MIF；TNF與IL-17；及TNF與IL-15。除對此等成對目標之常規安全性評估以外，可能有必要針對免疫抑制程度進行特定測試且該等測試有助於選擇最佳成對目標(參看Luster等人, Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43；Descotes等人, Developments in biological standardization (1992), 77 99-102；Hart等人, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257)。可使用臨床前動物RA模型(諸如膠原蛋白誘導關節炎之小鼠模型)評估DVD Ig分子是否將適用於治療類風濕性關節炎。其他適用模型亦為此項技術中所熟知(參看Brand DD., Comp Med. (2005) 55(2):114-22)。基於親本抗體對人類及小鼠直系同源物之交叉反應性(例如對人類與小鼠TNF、人類與小鼠IL-15等之反應性)，可以「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig分子進行小鼠CIA模型中之驗證研究；簡言之，基於兩個(或兩個以上)小鼠目標特異性抗體之DVD-Ig可在可能的程度上匹配用於人類DVD-Ig建構之親本人類抗體或人類化抗體之特徵(類似親和力、類似中和效能、類似半衰期等)。

A4. SLE

SLE之免疫病原性特點為多株B細胞活化，此導致高球蛋白血症、產生自體抗體及形成免疫複合物。基本異常似乎為T細胞由於全身性T細胞功能障礙而無法抑制禁忌B細胞純系。此外，若干細胞激素(諸如IL-10)以及起始第二信號之協同刺激分子(諸如CD40及CD40L、B7及CD28及CTLA-4)促進B細胞與T細胞相互作用。此等相互作用，連同免疫複合物及細胞凋亡物質的吞噬細胞清除受損，使免疫反應及由此導致之組織損傷持續。以下目標可涉及於SLE中且可潛在地用於供治療性干預的DVD-Ig方法中：B細胞靶向療法：CD-20、CD-22、CD-19、CD28、CD4、CD80、HLA-DRA、IL10、IL2、IL4、TNFRSF5、TNFRSF6、TNFSF5、TNFSF6、BLR1、HDAC4、HDAC5、HDAC7A、HDAC9、ICOSL、IGBP1、MS4A1、RGS1、SLA2、CD81、IFNB1、IL10、TNFRSF5、TNFRSF7、TNFSF5、AICDA、BLNK、GALNAC4S-6ST、HDAC4、HDAC5、HDAC7A、HDAC9、IL10、IL11、IL4、INHA、INHBA、KLF6、TNFRSF7、CD28、CD38、CD69、CD80、CD83、CD86、DPP4、FCER2、IL2RA、TNFRSF8、TNFSF7、CD24、CD37、CD40、CD72、CD74、CD79A、CD79B、CR2、IL1R2、ITGA2、ITGA3、MS4A1、ST6GAL1、CD1C、CHST10、HLA-A、HLA-DRA及NT5E.；協同刺激信號：CTLA4或B7.1/B7.2；抑制B細胞存活：BlyS、BAFF；補體失活：C5；細胞激素調

節：關鍵原理在於任何組織中之淨生物反應均為促炎性細胞激素或消炎細胞激素局部含量之間的平衡結果(參看Sfikakis PP等人, 2005 Curr Opin Rheumatol 17:550-7)。SLE視作Th-2驅動之疾病，已證實其中血清IL-4、IL-6、IL-10升高。在一些實施例中，DVD Ig能夠結合IL-4、IL-6、IL-10、IFN-α或TNF-α。本文所述之目標組合將增強針對SLE之治療功效，其可在多種狼瘡臨床前模型中進行測試(參看Peng SL (2004) Methods Mol Med.; 102:227-72)。基於親本抗體對人類及小鼠直系同源物之交叉反應性(例如對人類及小鼠CD20、人類及小鼠干擾素α等之反應性)，可以「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig分子進行小鼠狼瘡模型中之驗證研究；簡言之，基於兩個(或兩個以上)小鼠目標特異性抗體之DVD-Ig可在可能之程度上匹配用於人類DVD-Ig建構之親本人類抗體或人類化抗體之特徵(類似親和力、類似中和效能、類似半衰期等)。

A5. 多發性硬化症

多發性硬化症(MS)為病因基本上未知之一種複雜的人類自體免疫型疾病。在整個神經系統中髓鞘鹼性蛋白(MBP)的免疫破壞為多發性硬化症之主要病理。MS為具有涉及CD4+及CD8+ T細胞浸潤之複雜病理及中樞神經系統內之反應之疾病。細胞激素、反應性氮物質及協同刺激分子在CNS中之表現皆已關於MS有所描述。主要考慮因素為促進產生自體免疫的免疫機制。詳言之，抗原表現、細胞激素與白血球相互作用及有助於平衡/調節其他T細胞(諸如Th1

及Th2細胞)之調控性T細胞為治療目標鑑別之重要方面。

IL-12為由APC產生且促進Th1效應細胞分化之促炎性細胞激素。IL-12在罹患MS之患者正形成之病變中以及在罹患EAE之動物體內產生。先前已展示干擾IL-12路徑可有效防止齧齒動物之EAE，且使用抗IL-12 mAb活體內中和IL-12p40在普通狨猿之髓鞘誘發性EAE模型中具有有益作用。

TWEAK為TNF家族之成員，其組成性表現於中樞神經系統(CNS)中，視細胞類型而定具有促炎性、增殖性或細胞凋亡效應。其受體Fn14係由內皮細胞、反應性星形膠質細胞及神經元表現於CNS中。在實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)期間，脊髓中之TWEAK及Fn14 mRNA表現增加。對C57BL/6小鼠之髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)誘發之EAE進行抗TWEAK抗體治療在預致敏階段後治療小鼠時會引起疾病嚴重程度及白血球浸潤降低。

一個實施例係關於能夠結合一或多種(例如兩種)目標的DVD Ig分子。在一些實施例中，目標為IL-12、TWEAK、IL-23、CXCL13、CD40、CD40L、IL-18、VEGF、VLA-4、TNF、CD45RB、CD200、IFNγ、GM-CSF、FGF、C5、CD52或CCR2。一實施例包括雙特異性抗IL-12/TWEAK DVD Ig作為有益於治療MS之治療劑。

若干用於評估DVD-Ig分子治療MS之適用性的動物模型為此項技術所已知(參看Steinman L等人, (2005) Trends Immunol. 26(11):565-71；Lublin FD.等人, (1985) Springer

Semin Immunopathol. 8(3):197-208；Genain CP等人，(1997) J Mol Med. 75(3):187-97；Tuohy VK等人，(1999) J Exp Med. 189(7):1033-42；Owens T等人，(1995) Neurol Clin. 13(1):51-73；及't Hart BA等人，(2005) J Immunol 175(7):4761-8)。基於人類及動物物種直系同源物之親本抗體交叉反應性(例如人類及小鼠IL-12、人類及小鼠TWEAK等之反應性)，可以「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig分子進行小鼠EAE模型中之驗證研究；簡言之，基於兩個(或兩個以上)小鼠目標特異性抗體之DVD-Ig可在可能的程度上匹配用於人類DVD-Ig建構之親本人類抗體或人類化抗體之特徵(類似親和力、類似中和效能、類似半衰期等)。相同概念適用於其他非齧齒動物物種之動物模型，其中將選擇「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig用於預期藥理學及可能的安全性研究。除對此等成對目標之常規安全性評估以外，有必要針對免疫抑制程度進行特定測試且該等測試有助於選擇最佳成對目標(參看Luster等人，Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43；Descotes等人, Developments in biological standardization (1992), 77 99-102；Jones R. 2000 Rovelizumab (ICOS Corp). IDrugs. 3(4):442-6)。

A6. 敗血症

敗血症之病理生理係由革蘭氏陰性生物體(脂多醣[LPS]、脂質A、內毒素)及革蘭氏陽性生物體(脂磷壁酸(lipoteichoic acid)、肽聚糖)之外膜組分起始。此等外膜組分能夠結合於單核細胞表面上之CD14受體。根據最近描

述之toll樣受體，接著將信號傳遞至細胞，導致最終產生促炎性細胞激素腫瘤壞死因子-α(TNF-α)及介白素-1(IL-1)。嚴重發炎及免疫反應為敗血性休克之基本特徵，且在由敗血症誘導之組織損傷、多器官衰竭及死亡之發病機制中起重要作用。細胞激素(尤其腫瘤壞死因子(TNF)及介白素(IL-1))已經展示為敗血性休克之關鍵介體。此等細胞激素對組織具有直接毒性作用；其亦活化磷脂酶A2。此等及其他效應導致血小板活化因子濃度增加、促進氧化氮合成酶活性、促進嗜中性白血球之組織浸潤及促進嗜中性白血球活性。

對敗血症及敗血性休克之治療仍為臨床難題，且以針對發炎反應之生物反應調節劑(亦即抗TNF、抗MIF)進行之新近前瞻性試驗僅展示中等臨床益處。最近，關注轉向目的在於逆轉免疫抑制伴發期之治療。對實驗動物及危重患者之研究已表明淋巴器官及一些實質組織之細胞凋亡增強促成此免疫抑制、無反應性及器官系統功能障礙。在敗血症症候群期間，淋巴細胞細胞凋亡可由缺乏IL-2或由釋放糖皮質激素、顆粒酶或所謂之「死亡」細胞激素(即腫瘤壞死因子α或Fas配位體)引發。細胞凋亡經由胞內及/或粒線體卡斯蛋白酶之自體活化繼續進行，該自體活化可受Bcl-2家族之促細胞凋亡及抗細胞凋亡成員影響。在實驗動物中，用細胞凋亡抑制劑治療不僅可防止淋巴細胞之細胞凋亡；其亦可改善結果。儘管對抗細胞凋亡劑之臨床試驗在很大程度上歸因於與其投與及組織靶向相關之技術困

難而難以進行，但抑制淋巴細胞細胞凋亡代表用於敗血症患者之有吸引力的治療目標。同樣，靶向發炎性介體及細胞凋亡介體之雙特異性藥劑可具有其他益處。一個實施例係關於能夠結合一或多種涉及於敗血症中之目標(在一實施例，兩種目標)的DVD Ig。在一些實施例中，目標為TNF、IL-1、MIF、IL-6、IL-8、IL-18、IL-12、IL-23、FasL、LPS、Toll樣受體、TLR-4、組織因子、MIP-2、ADORA2A、CASP1、CASP4、IL-10、IL-1B、NFKB1、PROC、TNFRSF1A、CSF3、CCR3、IL1RN、MIF、NFKB1、PTAFR、TLR2、TLR4、GPR44、HMOX1、中期因子(midkine)、IRAK1、NFKB2、SERPINA1、SERPINE1或TREM1。該等DVD Ig對於敗血症之功效可在此項技術中已知之臨床前動物模型中評估(參看Buras JA等人, (2005) Nat Rev Drug Discov. 4(10):854-65以及Calandra T等人, (2000) Nat Med. 6(2):164-70)。

A7. 神經病症

A7.1. 神經退化性疾病

神經退化性疾病為慢性的(在該情形中，其通常為年齡相關性的)或急性的(例如中風、創傷性腦損傷、脊髓損傷等)。其特徵在於神經元功能進行性喪失(神經元細胞死亡、脫髓鞘)、運動性喪失及記憶喪失。關於慢性神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病)之基礎之機制的新興知識展示複雜病源學且已認可多種因素造成其產生及進展，例如年齡、血糖狀況、類澱粉蛋白產生及多聚化、晚期糖基化

終點產物(AGE)(其結合其受體RAGE(AGE之受體))積聚、腦氧化應激增加、腦血流量減少、包括發炎性細胞激素及趨化因子之釋放的神經發炎、神經元功能障礙及微神經膠質細胞活化。因此，此等慢性神經退化性疾病代表多種細胞類型與介體之間的複雜相互作用。針對該等疾病之治療策略有限且主要為用非特異性消炎劑(例如皮質類固醇、COX抑制劑)阻斷發炎過程或使用防止神經元喪失及/或突觸功能之藥劑。此等治療不能終止疾病進展。新近研究表明更具靶向性之療法(諸如針對可溶性A-b肽(包括A-b寡聚形式)之抗體)不僅可有助於終止疾病進展且亦可有助於維持記憶力。此等初步觀測結果表明靶向一種以上疾病介體(例如A-b及促炎性細胞激素(諸如TNF))之特異性療法對慢性神經退化性疾病所提供的治療功效甚至比靶向單一疾病機制(例如單獨可溶性A-b)所觀測到之治療功效更好。(參看C.E. Shepherd等人, Neurobiol Aging. 2005年10月24日；Nelson RB., Curr Pharm Des. 2005; 11:3335; William L. Klein.; Neurochem Int. 2002; 41:345；Michelle C Janelsins等人, J Neuroinflammation. 2005; 2:23；Soloman B., Curr Alzheimer Res. 2004; 1:149；Igor Klyubin等人, Nat Med. 2005; 11:556-61；Arancio O等人, EMBO Journal (2004) 1-10；Bornemann KD等人, Am J Pathol. 2001; 158:63；Deane R等人, Nat Med. 2003; 9:907-13；以及Eliezer Masliah等人, Neuron. 2005; 46:857)。

本文提供之DVD-Ig分子可結合一或多種涉及於諸如阿

茲海默氏病之慢性神經退化性疾病中的目標。該等目標包括(但不限於)涉及於AD發病機制中之任何可溶性或細胞表面介體，例如AGE(S100 A、兩性黴素)、促炎性細胞激素(例如IL-1)、趨化因子(例如MCP 1)、抑制神經再生之分子(例如Nogo、RGM A)、增強神經突生長之分子(神經營養素(neurotrophin))及可介導血腦屏障處之轉運的分子(例如運鐵蛋白受體、胰島素受體或RAGE)。DVD-Ig分子之功效可在諸如過度表現類澱粉前驅蛋白或RAGE且形成阿茲海默氏病樣症狀之轉殖基因小鼠的臨床前動物模型中得以驗證。此外，可建構DVD-Ig分子且測試其在動物模型中之功效，且可選擇最佳治療性DVD-Ig在人類患者中進行測試。DVD-Ig分子亦可用於治療其他神經退化性疾病，諸如帕金森氏病。α-突觸核蛋白(Alpha-Synuclein)涉及於帕金森氏病的病理中。能夠靶向α-突觸核蛋白及發炎性介體(諸如TNF、IL-1、MCP-1)之DVD-Ig可證明為帕金森氏病之有效療法且亦涵蓋在內。

A7.2 神經元再生及脊髓損傷

儘管對病理機制的認識增加，但脊髓損傷(SCI)仍為一種破壞性病狀且代表特徵在於高醫藥需求之醫學適應症。大多數脊髓損傷為挫傷或壓傷且原發性損傷後通常為使初始損傷惡化且引起病變區域顯著擴大(有時10倍以上)之繼發性損傷機制(發炎性介體，例如細胞激素及趨化因子)。SCI中之此等原發性及繼發性機制與由其他方式(例如中風)引起之腦損傷中之機制極相似。沒有令人滿意之治療

法，且高劑量快速注射甲潑尼龍(methylprednisolone)(MP)為唯一在損傷後8小時之短時間期內使用之療法。然而，此治療僅意欲預防繼發性損傷而不引起任何顯著功能恢復。其由於缺乏明確功效且不利作用嚴重(如免疫抑制伴有後續感染及嚴重組織病理學肌肉改變)而受到嚴厲批評。無其他刺激內源再生潛能之藥物、生物劑或小分子獲批准，但近年來有前景之治療原理及藥物候選物已在SCI動物模型中展示功效。在很大程度上，人類SCI功能恢復之缺乏係由抑制病變部位處、疤痕組織中、髓鞘中以及損傷相關細胞上之神經突生長之因子所引起。該等因子為髓鞘相關蛋白NogoA、OMgp及MAG、RGM A、疤痕相關CSPG(硫酸軟骨素蛋白聚糖)及反應性星形膠質細胞上之抑制因子(一些臂板蛋白(semaphorin)及蝶素(ephrin))。然而，在病變部位處不僅發現生長抑制性分子且亦發現神經突生長刺激因子(如神經營養素、層黏連蛋白、L1及其他因子)。神經突生長抑制性分子及生長促進分子之此組合可解釋阻斷如NogoA或RGM A之單一因子會在齧齒動物SCI模型中引起顯著功能恢復，因為減小抑制性影響可使平衡自生長抑制作用轉向生長促進作用。然而，在阻斷單一神經突外生長抑制分子下觀測到之恢復不完全。為實現更快且更顯著之恢復，可能需要阻斷兩種神經突外生長抑制分子(例如Nogo及RGM A)，或阻斷神經突外生長抑制分子且增強神經突外生長增強分子(例如Nogo與神經營養素)之功能，或阻斷神經突外生長抑制分子(例如Nogo)及促炎

性分子(例如TNF)(參看McGee AW等人, (2003) Trends Neurosci. 26:193；Marco Domeniconi等人, (2005) J. Neurol. Sci. 233:43；Milan Makwana1等人, (2005) FEBS J. 272:2628；Barry J. Dickson (2002) Science 298:1959；Felicia Yu Hsuan Teng等人, (2005) J. Neurosci. Res. 79:273；Tara Karnezis等人, (2004) Nature Neuroscience 7:736；Gang Xu等人, (2004) J. Neurochem. 91:1018)。

在一個態樣中，提供能夠結合以下成對目標之DVD-Ig：諸如NgR與RGM A；NogoA與RGM A；MAG與RGM A；OMGp與RGM A；RGM A與RGM B；CSPG與RGM A；聚集蛋白聚糖(aggrecan)、中期因子(midkine)、神經蛋白聚糖(neurocan)、多功能蛋白聚糖(versican)、磷酸蛋白聚糖(phosphacan)、Te38與TNF-α；與促進樹突及軸突萌芽之抗體組合之Aβ球聚體特異性抗體。樹突病變為AD的極早期症象，且已知NOGO A限制樹突生長。可將該類型之ab與任一種SCI-候選物(髓鞘-蛋白質)Ab組合。其他DVD-Ig目標可包括NgR-p75、NgR-Troy、NgR-Nogo66(Nogo)、NgR-Lingo、Lingo-Troy、Lingo-p75、MAG或Omgp之任何組合。此外，目標亦可包括涉及抑制神經突之任何可溶性或細胞表面之介體，例如Nogo、Ompg、MAG、RGM A、臂板蛋白、蝶素、可溶性A-b、促炎性細胞激素(例如IL-1)、趨化因子(例如MIP 1a)、抑制神經再生之分子。抗nogo/抗RGM A或類似DVD-Ig分子之功效可在脊髓損傷之臨床前動物模型中得以驗證。此外，可建構此等DVD-Ig

分子且測試其在動物模型中之功效，且可選擇最佳治療性DVD-Ig在人類患者中進行測試。此外，可建構靶向單一受體(例如結合三種配位體Nogo、Ompg及MAG之Nogo受體以及結合A-b及S100 A之RAGE)上之兩個不同配位體結合位點的DVD-Ig分子。此外，在如多發性硬化症之免疫疾病中，例如nogo及nogo受體之神經突外生長抑制劑亦在防止神經再生中起作用。已在多發性硬化症之動物模型中顯示，抑制nogo-nogo受體相互作用可以增強恢復。因此，可阻斷一種免疫介體(例如細胞激素，如IL-12)及神經突外生長抑制分子(例如nogo或RGM)功能的DVD-Ig分子之功效可提供比單獨阻斷免疫或神經突外生長抑制分子之功效更快且更大之功效。

一般而言，抗體不以有效及相關方式跨越血腦屏障(BBB)。然而，在某些神經性疾病(例如中風、創傷性腦損傷、多發性硬化症等)中，BBB可能受損且使DVD-Ig及抗體進入腦中之穿透作用增強。在未出現BBB滲漏之其他神經病狀中，可使用對內源轉運系統之靶向，該等轉運系統包括載體介導之轉運體(諸如葡萄糖及胺基酸載體)及BBB血管內皮上的受體介導之轉胞吞作用(transcytosis)介導之細胞結構/受體，從而使DVD-Ig可能經由跨BBB轉運。位於BBB而使該轉運成為可能之結構包括(但不限於)胰島素受體、運鐵蛋白受體、LRP及RAGE。另外，策略使DVD-Ig亦能夠作為穿梭載體(shuttle)將潛在藥物(包括低分子量藥物、奈米粒子及核酸)轉運至CNS中(Coloma MJ等人，

(2000) Pharm Res. 17(3):266-74；Boado RJ等人，(2007) Bioconjug. Chem. 18(2):447-55)。

A8. 腫瘤病症

單株抗體療法已顯現為癌症之重要治療模式(von Mehren M等人，(2003) Annu. Rev. Med. 54: 343-69)。抗體可藉由誘導細胞凋亡、重導向細胞毒性、干擾配位體-受體相互作用或阻止對贅生性表型關鍵之蛋白質表現來發揮抗腫瘤作用。此外，抗體可靶向腫瘤微環境之組分，擾亂重要結構，諸如腫瘤相關血管結構形成。抗體亦可靶向配位體為生長因子之受體，諸如表皮生長因子受體。抗體因此抑制刺激細胞生長之天然配位體結合於靶向之腫瘤細胞。或者，抗體可誘導抗個體基因型網狀物、補體介導之細胞毒性或抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。使用靶向兩種各別腫瘤介體之雙特異性結合蛋白相較於單特異性療法將可能提供其他益處。

在另一實施例中，DVD Ig能夠結合VEGF與磷脂醯絲胺酸；VEGF與ErbB3；VEGF與PLGF；VEGF與ROBO4；VEGF與BSG2；VEGF與CDCP1；VEGF與ANPEP；VEGF與c-MET；HER-2與ERB3；HER-2與BSG2；HER-2與CDCP1；HER-2與ANPEP；EGFR與CD64；EGFR與BSG2；EGFR與CDCP1；EGFR與ANPEP；IGF1R與PDGFR；IGF1R與VEGF；IGF1R與CD20；CD20與CD74；CD20與CD30；CD20與DR4；CD20與VEGFR2；CD20與CD52；CD20與CD4；HGF與c-MET；HGF與NRP1；HGF

與磷脂醯絲胺酸；ErbB3與IGF1R；ErbB3與IGF1,2；c-Met與Her-2；c-Met與NRP1；c-Met與IGF1R；IGF1,2與PDGFR；IGF1,2與CD20；IGF1,2與IGF1R；IGF2與EGFR；IGF2與HER2；IGF2與CD20；IGF2與VEGF；IGF2與IGF1R；IGF1與IGF2；PDGFRa與VEGFR2；PDGFRa與PLGF；PDGFRa與VEGF；PDGFRa與c-Met；PDGFRa與EGFR；PDGFRb與VEGFR2；PDGFRb與c-Met；PDGFRb與EGFR；RON與c-Met；RON與MTSP1；RON與MSP；RON與CDCP1；VGFR1與PLGF；VGFR1與RON；VGFR1與EGFR；VEGFR2與PLGF；VEGFR2與NRP1；VEGFR2與RON；VEGFR2與DLL4；VEGFR2與EGFR；VEGFR2與ROBO4；VEGFR2與CD55；LPA與S1P；EPHB2與RON；CTLA4與VEGF；CD3與EPCAM；CD40與IL6；CD40與IGF；CD40與CD56；CD40與CD70；CD40與VEGFR1；CD40與DR5；CD40與DR4；CD40與APRIL；CD40與BCMA；CD40與RANKL；CD28與MAPG；CD80與CD40；CD80與CD30；CD80與CD33；CD80與CD74；CD80與CD2；CD80與CD3；CD80與CD19；CD80與CD4；CD80與CD52；CD80與VEGF；CD80與DR5；CD80與VEGFR2；CD22與CD20；CD22與CD80；CD22與CD40；CD22與CD23；CD22與CD33；CD22與CD74；CD22與CD19；CD22與DR5；CD22與DR4；CD22與VEGF；CD22與CD52；CD30與CD20；CD30與CD22；CD30與CD23；CD30與CD40；CD30與VEGF；CD30與CD74；CD30與

CD19；CD30與DR5；CD30與DR4；CD30與VEGFR2；CD30與CD52；CD30與CD4；CD138與RANKL；CD33與FTL3；CD33與VEGF；CD33與VEGFR2；CD33與CD44；CD33與DR4；CD33與DR5；DR4與CD137；DR4與IGF1,2；DR4與IGF1R；DR4與DR5；DR5與CD40；DR5與CD137；DR5與CD20；DR5與EGFR；DR5與IGF1,2；DR5與IGFR；DR5與HER-2；以及EGFR與DLL4。其他目標組合包括EGF/erb-2/erb-3家族中之一或多個成員。腫瘤疾病中所涉及的可結合DVD Ig之其他目標(一或多種)包括(但不限於)：CD52、CD20、CD19、CD3、CD4、CD8、BMP6、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、IL24、INHA、TNF、TNFSF10、BMP6、EGF、FGF1、FGF10、FGF11、FGF12、FGF13、FGF14、FGF16、FGF17、FGF18、FGF19、FGF2、FGF20、FGF21、FGF22、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、GRP、IGF1、IGF2、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、INHA、TGFA、TGFB1、TGFB2、TGFB3、VEGF、CDK2、FGF10、FGF18、FGF2、FGF4、FGF7、IGF1R、IL2、BCL2、CD164、CDKN1A、CDKN1B、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2C、CDKN3、GNRH1、IGFBP6、IL1A、IL1B、ODZ1、PAWR、PLG、TGFB1I1、AR、BRCA1、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、E2F1、EGFR、ENO1、ERBB2、ESR1、ESR2、IGFBP3、IGFBP6、IL2、INSL4、MYC、NOX5、

NR6A1、PAP、PCNA、PRKCQ、PRKD1、PRL、TP53、FGF22、FGF23、FGF9、IGFBP3、IL2、INHA、KLK6、TP53、CHGB、GNRH1、IGF1、IGF2、INHA、INSL3、INSL4、PRL、KLK6、SHBG、NR1D1、NR1H3、NR1I3、NR2F6、NR4A3、ESR1、ESR2、NR0B1、NR0B2、NR1D2、NR1H2、NR1H4、NR1I2、NR2C1、NR2C2、NR2E1、NR2E3、NR2F1、NR2F2、NR3C1、NR3C2、NR4A1、NR4A2、NR5A1、NR5A2、NR6A1、PGR、RARB、FGF1、FGF2、FGF6、KLK3、KRT1、APOC1、BRCA1、CHGA、CHGB、CLU、COL1A1、COL6A1、EGF、ERBB2、ERK8、FGF1、FGF10、FGF11、FGF13、FGF14、FGF16、FGF17、FGF18、FGF2、FGF20、FGF21、FGF22、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、GNRH1、IGF1、IGF2、IGFBP3、IGFBP6、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、IL24、INHA、INSL3、INSL4、KLK10、KLK12、KLK13、KLK14、KLK15、KLK3、KLK4、KLK5、KLK6、KLK9、MMP2、MMP9、MSMB、NTN4、ODZ1、PAP、PLAU、PRL、PSAP、SERPINA3、SHBG、TGFA、TIMP3、CD44、CDH1、CDH10、CDH19、CDH20、CDH7、CDH9、CDH1、CDH10、CDH13、CDH18、CDH19、CDH20、CDH7、CDH8、CDH9、ROBO2、CD44、ILK、ITGA1、APC、CD164、COL6A1、MTSS1、PAP、TGFB1I1、AGR2、AIG1、AKAP1、AKAP2、CANT1、CAV1、

CDH12、CLDN3、CLN3、CYB5、CYC1、DAB2IP、DES、DNCL1、ELAC2、ENO2、ENO3、FASN、FLJ12584、FLJ25530、GAGEB1、GAGEC1、GGT1、GSTP1、HIP1、HUMCYT2A、IL29、K6HF、KAI1、KRT2A、MIB1、PART1、PATE、PCA3、PIAS2、PIK3CG、PPID、PR1、PSCA、SLC2A2、SLC33A1、SLC43A1、STEAP、STEAP2、TPM1、TPM2、TRPC6、ANGPT1、ANGPT2、ANPEP、ECGF1、EREG、FGF1、FGF2、FIGF、FLT1、JAG1、KDR、LAMA5、NRP1、NRP2、PGF、PLXDC1、STAB1、VEGF、VEGFC、ANGPTL3、BAI1、COL4A3、IL8、LAMA5、NRP1、NRP2、STAB1、ANGPTL4、PECAM1、PF4、PROK2、SERPINF1、TNFAIP2、CCL11、CCL2、CXCL1、CXCL10、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL9、IFNA1、IFNB1、IFNG、IL1B、IL6、MDK、EDG1、EFNA1、EFNA3、EFNB2、EGF、EPHB4、FGFR3、HGF、IGF1、ITGB3、PDGFA、TEK、TGFA、TGFB1、TGFB2、TGFBR1、CCL2、CDH5、COL18A1、EDG1、ENG、ITGAV、ITGB3、THBS1、THBS2、BAD、BAG1、BCL2、CCNA1、CCNA2、CCND1、CCNE1、CCNE2、CDH1(E-鈣黏素)、CDKN1B(p27Kip1)、CDKN2A(p16INK4a)、COL6A1、CTNNB1(b-索烴素)、CTSB(組織蛋白酶B)、ERBB2(Her-2)、ESR1、ESR2、F3(TF)、FOSL1(FRA-1)、GATA3、GSN(膠溶素)、IGFBP2、IL2RA、IL6、IL6R、

IL6ST(醣蛋白130)、ITGA6(a6整合素)、JUN、KLK5、KRT19、MAP2K7(c-Jun)、MKI67(Ki-67)、NGFB(NGF)、NGFR、NME1(NM23A)、PGR、PLAU(uPA)、PTEN、SERPINB5(乳腺絲抑蛋白)、SERPINE1(PAI-1)、TGFA、THBS1(血小板反應蛋白-1)、TIE(Tie-1)、TNFRSF6(Fas)、TNFSF6(FasL)、TOP2A(拓撲異構酶Iia)、TP53、AZGP1(鋅-a-醣蛋白)、BPAG1(網蛋白(plectin))、CDKN1A(p21Wap1/Cip1)、CLDN7(緊密連接蛋白-7(claudin-7))、CLU(凝聚素(clusterin))、ERBB2(Her-2)、FGF1、FLRT1(纖維結合蛋白)、GABRP(GABAa)、GNAS1、ID2、ITGA6(a6整合素)、ITGB4(b 4整合素)、KLF5(GC Box BP)、KRT19(角蛋白19)、KRTHB6(毛髮特異性II型角蛋白)、MACMARCKS、MT3(金屬硫蛋白-III(metallothionectin-III))、MUC1(黏蛋白)、PTGS2(COX-2)、RAC2(p21Rac2)、S100A2、SCGB1D2(親脂素B(lipophilin B))、SCGB2A1(乳腺珠蛋白2(mammaglobin 2))、SCGB2A2(乳腺珠蛋白1)、SPRR1B(Spr1)、THBS1、THBS2、THBS4、及TNFAIP2(B94)、RON、c-Met、CD64、DLL4、PLGF、CTLA4、磷脂醯絲胺酸、ROBO4、CD80、CD22、CD40、CD23、CD28、CD80、CD55、CD38、CD70、CD74、CD30、CD138、CD56、CD33、CD2、CD137、DR4、DR5、RANKL、VEGFR2、PDGFR、VEGFR1、MTSP1、MSP、EPHB2、EPHA1、EPHA2、EpCAM、PGE2、NKG2D、LPA、SIP、APRIL、BCMA、MAPG、FLT3、PDGFRα、

PDGFRβ、ROR1、PSMA、PSCA、SCD1或CD59。

IV. 醫藥組合物

亦提供包含本文揭示之結合蛋白及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。包含本文揭示之結合蛋白的醫藥組合物係用於(但不限於)診斷、偵測或監測病症；預防、治療、處理或改善病症或其一或多種症狀；及/或研究。在一特定實施例中，組合物包含一或多種本文揭示之結合蛋白。在另一實施例中，醫藥組合物包含一或多種結合蛋白及除本文提供之結合蛋白以外的一或多種用於治療病症的預防劑或治療劑。在一實施例中，已知預防劑或治療劑適用於或已用於或目前正用於預防、治療、處理或改善病症或其一或多種症狀。根據此等實施例，組合物可進一步包含載劑、稀釋劑或賦形劑。

本文提供之結合蛋白可併入適於向個體投與之醫藥組合物中。通常，醫藥組合物包含結合蛋白及醫藥學上可接受之載劑。如本文所用之「醫藥學上可接受之載劑」包括在生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張及吸收延遲劑及其類似物。醫藥學上可接受之載劑的實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多者以及其組合。在一些實施例中，組合物中包括等張劑，例如糖；諸如甘露糖醇、山梨糖醇之多元醇；或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含微量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其增強結合蛋白或抗原結合部分

之存放期或有效性。

各種傳遞系統為已知的且可用於投與一或多種本文提供之結合蛋白或一或多種結合蛋白與適用於預防、處理、治療或改善病症或其一或多種症狀之預防劑或治療劑的組合，例如囊封於脂質體、微粒、微膠囊中；能夠表現結合蛋白或抗原結合片段之重組細胞；受體介導之內飲作用(參看例如Wu及Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987))；建構作為反轉錄病毒或其他載體之一部分之核酸等。投與預防劑或治療劑的方法包括(但不限於)非經腸投與(例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內及皮下)、硬膜外投與、腫瘤內投與及黏膜投與(例如鼻內及經口途徑)。此外，可例如藉由使用吸入器或噴霧器及具有氣霧劑之調配物使用肺部投與。參看例如美國專利第6,019,968號；第5,985,320號；第5,985,309號；第5,934,272號；第5,874,064號；第5,855,913號；第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號；第WO 97/32572號；第WO 97/44013號；第WO 98/31346號；及第WO 99/66903號。在一個實施例中，使用Alkermes AIR®肺部藥物傳遞技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投與結合蛋白、組合療法或本文揭示之組合物。在一特定實施例中，肌肉內、靜脈內、腫瘤內、經口、鼻內、肺部或皮下投與本文揭示之預防劑或治療劑。預防劑或治療劑可藉由任何適宜途徑，例如藉由輸注或快速注射、藉由經上皮或皮膚黏膜內層(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜等)吸收投

與且其可與其他生物活性劑一起投與。投與可為全身性或局部投與。

在一實施例中，可使用如下方法靶向腫瘤細胞：使偶合抗體之碳奈米管(CNT)與腫瘤細胞在活體外特異性結合，隨後用近紅外(NIR)光對其進行高特異性切除術。舉例而言，可使用經生物素標記之極性脂質來製備穩定、生物相容性、無細胞毒性之CNT分散液，接著使其連接於一或兩種針對一或多種腫瘤抗原(例如CD22)之不同中性抗生物素蛋白(neutralite avidin)衍生之DVD-Ig上(Chakravarty, P.等人, (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:8697-8702)。

在一特定實施例中，可能需要向需要治療之區域局部投與本文提供之預防劑或治療劑；此可藉由例如(但不限於)局部輸注、注射或藉助於植入物(該植入物為多孔或非多孔材料，包括膜及基質，諸如矽橡膠膜(sialastic membrane)、聚合物、纖維基質(例如Tissuel®)或膠原蛋白基質)實現。在一個實施例中，向個體之受影響區域局部投與有效量之一或多種本文提供之結合蛋白以預防、治療、處理及/或改善病症或其症狀。在另一實施例中，向患病區域局部投與有效量之一或多種本文提供之結合蛋白與有效量之一或多種除本文提供之結合蛋白以外的療法(例如一或多種預防劑或治療劑)的組合以預防、治療、處理及/或改善病症或其一或多種症狀。

在另一實施例中，預防劑或治療劑可以控制釋放或持續釋放系統傳遞。在一個實施例中，可使用泵來實現控制釋

放或持續釋放(參看Langer, 上文；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20；Buchwald等人, 1980, Surgery 88:507；Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合材料來實現本文提供之療法的控制釋放或持續釋放(參看例如Medical Applications of Controlled Release, Langer及Wise (編), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及Ball (編), Wiley, New York (1984)；Ranger及Peppas, 1983 J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61；亦參看Levy等人, 1985, Science 228:190；During等人, 1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard等人, 1989, J. Neurosurg. 71:105)；美國專利第5,679,377號；美國專利第5, 916,597號；美國專利第5,912,015號；美國專利第5,989,463號及美國專利第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號)。持續釋放調配物中使用之聚合物的實例包括(但不限於)聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)及聚原酸酯。在一實施例中，持續釋放調配物中使用之聚合物為惰性的、不含可浸出雜質、儲存穩定、無菌且生物可降解。在另一實施例中，控制釋放或持續釋放系統可鄰近預防或

治療目標放置，因此僅需要全身劑量之一部分(參看例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 同上文, 第2卷, 第115-138頁(1984))。

控制釋放系統由Langer(1990, Science 249:1527-1533)論述。可使用熟習此項技術者已知之任何技術製備包含一或多種本文提供之治療劑之持續釋放調配物。參看例如美國專利第4,526,938號；PCT公開案WO 91/05548；PCT公開案WO 96/20698；Ning等人, 1996,「Intratumoral Radioimmunotheraphy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel,」Radiotherapy & Oncology 39:179-189；Song等人, 1995,「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions,」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397；Cleek等人, 1997,「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application,」Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854；及Lam等人, 1997,「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery,」Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759- 760。

在組合物為編碼預防劑或治療劑之核酸的特定實施例中，可藉由將核酸建構為適當核酸表現載體之一部分，且例如藉由使用反轉錄病毒載體(參看美國專利第4,980,286號)或藉由直接注射或藉由使用微粒轟擊(例如基因槍；Biolistic, Dupont)或以脂質或細胞表面受體或轉染劑包

覆，或藉由將其與已知進入核之同源盒樣肽鍵聯投與(參看例如Joliot等人，1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868)將其投與以使其變為在細胞內，來活體內投與核酸以促進其所編碼之預防劑或治療劑表現。或者，可將核酸引入胞內且藉由同源重組使其併入宿主細胞DNA中以供表現。

調配本文提供之醫藥組合物使其與其預定投與途徑相容。投與途徑之實例包括(但不限於)非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、經口、鼻內(例如吸入)、經皮(例如局部)、經黏膜；及直腸投與。在一特定實施例中，組合物係根據常規程序調配為適於靜脈內、皮下、肌肉內、經口、鼻內或局部投與人類之醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之組合物為於無菌等張水性緩衝液中之溶液。需要時，組合物亦可包括增溶劑及局部麻醉劑(諸如利多卡因(lignocaine))以減輕注射部位之疼痛。

若欲局部投與本文提供之組合物，則組合物可調配為軟膏、乳膏、經皮貼片、洗劑、凝膠、洗髮精、噴霧劑、氣霧劑、溶液、乳液之形式或熟習此項技術者熟知之其他形式。參看例如Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第19版, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。在一實施例中，對於不可噴霧之局部劑型而言，使用包含與局部施用相容之載劑或一或多種賦形劑且動力黏度大於水之黏稠形式至半固體或固體形式。適合調配物包括(但不限於)溶液、懸浮

液、乳液、乳膏、軟膏、散劑、擦劑、油膏及其類似物，必要時將其滅菌或與影響諸如滲透壓之各種特性之助劑(例如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、緩衝劑或鹽)混合。其他適合局部劑型包括可噴霧之氣霧劑製劑，其中在一實施例中，活性成分與固體或液體惰性載劑組合以與加壓揮發性物質(例如氣體推進劑，諸如氟利昂(freon))之混合物形式封裝或封裝於擠壓瓶(squeeze bottle)中。必要時，亦可向醫藥組合物及劑型中添加增濕劑或保濕劑。該等其他成分之實例為此項技術中所熟知。

若本文提供之方法包含鼻內投與組合物，則組合物可調配成氣霧劑形式、噴霧劑、薄霧或滴劑形式。詳言之，預防劑或治療劑可使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)以氣霧劑噴霧呈現形式自加壓包裝或噴霧器適宜地傳遞。在加壓氣霧劑之情形下，可藉由提供閥門來確定劑量單位以傳遞計量之量。可調配含有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末基劑之粉末混合物的膠囊及藥筒(由例如明膠構成)用於吸入器或吹入器。

若該方法包含經口投與，則組合物可調配為經口之錠劑、膠囊、扁囊劑、膠囊錠(gelcap)、溶液、懸浮液及其類似物之形式。錠劑或膠囊可藉由習知方式用醫藥學上可接受之賦形劑製備，該等賦形劑諸如黏合劑(例如預膠化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂

酸鎂、滑石或矽石)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法包覆。用於經口投與之液體製劑可採取(但不限於)溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可以乾燥產品形式提供，在使用前以水或其他適合媒劑復原。該等液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑來製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯、乙醇或經分餾之植物油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。適當時，製劑亦可含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。經口投與之製劑可經適當調配以供緩慢釋放、控制釋放或持續釋放預防劑或治療劑。

本文提供之方法可包含例如藉由使用吸入器或噴霧器肺部投與與氣霧劑一起調配之組合物。參看例如美國專利第6,019,968號；第5,985,320號；第5,985,309號；第5,934,272號；第5,874,064號；第5,855,913號；第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號；第WO 97/32572號；第WO 97/44013號；第WO 98/31346號；及第WO 99/66903號。在一特定實施例中，使用Alkermes AIR® 肺部藥物傳遞技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投與結合蛋白、組合療法及/或本文提供之組合物。

本文提供之方法可包含藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸注)投與經調配用於非經腸投與之組合物。用於注

射之調配物可以添加有防腐劑之單位劑型(例如於安瓿中或於多劑量容器中)提供。組合物可採取諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成分可為在使用前以適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

該等方法可進一步包含投與調配為儲槽式製劑之組合物。該等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。因此，例如組合物可與適合聚合或疏水性物質(例如調配為可接受之油中之乳液)或與離子交換樹脂一起調配；或調配成微溶衍生物(例如調配為微溶鹽)。

在一些實施例中，該等方法涵蓋投與調配為中性或鹽形式之組合物。醫藥學上可接受之鹽包括與陰離子形成之鹽，諸如衍生自鹽酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等之鹽；及與陽離子形成之鹽，諸如衍生自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因等之鹽。

一般而言，組合物之成分單獨或以混合在一起之單位劑型(例如以乾燥凍乾粉末或無水濃縮物形式)於指示活性劑之量之密封容器(諸如安瓿或藥囊)中提供。當投與模式為輸注時，組合物可以含有無菌醫藥級水或鹽水之輸液瓶分配。當投與模式為注射時，可提供注射用無菌水或鹽水之安瓿以便可在投與之前混合成分。

在一些實施例中，本文提供之預防劑或治療劑或醫藥組合物中之一或多者封裝於指示藥劑之量之密封容器(諸如安瓿或藥囊)中。在一個實施例中，一或多種本文提供之預防劑或治療劑或醫藥組合物係以乾燥無菌凍乾粉末或無水濃縮物形式於密封容器中提供且其可復原(例如用水或鹽水)成適當濃度以向個體投與。在一實施例中，一或多種本文提供之預防劑或治療劑或醫藥組合物係以乾燥無菌凍乾粉末形式，以至少5 mg、至少10 mg、至少15 mg、至少25 mg、至少35 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少75 mg或至少100 mg之單位劑量於密封容器中提供。本文提供之凍干預防劑或治療劑或醫藥組合物應在其初始容器中在2℃至8℃下儲存，且本文提供之預防劑或治療劑或醫藥組合物應在復原後1週內，例如5天內、72小時內、48小時內、24小時內、12小時內、6小時內、5小時內、3小時內或1小時內投與。在一替代性實施例中，一或多種本文提供之預防劑或治療劑或醫藥組合物係以液體形式於指示藥劑之量及濃度的密封容器中提供。在一實施例中，所投與組合物之液體形式係以至少0.25 mg/ml、至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少2.5 mg/ml、至少5 mg/ml、至少8 mg/ml、至少10 mg/ml、至少15 mg/kg、至少25 mg/ml、至少50 mg/ml、至少75 mg/ml或至少100 mg/ml於密封容器中提供。液體形式應在其初始容器中在2℃至8℃下儲存。

本文提供之結合蛋白可併入適於非經腸投與之醫藥組合物中。在一實施例中，結合蛋白或抗原結合部分將製備為

含有0.1-250 mg/ml結合蛋白之可注射溶液。可注射溶液可由燧石或琥珀色小瓶、安瓿或預填充注射器中之液體或凍乾劑型構成。緩衝劑可為L-組胺酸(1-50 mM)，最佳5-10 mM，pH值為5.0至7.0(最佳為pH 6.0)。其他適合緩衝劑包括(但不限於)丁二酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉或磷酸鉀。可使用濃度為0-300 mM(對於液體劑型而言最佳為150 mM)之氯化鈉來調節溶液毒性。對於凍乾劑型而言可包括低溫保護劑，主要為0-10%蔗糖(最佳為0.5%-1.0%)。其他適合低溫保護劑包括海藻糖及乳糖。對於凍乾劑型而言，可包括增積劑，主要1-10%甘露糖醇(最佳2-4%)。穩定劑可用於液體劑型及凍乾劑型中，主要1-50 mM L-甲硫胺酸(最佳5-10 mM)。其他適合增積劑包括甘胺酸、精胺酸(其可以0-0.05%濃度包括在內)、聚山梨醇酯-80(最佳0.005%-0.01%)。其他界面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯20及BRIJ界面活性劑。在一些實施例中，製備成用於非經腸投與之可注射溶液的包含本文提供之結合蛋白的醫藥組合物可進一步包含適用作佐劑之藥劑，諸如用於增加治療性蛋白質(例如抗體)之吸收或分散的藥劑。尤其適用之佐劑為玻尿酸酶，諸如Hylenex®(重組人類玻尿酸酶)。在可注射溶液中添加玻尿酸酶在非經腸投與後，尤其皮下投與後改良人類生物可用性。其亦允許較高注射部位體積(亦即大於1 ml)以及較少疼痛及不適，及最低注射部位反應發生率。(參看WO2004078140及US2006104968)。

本文提供之組合物可呈多種形式。此等形式包括例如液

體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。所選形式視投與及治療應用之預定模式而定。典型組合物為可注射或可輸注溶液形式，諸如類似於彼等以其他抗體使人類被動免疫接種所用之組合物的組合物。所選投與模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)模式。在一實施例中，藉由靜脈內輸注或注射來投與結合蛋白。在另一實施例中，結合蛋白係藉由肌肉內或皮下注射投與。

治療組合物在製造及儲存條件下通常須無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。可藉由將所要量之活性化合物(亦即抗體或抗體部分)連同本文列舉之一種成分或該等成分之組合併入適當溶劑中，接著根據需要過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將活性化合物併入含有基本分散介質及來自本文所列舉之成分之所要其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌凍乾粉末之情形下，製備方法為真空乾燥及噴霧乾燥，其產生活性成分加來自其先前無菌過濾之溶液的任何其他所要成分之粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之衣料，藉由維持所要粒度(在分散液情形下)，及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延緩吸收之藥劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成。

可藉由此項技術中已知之多種方法投與本文提供之結合蛋白，但在一實施例中，對於許多治療應用而言，投與途徑/模式為皮下注射、靜脈內注射或輸注。如熟習此項技術者所應瞭解，投與途徑及/或模式將視所要結果而變化。在某些實施例中，可用防止化合物快速釋放之載劑來製備活性化合物，諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封傳遞系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備該等調配物之許多方法均已取得專利權或通常為熟習技術者所已知。參看例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些實施例中，本文提供之結合蛋白可例如與惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一同經口投與。化合物(必要時連同其他成分)亦可封閉於硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓製為錠劑或直接併入至個體飲食中。對於經口治療性投與而言，化合物可併有賦形劑且以如下形式使用：可攝入錠劑、經頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片(wafer)及其類似形式。為了藉由非經腸投與之外的方式投與本文提供之化合物，可能需要將化合物以防止其失活之材料塗覆或將化合物與防止其失活之材料共同投與。

補充活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，將本文提供之結合蛋白與一或多種適用於與本文提供之結合蛋白一起治療病症的其他治療劑共調配及/或共投與。

舉例而言，可將本文提供之結合蛋白與一或多種結合其他目標之其他抗體(例如結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)共調配及/或共投與。此外，一或多種本文提供之結合蛋白可與兩種或兩種以上上述治療劑組合使用。該等組合療法可適宜地利用較低劑量之所投與治療劑，從而避免與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。

在某些實施例中，將結合蛋白連接於此項技術中已知的延長半衰期之媒劑。該等媒劑包括(但不限於) Fc區域、聚乙二醇及聚葡萄糖。該等媒劑描述於例如美國申請案第09/428,082號及公開之PCT申請案第WO 99/25044號中。

在一特定實施例中，投與編碼本文提供之結合蛋白或另一預防劑或治療劑的核酸序列以藉助於基因療法治療、預防、處理或改善病症或其一或多種症狀。基因療法係指藉由向個體投與已表現或可表現之核酸執行之療法。在此實施例中，核酸產生介導預防或治療作用之其所編碼之結合蛋白或預防劑或治療劑。

可使用此項技術中可利用之用於基因療法的任何方法。關於基因療法之方法的綜述參看Goldspiel等人, 1993, Clinical Pharmacy 12:488-505；Wu及Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, Science 260:926- 932 (1993)；以及Morgan及Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; 1993年5月, TIBTECH 11(5):155-215。可使用之重組DNA技術之領域中通常已知的方法於Ausubel等人(編), Current

Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；及 Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)中描述。基因療法之各種方法的詳細描述揭示於US 20050042664 A1中。

本文提供之結合蛋白適用於治療該等結合蛋白所識別之目標有害的各種疾病。該等疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴性糖尿病、甲狀腺炎、哮喘、過敏性疾病、牛皮癬、皮膚炎性硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥反應、與器官移植有關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、動脈粥樣硬化、散播性血管內凝血、川崎氏病、格雷氏病、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納氏肉芽腫病、亨偌-絲奇恩賴紫癜、腎顯微性血管炎、慢性活動型肝炎、葡萄膜炎、敗血性休克、中毒性休克徵候群、敗血症症候群、惡病質、感染性疾病、寄生蟲病、後天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病、偶發性I型多腺體分泌不足症及II型多腺體分泌不足症、施密特氏症候群、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑形脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病、

牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、與披衣菌、與耶氏桿菌及沙門氏菌相關之關節病、脊椎關節病、動脈粥樣瘤病/動脈硬化、異位性過敏、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、線狀IgA病、自體免疫溶血性貧血、庫姆氏陽性溶血性貧血、後天惡性貧血、青少年惡性貧血、肌痛腦炎/皇家自由病、慢性皮膚黏膜念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化性肝炎、原因不明性自體免疫肝炎、後天免疫缺乏疾病症候群、後天免疫缺乏相關疾病、B型肝炎、C型肝炎、普通變異性免疫缺乏症(普通變異性低γ球蛋白血症)、擴張性心肌病、雌性不孕症、卵巢衰竭、卵巢早衰、纖維變性肺病、原因不明性纖維化肺泡炎、發炎後間質性肺病、間質性肺炎、結締組織病相關之間質性肺病、混合結締組織病相關之肺病、全身性硬化症相關之間質性肺病、類風濕性關節炎相關之間質性肺病、全身性紅斑狼瘡症相關之肺病、皮肌炎/多肌炎相關之肺病、休格連氏病相關之肺病、僵直性脊椎炎相關之肺病、血管炎擴散性肺病、含鐵血黃素沈積症相關之肺病、藥物誘發之間質性肺病、纖維化、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球性肺炎、淋巴細胞浸潤性肺病、感染後間質性肺病、痛風性關節炎、自體免疫性肝炎、1型自體免疫性肝炎(典型自體免疫或類狼瘡性肝炎)、2型自體免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、B型胰島素抗性伴黑色棘皮病、副甲狀腺低能症、與器官移植有關之急性免疫

疾病、與器官移植有關之慢性免疫疾病、骨性關節病、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少病、自體免疫性嗜中性球減少症、NOS型腎病、血管球性腎炎、腎顯微性血管炎、萊姆病、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS型雄性不育症、精子自體免疫、多發性硬化症(所有亞型)、交感性眼炎、結締組織病繼發之肺高血壓、古巴士德氏症候群、結節性多動脈炎之肺表現、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病、全身性硬化症、休格連氏症候群、高安氏病/動脈炎、自體免疫性血小板減少症、特發性血小板減少症、自體免疫性甲狀腺病、甲狀腺機能亢進症、甲狀腺腫性自體免疫性甲狀腺低能症(橋本氏病)、萎縮性自體免疫性甲狀腺低能症、原發性黏液水腫、晶狀體源性葡萄膜炎、原發性血管炎、白斑病急性肝病、慢性肝病、酒精性肝硬化、酒精誘發之肝損傷、膽汁鬱滯、特質性肝病、藥物誘發之肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、過敏症及哮喘、B群鏈球菌(GBS)感染、精神障礙(例如抑鬱症及精神分裂症)、Th2型及Th1型介導之疾病、急性及慢性疼痛(不同形式之疼痛)、及諸如肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌及直腸癌之癌症及造血性惡性病(白血病及淋巴瘤)、無β脂蛋白血症、手足發紺、急性及慢性寄生或感染過程、急性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、急性或慢性細菌感染、急性胰腺炎、急性腎衰竭、腺癌、心房異位搏動、AIDS癡呆複合症、酒精誘發

之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、同種異體移植排斥反應、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症、肌肉萎縮性側索硬化、貧血、心絞痛、前角細胞退化、抗cd3療法、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈及周邊動脈瘤、主動脈剝離、動脈性高血壓、動脈硬化、動靜脈瘺、共濟失調、心房纖維性顫動(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、B細胞淋巴瘤、骨移植物排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、束枝傳導阻滯、伯基特氏淋巴瘤、燒傷、心律不整、心臟頓抑症候群、心臟腫瘤、心肌病、心肺繞道發炎反應、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂性或多灶性心房心動過速、與化學療法有關之病症、慢性髓細胞白血病(CML)、慢性酒精中毒、慢性發炎性病變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸中毒、結腸直腸癌、充血性心臟衰竭、結膜炎、接觸性皮膚炎、肺原性心臟病、冠狀動脈疾病、庫賈氏病、培養物陰性敗血症、囊腫性纖維化、細胞激素療法相關之病症、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、出血性登革熱、皮膚炎、皮膚病病狀、糖尿病(diabetes，diabetes mellitus)、糖尿病性動脈硬化病、彌漫性路易體疾病、擴張型充血性心肌病、基底神經節病症、中年唐氏症候群、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發之運動障礙、藥物敏感、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、會厭炎、EB病毒感染、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺

移植排斥反應、弗里德賴希氏共濟失調、功能性周邊動脈病症、真菌性敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、腎小球腎炎、任何器官或組織的移植物排斥反應、革蘭氏陰性敗血症、革蘭氏陽性敗血症、胞內生物體引起之肉芽腫、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏症、橋本氏甲狀腺炎、枯草熱、心臟移植排斥反應、血色素沈著症、血液透析、溶血性尿毒癥候群/血栓溶解性血小板減少性紫癜、出血、A型肝炎、希氏束心律不整、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病、過動性運動病症、過敏反應、過敏性肺炎、高血壓、運動不足運動病症、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、特發性艾迪森氏病、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、衰弱、嬰兒脊髓性肌萎縮症、主動脈發炎、a型流感、電離輻射曝露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、缺血再灌注損傷、缺血性中風、青少年類風濕性關節炎、青少年脊髓性肌萎縮症、卡波西氏肉瘤、腎臟移植排斥反應、退伍軍人病、利什曼體病、麻風病、皮質脊髓系統病變、脂性水腫、肝移植排斥反應、淋巴水腫、瘧疾、惡性淋巴瘤、惡性組織細胞增多病、惡性黑素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、代謝性/特發性疾病、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合結締組織病、單株γ球蛋白症、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫)、重症肌無力、禽細胞內分枝桿菌、結核分枝桿菌、骨髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌缺血病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、神經退化性疾病、

I型神經原性肌肉萎縮、嗜中性白血球減少性發熱、非霍奇金氏淋巴瘤、腹主動脈及其分支閉塞、閉塞性動脈病症、okt3療法、睾丸炎/副睾丸炎、睾丸炎/輸精管復通術、器官腫大、骨質疏鬆症、胰腺移植排斥反應、胰腺癌、副腫瘤症候群/惡性高血鈣症、副甲狀腺移植排斥反應、骨盆發炎疾病、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周邊血管疾病、腹膜炎、惡性貧血、卡氏肺囊蟲肺炎、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單株γ球蛋白症及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群、MI心切開術後症候群、子癇前症、進行性核上性麻痹、原發性肺高血壓、放射療法、雷諾氏現象及疾病、雷諾氏病、雷弗素姆氏病、規則性狹窄QRS心動過速、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制型心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年癡呆、血清陰性關節病、休克、鐮形細胞性貧血、皮膚同種異體移植排斥反應、皮膚變化症候群、小腸移植排斥反應、實體腫瘤、特異性心律不整、脊椎共濟失調、脊髓小腦退化、鏈球菌肌炎、小腦結構病變、亞急性硬化全腦炎、昏厥、心血管系統梅毒、全身性過敏、全身性發炎反應症候群、全身發作型青少年類風濕性關節炎、T細胞或FAB ALL、毛細管擴張、血栓閉塞性血管炎、血小板減少症、中毒、移植、創傷/出血、III型過敏反應、IV型過敏、不穩定型心絞痛、尿毒癥、尿敗血病、蕁麻疹、心臟瓣膜病、靜脈曲張、血管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、

心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關之噬血細胞症候群、韋尼克-科爾薩科夫症候群、威爾遜氏病、任何器官或組織的異種移植物排斥反應。(參看Peritt等人，PCT公開案第WO 2002097048 A2號；Leonard等人，PCT公開案第WO 9524918 A1號；及Salfeld等人，PCT公開案第WO 00/56772 A1號)。

本文提供之DVD-Ig亦可治療一或多種以下疾病：急性冠狀動脈症候群、急性特發性多發性神經炎、急性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、急性局部缺血、成人史提爾氏病、斑形脫髮、全身性過敏反應、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、動脈硬化、異位性濕疹、異位性皮膚炎、自體免疫性皮膚炎、與鏈球菌感染有關之自體免疫病症、自體免疫性聽力損失、自體免疫淋巴組織增生症候群(ALPS)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性血小板減少症(AITP)、瞼炎、支氣管擴張、大皰性類天疱瘡、心血管疾病、災難性抗磷脂症候群、乳糜瀉、頸椎關節病、慢性局部缺血、瘢痕性類天疱瘡、具有多發性硬化症風險之臨床單一症候群(CIS)、結膜炎、兒童期初發型精神病症、慢性阻塞性肺病(COPD)、淚囊炎、皮肌炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病、椎間盤突出症、椎間盤脫垂、藥物誘發之免疫性溶血性貧血、心內膜炎、子宮內膜異位、眼內炎、上鞏膜炎、多形性紅斑、重症多形性紅斑、妊娠類天疱瘡、格-巴氏症候群(GBS)、枯草熱、休斯症候群、特發性帕金森氏病、特發性間質性肺炎、IgE介導之過敏症、

免疫性溶血性貧血、包涵體肌炎、感染性眼發炎疾病、發炎性脫髓鞘疾病、發炎性心臟病、發炎性腎病、IPF/UIP、虹膜炎、角膜炎、乾燥性角膜結膜炎、庫斯毛爾氏病或庫斯毛爾-米爾氏病、蘭德里氏麻痺、朗格罕氏細胞組織細胞增多病、網狀青斑、黃斑變性、惡性病、顯微性多血管炎、白赫鐵列夫症、運動神經元病症、黏膜類天疱瘡、多器官衰竭、重症肌無力、骨髓發育不良症候群、心肌炎、神經根病症、神經病、非A非B型肝炎、視神經炎、骨質溶解、卵巢癌、少關節型JRA、周邊動脈閉塞性疾病(PAOD)、周邊血管疾病(PVD)、周邊動脈疾病(PAD)、靜脈炎、結節性多動脈炎(或結節性動脈周圍炎)、多軟骨炎、風濕性多肌痛、白髮症、多關節型JRA、多發性內分泌缺乏症候群、多肌炎、風濕性多肌痛(PMR)、泵後症候群、原發性帕金森氏症、前列腺及直腸癌及造血惡性病(白血病及淋巴瘤)、前列腺炎、純紅血球發育不全、原發性腎上腺機能不全、復發性視神經脊髓炎、再狹窄、風濕性心臟病、SAPHO(滑膜炎、痤瘡、膿皰病、骨肥厚及骨炎)、硬皮病、繼發性澱粉樣變性病、休克肺、鞏膜炎、坐骨神經痛、繼發性腎上腺機能不全、聚矽氧相關之結締組織疾病、史奈登-威爾金森皮膚病、強直性脊椎炎、史蒂芬-瓊森症候群(SJS)、全身性發炎反應症候群、顳動脈炎、弓形蟲性視網膜炎、中毒性表皮壞死溶解、橫貫性脊髓炎、TRAPS(腫瘤壞死因子受體)、1型過敏反應、II型糖尿病、蕁麻疹、尋常性間質性肺炎

(UIP)、血管炎、春季結膜炎、病毒性視網膜炎、沃格特-小柳-原田症候群(VKH症候群)、濕式黃斑變性及創傷癒合。

本文提供之結合蛋白可用於治療罹患自體免疫疾病之人類，該等自體免疫疾病尤其與發炎有關，包括類風濕性關節炎、脊椎炎、過敏症、自體免疫性糖尿病、自體免疫性葡萄膜炎。在一實施例中，結合蛋白或其抗原結合部分係用於治療類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化症、胰島素依賴性糖尿病及牛皮癬。

在一實施例中，可以本文提供之組合物及方法治療或診斷之疾病包括(但不限於)原發性及轉移性癌症，包括乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、口咽癌、下嚥癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、膽囊癌及膽管癌、小腸癌、尿道癌(包括腎癌、膀胱癌及尿道上皮癌)、雌性生殖道癌(包括子宮頸癌、子宮癌及卵巢癌，以及絨膜癌及妊娠滋養細胞疾病)、雄性生殖道癌(包括前列腺癌、精囊癌、睾丸癌及生殖細胞腫瘤)、內分泌腺癌(包括甲狀腺癌、腎上腺癌及垂體腺癌)及皮膚癌，以及血管瘤、黑素瘤、肉瘤(包括骨骼及軟組織產生之肉瘤以及卡波西氏肉瘤)、腦腫瘤、神經腫瘤、眼腫瘤及腦膜腫瘤(包括星形細胞瘤、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、神經瘤、神經母細胞瘤、神經鞘瘤及腦膜瘤)、由諸如白血病及淋巴瘤(霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤)之造血性惡性病引起的實體腫瘤。

在一實施例中，本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分在單獨使用或與放射療法及/或其他化學治療劑組合使用時可用於治療癌症或預防自本文所述之腫瘤轉移。

本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分可與包括(但不限於)以下之藥劑組合：抗贅生劑；放射療法；化學療法，諸如DNA烷基化劑、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、抗微管蛋白劑、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(taxol)、小紅莓、吉西他濱(gemcitabine)、健擇(gemzar)、蒽環黴素(anthracyclines)、阿德力黴素(adriamycin)、拓撲異構酶I抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、伊立替康(irinotecan)、受體酪胺酸激酶抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib))、COX-2抑制劑(例如塞內昔布(celecoxib))、激酶抑制劑及siRNA。

本文提供之結合蛋白亦可與一或多種適用於治療各種疾病之其他治療劑一起投與。

本文提供之結合蛋白可單獨或組合使用以治療該等疾病。應瞭解，結合蛋白可單獨使用或與其他藥劑(例如治療劑)組合使用，該其他藥劑係由熟習此項技術者出於其預期目的來選擇。舉例而言，該另一藥劑可為此項技術認為適用於治療由本文揭示之結合蛋白治療之疾病或病狀之治療劑。該另一藥劑亦可為賦予治療組合物有益屬性的藥劑，例如影響組合物黏度之藥劑。

應進一步瞭解，本文提供之組合為適用於其預定目的之彼等組合。下文陳述之藥劑為說明性目的且不欲具有限制性。本文提供之組合可為結合蛋白及至少一種選自以下清單之其他藥劑。若組合使得所形成之組合物可執行其預定功能，則組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如兩種或三種其他藥劑。

治療自體免疫及發炎疾病之組合為非類固醇消炎藥(亦稱作NSAID)，其包括如布洛芬之藥物。其他組合為皮質類固醇，包括潑尼龍；可藉由在與本文提供之DVD Ig組合治療患者時逐漸減少所要之類固醇劑量來降低或甚至消除類固醇使用之熟知副作用。可與本文提供之結合蛋白組合之用於類風濕性關節炎之治療劑的非限制性實例包括以下：細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；針對其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑，該等其他人類細胞激素或生長因子為例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分可與針對細胞表面分子之抗體組合，該等分子諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或其配位體，包括CD154(gp39或CD40L)。

治療劑之組合可在不同點干擾自體免疫及後續發炎性級聯；實例包括TNF拮抗劑(如嵌合、人類化或人類TNF抗

體)、阿達木單抗(PCT公開案第WO 97/29131號)、CA2(Remicade™)、CDP 571及可溶性p55或p75 TNF受體、其衍生物(p75TNFR1gG(Enbrel™)或p55TNFR1gG(來那西普)；以及TNFα轉化酶(TACE)抑制劑；類似地，IL-1抑制劑(介白素-1轉化酶抑制劑、IL-1RA等)可能由於相同原因而為有效的。其他組合包括介白素11。另一組合包括可與IL-12功能平行起作用、依賴於IL-12功能起作用或與IL-12功能協同起作用的自體免疫反應關鍵作用者；尤其IL-18拮抗劑，包括IL-18抗體或可溶性IL-18受體、或IL-18結合蛋白。已顯示IL-12及IL-18具有重疊但不同之功能，且兩者之拮抗劑的組合可能最有效。另一組合為非消耗性抗CD4抑制劑。其他組合包括協同刺激路徑CD80(B7.1)或CD86 (B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗性配位體。

本文提供之結合蛋白亦可與以下藥劑組合：諸如甲胺喋呤、6-MP、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、奧沙拉嗪、氯喹/羥基氯喹、青黴胺(pencillamine)、硫代蘋果酸鹽(aurothiomalate)(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙鹼、皮質類固醇(經口、吸入及局部注射)、β-2腎上腺素受體促效劑(沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤(茶鹼(theophylline)、胺茶鹼(aminophylline))、色甘酸鹽(cromoglycate)、奈多羅米(nedocromil)、酮替酚(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)

及氧托銨(oxitropium)、環孢靈、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、干擾促炎性細胞激素(諸如TNF-α或IL-1)信號傳導之藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TNFα轉化酶(TACE)抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™及p55TNFRIgG(來那西普))、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎性細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)、塞內昔布、葉酸、硫酸羥基氯喹、羅非考昔(rofecoxib)、依那西普、英利昔單抗、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、甲潑尼龍(methylprednisolone)、美洛西康(meloxicam)、乙酸甲潑尼龍、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹靈(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、奧沙普嗪(oxaprozin)、鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)、氫可酮酒石酸氫鹽(hydrocodone bitartrate)/apap、雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、人類重組阿那

白滯素(anakinra, human recombinant)、鹽酸曲馬多(tramadol hcl)、雙水楊酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、潑尼龍、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、鹽酸利多卡因、吲哚美辛(indomethacin)、硫酸葡糖胺(glucosamine sulf)/軟骨素、鹽酸阿米替林(amitriptyline hcl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定(olopatadine hcl)、米索前列醇、萘普生鈉、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-18、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801及美索潘(Mesopram)。組合包括甲胺喋呤或來氟米特，且在中度或重度類風濕性關節炎情形下，包括環孢靈。

亦可與結合蛋白組合用於治療類風濕性關節炎之非限制性其他藥劑包括(但不限於)以下：非類固醇消炎藥(NSAID)；細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；CDP-571/BAY-10-3356(人類化抗TNFα抗體；Celltech/Bayer)；cA2/英利昔單抗(嵌合抗TNFα抗體；Centocor)；75 kdTNFR-IgG/依那西普(75 kD TNF受體-IgG融合蛋白；Immunex；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1994)第37卷, S295; *J. Invest. Med.* (1996)第44卷, 235A)；55 kdTNF-IgG(55 kD TNF受體-IgG融合蛋白；Hoffmann-LaRoche)；

IDEC-CE9.1/SB 210396(非消耗性靈長類動物化抗CD4抗體；IDEC/SmithKline；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1995)第38卷，S185)；DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL-2(IL-2融合蛋白；Seragen；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1993)第36卷，1223)；抗Tac(人類化抗IL-2Rα；Protein Design Labs/Roche)；IL-4(消炎性細胞激素)；DNAX/Schering)；IL-10(SCH 52000；重組IL-10消炎性細胞激素；DNAX/Schering)；IL-4；IL-10及/或IL-4促效劑(例如促效劑抗體)；IL-1RA(IL-1受體拮抗劑；Synergen/Amgen)；阿那白滯素(Kineret®/Amgen)；TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合蛋白；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S284；*Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995)第268卷，第37-42頁)；R973401(IV型磷酸二酯酶抑制劑；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S282)；MK-966(COX-2抑制劑；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S81)；伊洛前列素(Iloprost)(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S82)；甲胺喋呤；沙立度胺(thalidomide)(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S282)及沙立度胺相關藥物(例如西爾金(Celgen))；來氟米特(消炎藥及細胞激素抑制劑；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S131；*Inflammation Research* (1996)第45卷，第103-107頁)；胺甲環酸(tranexamic

acid)(纖維蛋白溶酶原活化抑制劑；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S284)；T-614(細胞激素抑制劑；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S282)；前列腺素E1(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S282)；替尼達普(Tenidap)(非類固醇消炎藥；參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S280)；萘普生(非類固醇消炎藥；參看例如*Neuro Report* (1996)第7卷，第1209-1213頁)；美洛西康(非類固醇消炎藥)；布洛芬(非類固醇消炎藥)；吡羅昔康(非類固醇消炎藥)；雙氯芬酸(非類固醇消炎藥)；吲哚美辛(非類固醇消炎藥)；柳氮磺胺吡啶(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S281)；硫唑嘌呤(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S281)；ICE抑制劑(介白素-1β轉化酶之抑制劑)；zap-70及/或lck抑制劑(酪胺酸激酶zap-70或lck之抑制劑)；VEGF抑制劑及/或VEGF-R抑制劑(血管內皮細胞生長因子或血管內皮細胞生長因子受體之抑制劑；血管生成抑制劑)；皮質類固醇消炎藥(例如SB203580)；TNF轉化酶抑制劑；抗IL-12抗體；抗IL-18抗體；介白素-11(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S296)；介白素-13(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S308)；介白素-17抑制劑(參看例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S120)；金；青黴胺；氯喹；

苯丁酸氮芥(chlorambucil)；羥基氯喹；環孢素；環磷醯胺；全身淋巴組織照射(total lymphoid irradiation)；抗胸腺細胞球蛋白；抗CD4抗體；CD5毒素；經口投與之肽及膠原蛋白；氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)；細胞激素調控劑(CRA)HP228及HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；強的松(prednisone)；奧古蛋白(orgotein)；葡糖胺聚糖多硫酸鹽(glycosaminoglycan polysulphate)；二甲胺四環素(minocycline)；抗IL 2R抗體；海洋生物及植物脂質(魚及植物種子脂肪酸；參看例如DeLuca等人，(1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21: 759-777)；金諾芬(auranofin)；苯基丁氮酮(phenylbutazone)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氟芬那酸(flufenamic acid)；靜脈內免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；阿紮立平(azaribine)；黴酚酸(mycophenolic acid)(RS-61443)；他克莫司(tacrolimus)(FK-506)；西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素)；胺普立糖(amiprilose)(鹽酸胺普立糖(therafectin))；克拉曲濱(cladribine)(2-氯去氧腺苷)；甲胺喋呤；bcl-2抑制劑(參看Bruncko, Milan等人，Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(4), 641-662)；抗病毒劑；及免疫調節劑。

在一個實施例中，結合蛋白或其抗原結合部分與一種以下藥劑組合投與以治療類風濕性關節炎：KDR之小分子抑

制劑；Tie-2之小分子抑制劑；甲胺喋呤；強的松；塞內昔布；葉酸；硫酸羥基氯喹；羅非考昔；依那西普；英利昔單抗；來氟米特；萘普生；伐地考昔；柳氮磺胺吡啶；甲潑尼龍；布洛芬；美洛西康；乙酸甲潑尼龍(methylprednisolone acetate)；硫代蘋果酸金鈉；阿司匹靈；硫唑嘌呤；曲安奈德；萘磺酸丙氧芬/apap；葉酸鹽；萘丁美酮；雙氯芬酸；吡羅昔康；依託度酸；雙氯芬酸鈉；奧沙普嗪；鹽酸羥考酮；氫可酮酒石酸氫鹽/apap；雙氯芬酸鈉/米索前列醇；芬太尼；人類重組阿那白滯素；鹽酸曲馬多；雙水楊酯；舒林酸；氰鈷胺素/fa/吡哆醇；乙醯胺苯酚；阿侖膦酸鈉；潑尼龍；硫酸嗎啡；鹽酸利多卡因；吲哚美辛；硫酸葡糖胺/軟骨素；環孢靈；鹽酸阿米替林；磺胺嘧啶；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚；鹽酸奧洛他定；米索前列醇；萘普生鈉；奧美拉唑；黴酚酸嗎啉乙酯；環磷醯胺；利妥昔單抗；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-IG；IL-18 BP；IL-12/23；抗IL 18；抗IL 15；BIRB-796；SCIO-469；VX-702；AMG-548；VX-740；羅氟司特；IC-485；CDC-801；及美索潘。

可與本文提供之結合蛋白組合用於發炎性腸病之治療劑的非限制性實例包括以下：布地奈德；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢靈；柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巯基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噠唑；脂質加氧酶抑制劑；美沙拉嗪；奧沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化劑；血栓素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1β mAb；抗IL-6 mAb；生長因

子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；針對其他人類細胞激素或生長因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分可與針對細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90)或其配位體之抗體組合。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分亦可與以下藥劑組合：諸如甲胺喋呤；環孢靈；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素激導劑；干擾促炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)信號傳導之藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶抑制劑；TNFα轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)；及消炎性細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)；及bcl-2抑制劑。

可與結合蛋白組合之用於克羅恩氏病之治療劑的實例包括以下：TNF拮抗劑(例如抗TNF抗體)、阿達木單抗(PCT公開案第WO 97/29131號；HUMIRA)、CA2(REMICADE)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRIgG(ENBREL)及

p55TNFRIgG(來那昔普))抑制劑及PDE4抑制劑。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分可與皮質類固醇(例如布地奈德及地塞米松)組合。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分亦可與以下藥劑組合：諸如柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸及奧沙拉嗪，以及干擾諸如IL-1之促炎性細胞激素合成或作用的藥劑(例如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra)。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如酪胺酸激酶抑制劑6-巯基嘌呤)一起使用。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分可與IL-11組合。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分可與以下組合：美沙拉嗪、強的松、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、英利昔單抗、甲潑尼龍丁二酸鈉、地芬諾酯(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulfate)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)、甲胺喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、甲硝噠唑、硫柳汞(thimerosal)/硼酸、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、鹽酸環丙沙星、硫酸莨菪鹼(hyoscyamine sulfate)、鹽酸哌替啶(meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖(midazolam hydrochloride)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸普敏太定(promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim)、塞內昔布、聚卡波非(polycarbophil)、萘磺酸丙氧芬、氫化可的松(hydrocortisone)、多維生素劑

(multivitamin)、巴柳氮二鈉、磷酸可待因(codeine phosphate)/apap、鹽酸考來維侖(colesevelam hcl)、氰鈷胺素、葉酸、左氧氟沙星(levofloxacin)、甲潑尼龍、那他珠單抗及干擾素-γ。

可與本文提供之結合蛋白組合用於多發性硬化症之治療劑的非限制性實例包括以下：皮質類固醇；潑尼龍；甲潑尼龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢靈；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紮尼定(tizanidine)；干擾素-β1a(AVONEX；Biogen)；干擾素-β1b(BETASERON；Chiron/Berlex)；干擾素α-n3(Interferon Sciences/Fujimoto)；干擾素-α(Alfa Wassermann/J&J)；干擾素β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)；聚乙二醇化干擾素α 2b(Enzon/Schering-Plough)；共聚物1(Cop-1；克帕松(COPAXONE)；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉曲濱(clabribine)；針對其他人類細胞激素或生長因子及其受體(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-23、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑。本文提供之結合蛋白可與針對細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90)或其配位體之抗體組合。本文提供之結合蛋白亦可與以下藥劑組合：諸如甲胺喋呤、環孢靈、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二

酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、干擾促炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)信號傳導之藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TACE抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎性細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-13及TGFβ)及bcl-2抑制劑。

可與本文提供之結合蛋白組合用於多發性硬化症之治療劑的實例包括干擾素-β(例如IFNβ1a及IFNβ1b)；克帕松、皮質類固醇、卡斯蛋白酶抑制劑(例如卡斯蛋白酶-1抑制劑)、IL-1抑制劑、TNF抑制劑及針對CD40配位體及CD80之抗體。

本文提供之結合蛋白亦可與以下藥劑組合：諸如阿來組單抗、屈大麻酚(dronabinol)、尤利美(Unimed)、達利珠單抗(daclizumab)、米托蒽醌、鹽酸紮利羅登(xaliproden hydrochloride)、胺吡啶(fampridine)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、那他珠單抗、西納吡哆(sinnabidol)、a-伊木諾金NNSO3(a-immunokine NNSO3)、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉胍素(calagualine)、CPI-1189、LEM(脂質體囊封之米托蒽醌)、THC.CBD(類大麻酚(cannabinoid)促效劑)、MBP-8298、美索潘(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗

體、萘羅瓦西(neurovax)、吡非尼酮(pirfenidone)、阿羅曲普1258(allotrap 1258)(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑(例如TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ拮抗劑、IL-4促效劑。

可與本文提供之結合蛋白組合用於心絞痛之治療劑的非限制性實例包括以下：阿司匹靈、硝化甘油(nitroglycerin)、單硝酸異山梨醇酯、丁二酸美托洛爾(metoprolol succinate)、阿替洛爾(atenolol)、酒石酸美托洛爾、苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)、鹽酸地爾硫卓(diltiazem hydrochloride)、二硝酸異山梨醇酯、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、硝苯地平(nifedipine)、阿托伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、氯化鉀、呋喃苯胺酸(furosemide)、辛伐他汀(simvastatin)、鹽酸維拉帕米(verapamil hcl)、地高辛(digoxin)、鹽酸普萘洛爾、卡維地洛(carvedilol)、賴諾普利(lisinopril)、螺內酯(spironolactone)、氫氯苯噻噠嗪(hydrochlorothiazide)、順丁烯二酸依拉普利(enalapril maleate)、納多洛爾(nadolol)、雷米普利(ramipril)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉、纈沙坦(valsartan)、鹽酸索他洛爾(sotalol hydrochloride)、非諾貝特(fenofibrate)、依澤替米貝(ezetimibe)、布美他尼(bumetanide)、氯沙坦鉀(losartan potassium)、賴諾普利/氫氯苯噻噠嗪、非洛地平

(felodipine)、卡托普利(captopril)、反丁烯二酸比索洛爾(bisoprolol fumarate)。

可與本文提供之結合蛋白組合用於僵直性脊椎炎之治療劑的非限制性實例包括以下：布洛芬、雙氯芬酸及米索前列醇、萘普生、美洛西康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素、強的松、依那西普、英利昔單抗。

可與本文提供之結合蛋白組合用於哮喘之治療劑的非限制性實例包括以下：沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特鈉(montelukast sodium)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、布地奈德(budesonide)、強的松、羥萘甲酸沙美特羅、鹽酸左旋沙丁胺醇(levalbuterol hcl)、硫酸沙丁胺醇/異丙托銨、潑尼龍磷酸鈉、曲安奈德、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、溴化異丙托銨、阿奇黴素(azithromycin)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)、潑尼龍、無水茶鹼、甲潑尼龍丁二酸鈉、克拉黴素(clarithromycin)、紮魯司特(zafirlukast)、反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、甲潑尼龍、三水合阿莫西林(amoxicillin trihydrate)、氟尼縮松(flunisolide)、過敏注射液、色甘酸鈉、鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、氟尼縮松/薄荷腦、阿莫西林/棒酸鹽(clavulanate)、左氧氟沙星、吸入器輔助裝置、愈創甘油醚(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉、鹽酸莫西沙

星(moxifloxacin hcl)、鹽酸多西環素(doxycycline hyclate)、愈創甘油醚/d-美沙芬(d-methorphan)、對麻黃素/cod/氯芬那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、羥萘甲酸沙美特羅、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢胺苄(cephalexin)、pe/氫可酮/氯芬那敏、鹽酸西替利嗪/假麻黃素(pseudoephed)、苯腎上腺素/cod/普敏太定、可待因/普敏太定、頭孢丙烯(cefprozil)、地塞米松、愈創甘油醚/假麻黃素、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)/氫可酮、奈多羅米鈉、硫酸特布他林、腎上腺素、甲潑尼龍、硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)。

可與本文提供之結合蛋白組合用於COPD之治療劑的非限制性實例包括以下：硫酸沙丁胺醇/異丙托銨、溴化異丙托銨、沙美特羅/氟替卡松、沙丁胺醇、羥萘甲酸沙美特羅、丙酸氟替卡松、強的松、無水茶鹼、甲潑尼龍丁二酸鈉、孟魯司特鈉、布地奈德、反丁烯二酸福莫特羅、曲安奈德、左氧氟沙星、愈創甘油醚、阿奇黴素、二丙酸倍氯米松、鹽酸左旋沙丁胺醇、氟尼縮松、頭孢曲松鈉(ceftriaxone sodium)、三水合阿莫西林、加替沙星、紮魯司特、阿莫西林/棒酸鹽、氟尼縮松/薄荷腦、氯芬尼拉明/氫可酮、硫酸間羥異丙腎上腺素、甲潑尼龍、糠酸莫美他松、對麻黃素/cod/氯芬那敏、乙酸吡布特羅、對麻黃素/洛拉他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴銨(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特羅、TgAAT、西洛司

特(Cilomilast)、羅氟司特。

可與本文提供之結合蛋白組合用於HCV之治療劑的非限制性實例包括以下：干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素αcon1、干擾素α-n1、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、病毒唑(ribavirin)、聚乙二醇化干擾素α-2b+病毒唑、熊去氧膽酸(Ursodeoxycholic Acid)、甘草酸(Glycyrrhizic Acid)、胸腺法新(Thymalfasin)、二鹽酸組胺(Maxamine)、VX-497及藉由干預以下目標以治療HCV之任何化合物：HCV聚合酶、HCV蛋白酶、HCV解螺旋酶、HCV IRES(內部核糖體入口位點)。

可與本發明之結合蛋白組合用於特發性肺纖維化之治療劑的非限制性實例包括以下：強的松、硫唑嘌呤、沙丁胺醇、秋水仙鹼、硫酸沙丁胺醇、地高辛、γ干擾素、甲潑尼龍丁二酸鈉、勞拉西泮(lorazepam)、呋喃苯胺酸、賴諾普利、硝化甘油、螺內酯、環磷醯胺、溴化異丙托銨、放線菌素d、阿替普酶(alteplase)、丙酸氟替卡松、左氧氟沙星、硫酸間羥異丙腎上腺素、硫酸嗎啡、鹽酸羥考酮、氯化鉀、曲安奈德、無水他克莫司、鈣、干擾素α、甲胺喋呤、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素γ-1β。

可與本文提供之結合蛋白組合用於心肌梗塞之治療劑的非限制性實例包括以下：阿司匹靈、硝化甘油、酒石酸美托洛爾、依諾肝素鈉、肝素鈉、氯吡格雷硫酸氫鹽、卡維地洛、阿替洛爾、硫酸嗎啡、丁二酸美托洛爾、華法林鈉(warfarin sodium)、賴諾普利、單硝酸異山梨醇酯、地高

辛、呋喃苯胺酸、辛伐他汀、雷米普利、替奈普酶(tenecteplase)、順丁烯二酸依拉普利、托西邁(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、氯沙坦鉀、鹽酸喹那普利(quinapril hcl)/mag carb、布美他尼、阿替普酶、依那普利拉(enalaprilat)、鹽酸乙胺碘呋酮(amiodarone hydrochloride)、m-水合鹽酸替羅非班(tirofiban hcl m-hydrate)、鹽酸地爾硫卓、卡托普利、厄貝沙坦(irbesartan)、纈沙坦、鹽酸普萘洛爾、福辛普利鈉(fosinopril sodium)、鹽酸利多卡因、埃替菲巴肽(eptifibatide)、頭孢唑林鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、胺基己酸、螺內酯、干擾素、鹽酸索他洛爾、氯化鉀、多庫酯鈉(docusate sodium)、鹽酸多巴酚丁胺(dobutamine hcl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀鈣、鹽酸咪達唑侖、鹽酸哌替啶、二硝酸異山梨醇酯、腎上腺素、鹽酸多巴胺、比伐盧定(bivalirudin)、羅素他汀(rosuvastatin)、依澤替米貝/辛伐他汀、阿伐麥布(avasimibe)、卡立泊來德(cariporide)。

可與本文提供之結合蛋白組合用於牛皮癬之治療劑的非限制性實例包括以下：KDR之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑、鈣泊三醇(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、醋酸氟輕鬆、強化二丙酸倍他米松(betamethasone

diprop augmented)、醋酸氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、阿曲汀(acitretin)、植物性洗髮精(tar shampoo)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、糠酸莫美他松、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因(pramoxine)/氟輕鬆(fluocinolone)、戊酸氫化可的松(hydrocortisone valerate)、氟氫縮松(flurandrenolide)、尿素、倍他米松(betamethasone)、丙酸氯倍他索/潤膚劑、丙酸氟替卡松、阿奇黴素、氫化可的松、增濕配方(moisturizing formula)、葉酸、地奈德(desonide)、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油(coal tar)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、葉酸依那西普(etanercept folate)、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、hc/鹼式沒食子酸鉍(bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲潑尼龍、強的松、防曬劑、哈西奈德(halcinonide)、水楊酸、蒽三酚(anthralin)、特戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、煤提取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定(diazepam)、潤膚劑、醋酸氟輕鬆/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/na lact、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、皂類/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、環孢靈、阿法賽特、依法利珠單抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺胺吡啶。

可與本文提供之結合蛋白組合用於牛皮癬性關節炎之治療劑的非限制性實例包括以下：甲胺喋呤、依那西普、羅非考昔、塞內昔布、葉酸、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟

米特、乙酸甲潑尼龍、吲哚美辛、硫酸羥基氯喹、強的松、舒林酸、強化二丙酸倍他米松、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮洛芬(ketoprofen)、美洛西康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美丁鈉(tolmetin sodium)、鈣泊三醇、環孢靈、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、醋酸氟輕鬆、硫酸葡糖胺、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、布洛芬、利塞膦酸鈉、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤、伐地考昔、阿法賽特、依法利珠單抗及bcl-2抑制劑。

可與本文提供之結合蛋白組合用於再狹窄之治療劑的非限制性實例包括以下：西羅莫司、太平洋紫杉醇、依維莫司(everolimus)、他克莫司、唑他莫司(Zotarolimus)、乙醯胺苯酚。

可與本文提供之結合蛋白組合用於坐骨神經痛之治療劑的非限制性實例包括以下：氫可酮酒石酸氫鹽/apap、羅非考昔、鹽酸環苯紮林(cyclobenzaprine hcl)、甲潑尼龍、萘普生、布洛芬、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、塞內昔布、伐地考昔、乙酸甲潑尼龍、強的松、磷酸可待因/apap、鹽酸曲馬多/乙醯胺苯酚、美他沙酮(metaxalone)、美洛西康、美索巴莫(methocarbamol)、鹽酸利多卡因、雙氯芬酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、地塞米松、肌安寧(carisoprodol)、酮咯酸胺丁三醇(ketorolac tromethamine)、吲哚美辛、乙醯胺苯酚、安定、萘丁美酮、鹽酸羥考酮、鹽酸替紮尼定、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、萘磺酸丙氧芬/apap、

asa/oxycod/羥考酮ter、布洛芬/氫可酮酒石酸氫鹽、鹽酸曲馬多、依託度酸、鹽酸丙氧芬、鹽酸阿米替林、肌安寧/磷酸可待因/asa、硫酸嗎啡、多維生素、萘普生鈉、檸檬酸奧芬那君(orphenadrine citrate)、替馬西泮(temazepam)。

可與本文提供之結合蛋白組合用於SLE(狼瘡)之治療劑的實例包括以下：NSAID，例如雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛；COX2抑制劑，例如塞內昔布、羅非考昔、伐地考昔；抗瘧劑，例如羥基氯喹；類固醇，例如強的松、潑尼龍、布地奈德、地塞米松；細胞毒性劑，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、甲胺喋呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如驍悉(Cellcept)。本文提供之結合蛋白亦可與以下藥劑組合：諸如柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、依木蘭(Imuran)及干擾促炎性細胞激素(諸如IL-1)合成、產生或作用之藥劑，例如卡斯蛋白酶抑制劑，如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra。本文提供之結合蛋白亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如酪胺酸激酶抑制劑)；或靶向T細胞活化分子之分子(例如CTLA-4-IgG或抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體)一起使用。本文提供之結合蛋白可與IL-11或抗細胞激素抗體(例如芳妥珠單抗(fonotolizumab)(抗IFNg抗體))或抗受體之受體抗體(例如抗IL-6受體抗體)及針對B細胞表面分子之抗體組合。本文提供之結合蛋白或其抗原結合部分亦可與以下一起使用：LJP 394(阿貝莫司(abetimus))；消耗B細胞或使B細胞失活之藥劑，例如利妥昔單抗(抗CD20抗

體)、貝利單抗(lymphostat-B)(抗BlyS抗體)；TNF拮抗劑，例如抗TNF抗體、阿達木單抗(PCT公開案第WO 97/29131號；HUMIRA)、CA2(REMICADE)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRIgG(ENBREL)及p55TNFRIgG(來那西普))；及bcl-2抑制劑，由於已證實bcl-2在轉殖基因小鼠體內之過度表現產生狼瘡像表型(參看Marquina, Regina等人, Journal of Immunology (2004), 172(11), 7177-7185)，因此預期抑制產生治療作用。

本文提供之醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之本文提供之結合蛋白。「治療有效量」係指在必需劑量下且歷時必需時段有效達成所要治療效果之量。結合蛋白之治療有效量可由熟習此項技術者確定且可根據諸如疾病病況、個體之年齡、性別及體重以及結合蛋白在個體中引起所要反應之能力的因素而變化。治療有效量亦為結合蛋白或抗原結合部分之治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。「預防有效量」係指在必需劑量下且歷時必需時段有效達成所要預防結果之量。通常，因為在疾病早期階段之前或在疾病早期階段時對個體使用預防劑量，所以預防有效量將小於治療有效量。

可調整給藥方案以提供最佳所要反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投與單次劑量，可隨時間投與若干分開劑量，或依治療情況之緊急性指示，可按比例減少或增加劑量。出於易於投與且劑量均一之目的，將非經腸組合物調配為單位劑型尤其適宜。如本文所用之單位劑型係

指適合作為整體劑量用於欲治療哺乳動物個體的實體不連續單元；各單元含有經計算以產生所要治療作用之預定量的活性化合物與所要醫藥載劑之聯合。本文提供之單位劑型的規格由以下因素規定且直接視以下因素而定：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療或預防作用；及(b)混配該活性化合物以達成個體之治療靈敏度之技術中所固有之限制。

本文提供之結合蛋白之治療或預防有效量之例示性非限制範圍為0.1-20 mg/kg，例如1-10 mg/kg。應注意劑量值可能隨欲緩解之病狀的類型及嚴重程度而變化。應進一步瞭解，對於任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及投與或監督組合物投與之個人的專業判斷隨時間而加以調整，且本文所述之劑量範圍僅供例示，而並非意欲限制所主張之組合物的範疇或實施。

V. 診斷

本文之揭示內容亦提供診斷應用。下文將對此進行進一步闡述。

A. 分析方法

本發明亦提供使用至少一種如本文所述之DVD-Ig測定測試樣品中分析物(或其片段)之存在、量或濃度的方法。該方法中可使用此項技術中已知之任何適合分析法。實例包括(但不限於)免疫分析法，諸如夾心免疫分析法(例如單株、多株及/或DVD-Ig夾心免疫分析法或其任何變化形式(例如單株/DVD-Ig、DVD-Ig/多株等)，包括放射性同位素

偵測(放射免疫分析法(RIA))及酶偵測(酶免疫分析法(EIA)或酶聯免疫吸附分析法(ELISA)(例如Quantikine ELISA分析法, R & D Systems, Minneapolis, MN))、競爭抑制免疫分析法(例如正向及反向)、螢光偏振免疫分析法(FPIA)、酶倍增免疫分析法技術(EMIT)、生物發光共振能量傳遞(BRET)及均質化學發光分析法等。在基於SELDI之免疫分析法中，將特異性結合相關分析物(或其片段)之捕捉試劑連接於質譜探針(諸如預活化之蛋白質晶片陣列)表面。接著將分析物(或其片段)特異性捕捉於生物晶片上，且藉由質譜法偵測所捕捉之分析物(或其片段)。或者，可自捕捉試劑溶離分析物(或其片段)且藉由傳統MALDI(基質輔助雷射脫附/離子化)或藉由SELDI加以偵測。化學發光微粒免疫分析法(尤其採用ARCHITECT®自動分析儀(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)之化學發光微粒免疫分析法)為較佳免疫分析法之實例。

舉例而言，在如本文所述之DVD-Ig用作免疫診斷試劑及/或用於分析物免疫分析法套組中時，使用此項技術中熟知之收集、處理及加工尿液、血液、血清及血漿及其他體液之方法來實踐本發明。測試樣品除相關分析物以外亦可包含其他部分，諸如抗體、抗原、半抗原、激素、藥物、酶、受體、蛋白質、肽、多肽、寡核苷酸及/或聚核苷酸。舉例而言，樣品可為自個體獲得之全血樣品。在如本文所述之免疫分析法前可能必需或需要例如用預處理試劑處理測試樣品(尤其全血)。即使在預處理並非必需之情

形(例如大多數尿液樣品)下，仍可視情況進行預處理(例如，作為基於商業平台之方案的一部分)。

預處理試劑可為任何適於與本文提供之免疫分析法及套組一起使用之試劑。預處理視情況包含：(a)一或多種溶劑(例如甲醇及乙二醇)及視情況選用之鹽，(b)一或多種溶劑及鹽及視情況選用之清潔劑，(c)清潔劑，或(d)清潔劑及鹽。預處理試劑為此項技術中所已知，且可例如以如文獻(參看例如Yatscoff等人, Abbott TDx Monoclonal Antibody Assay Evaluated for Measuring Cyclosporine in Whole Blood, Clin. Chem. 36: 1969-1973 (1990)；及Wallemacq等人, Evaluation of the New AxSYM Cyclosporine Assay: Comparison with TDx Monoclonal Whole Blood and EMIT Cyclosporine Assays, Clin. Chem. 45: 432-435 (1999))所述在Abbott TDx、AxSYM®及ARCHITECT®分析儀(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)上進行分析法所使用之形式，及/或市售形式使用該預處理。此外，預處理可如Abbott的美國專利第5,135,875號、歐洲專利公開案第0 471 293號、2006年12月29日申請之美國臨時專利申請案60/878,017及美國專利申請公開案第2008/0020401號(其關於預處理之教示以全文引用的方式併入本文中)中所述進行。預處理試劑可為非均質試劑或均質試劑。

在使用非均質預處理試劑下，預處理試劑使樣品中存在之分析物結合蛋白(例如可結合至分析物或其片段之蛋白質)沈澱。該預處理步驟包含藉由分離沈澱之分析物結合

蛋白與藉由將預處理劑添加至樣品中所形成之混合物的上清液來移除任何分析物結合蛋白。在該分析法中，將不存在任何結合蛋白之混合物上清液用於分析，直接進行至捕捉步驟。

在使用均質預處理試劑下，不存在該分離步驟。使測試樣品與預處理試劑之整個混合物與分析物(或其片段)之經標記特異性結合搭配物(諸如經標記之抗分析物抗體(或其抗原反應性片段))接觸。通常在由第一特異性結合搭配物捕捉之前或期間，將用於該分析法之預處理試劑於經預處理之測試樣品混合物中稀釋。儘管存在該稀釋，但在捕捉期間測試樣品混合物中仍存在(或殘留)一定量預處理試劑。根據特定實施例，經標記特異性結合搭配物可為DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)。

在非均質形式中，在自個體獲得測試樣品後，製備第一混合物。混合物含有待評估分析物(或其片段)之測試樣品及第一特異性結合搭配物，其中該第一特異性結合搭配物與測試樣品中所含之任何分析物形成第一特異性結合搭配物-分析物複合物。第一特異性結合搭配物較佳為抗分析物抗體或其片段。第一特異性結合搭配物可為如本文所述之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)。添加測試樣品及第一特異性結合搭配物以形成混合物之順序並非關鍵所在。較佳將第一特異性結合搭配物固定於固相上。用於免疫分析法(用於第一特異性結合搭配物及視情況用於第二特異性結合搭配物)之固相可為此項技術中已知之任

何固相，諸如(但不限於)磁性粒子、珠粒、試管、微量滴定盤、光析管、膜、骨架分子、薄膜、濾紙、圓盤及晶片。

形成含有第一特異性結合搭配物-分析物複合物之混合物後，使用此項技術中已知之任何技術自複合物移除任何未結合之分析物。舉例而言，可藉由洗滌移除未結合之分析物。然而，理想的是存在之第一特異性結合搭配物之量超過測試樣品中存在之任何分析物，以使測試樣品中存在之所有分析物皆與第一特異性結合搭配物結合。

移除任何未結合之分析物後，將第二特異性結合搭配物添加至混合物中以形成第一特異性結合搭配物-分析物-第二特異性結合搭配物複合物。第二特異性結合搭配物較佳為結合至分析物上不同於第一特異性結合搭配物在分析物上所結合之抗原決定基之抗原決定基的抗分析物抗體。此外，第二特異性結合搭配物亦較佳經如上文所述之可偵測標記來標記或含有如上文所述之可偵測標記。第二特異性結合搭配物可為如本文所述之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)。

可使用此項技術中已知之任何適合之可偵測標記。舉例而言，可偵測標記可為放射性標記(諸如^{3}H、^{125}I、^{35}S、^{14}C、^{32}P及^{33}P)、酶標記(諸如辣根過氧化酶、鹼性過氧化酶、葡萄糖6-磷酸脫氫酶及其類似物)、化學發光標記(諸如吖啶鎓酯、硫酯、或磺醯胺；魯米諾、異魯米諾(isoluminol)、啡啶鎓酯(phenanthridinium ester)及其類似

物)、螢光標記(諸如螢光素(例如5-螢光素、6-羧基螢光素、3'6-羧基螢光素、5(6)-羧基螢光素、6-六氯-螢光素、6-四氯螢光素、異硫氰酸螢光素及其類似物))、若丹明、藻膽蛋白(phycobiliprotein)、R-藻紅素、量子點(例如硫化鋅封端之硒化鎘)、測溫標記或免疫聚合酶鏈反應標記。標記之引入、標記程序及對標記之偵測可見於Polak及Van Noorden, Introduction to Immunocytochemistry, 第2版, Springer Verlag, N.Y. (1997)及Haugland, Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (1996)(其為由Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon出版之組合手冊及目錄)中。螢光標記可用於FPIA中(參看例如美國專利第5,593,896號、第5,573,904號、第5,496,925號、第5,359,093號及第5,352,803號)。吖啶鎓化合物可在均質或非均質化學發光分析法中用作可偵測標記(參看例如Adamczyk等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 1324-1328 (2006)；Adamczyk等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 2313-2317 (2004)；Adamczyk等人, Biorg. Med. Chem. Lett. 14: 3917-3921 (2004)；及Adamczyk等人, Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003))。

較佳吖啶鎓化合物為吖啶鎓-9-甲醯胺。製備吖啶鎓9-甲醯胺之方法係描述於Mattingly, J. Biolumin. Chemilumin. 6: 107-114 (1991)；Adamczyk等人, J. Org. Chem. 63: 5636-5639 (1998)；Adamczyk等人, Tetrahedron 55: 10899-10914 (1999)；Adamczyk等人, Org. Lett. 1: 779-781 (1999)；

Adamczyk等人, Bioconjugate Chem. 11: 714-724 (2000)；Mattingly等人, In Luminescence Biotechnology: Instruments and Applications; Dyke, K. V.編; CRC Press: Boca Raton, 第77-105頁(2002)；Adamczyk等人, Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003)；及美國專利第5,468,646號、第5,543,524號及第5,783,699號中。另一較佳吖啶鎓化合物為吖啶鎓-9-甲酸芳酯。吖啶鎓-9-甲酸芳酯之實例為10-甲基-9-(苯氧羰基)吖啶鎓氟磺酸鹽(可自Cayman Chemical, Ann Arbor, MI獲得)。製備吖啶鎓9-甲酸芳酯之方法係描述於McCapra等人, Photochem. Photobiol. 4: 1111-21 (1965)；Razavi等人, Luminescence 15: 245-249 (2000)；Razavi等人, Luminescence 15: 239-244 (2000)；及美國專利第5,241,070號中。關於吖啶鎓-9-甲酸芳酯及其用途之其他細節闡述於US 2008-0248493中。

可根據Adamczyk等人, Anal. Chim. Acta 579(1): 61-67 (2006)中所述之方法進行化學發光分析(例如，使用如上文所述之吖啶鎓或其他化學發光劑)。儘管可使用任何適合之分析法形式，但微盤化學發光計(Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN)使得能夠快速分析多個小體積樣品。

添加測試樣品及特異性結合搭配物以形成用於化學發光分析法之混合物之順序並非關鍵。若第一特異性結合搭配物經諸如吖啶鎓化合物之化學發光劑可偵測標記，則形成經可偵測標記之第一特異性結合搭配物-分析物複合物。

或者，若使用第二特異性結合搭配物且第二特異性結合搭配物經諸如吖啶鎓化合物之化學發光劑可偵測標記，則形成經可偵測標記之第一特異性結合搭配物-分析物-第二特異性結合搭配物複合物。可使用此項技術中已知之任何技術(諸如洗滌)自混合物移除任何經標記或未經標記的未結合之特異性結合搭配物。

在添加上述吖啶鎓化合物之前、同時或之後，可現場在混合物中產生過氧化氫或可向混合物中提供或供應過氧化氫(例如，過氧化氫之來源為一或多種已知含有過氧化氫之緩衝液或其他溶液)。過氧化氫可以多種方式(諸如為熟習此項技術者所顯而易見之方式)現場產生。

在同時或隨後向樣品中添加至少一種鹼性溶液後，產生指示分析物存在之可偵測信號，即化學發光信號。鹼性溶液含有至少一種鹼且具有大於或等於10，較佳大於或等於12之pH值。鹼性溶液之實例包括(但不限於)氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化銨、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈣、碳酸鈣及碳酸氫鈣。添加至樣品中之鹼性溶液之量視鹼性溶液之濃度而定。基於所用鹼性溶液之濃度，熟習此項技術者可輕易地確定添加至樣品中之鹼性溶液之量。

可使用熟習此項技術者所已知之常規技術偵測所產生之化學發光信號。基於所產生之信號強度，可定量樣品中分析物之量。特定言之，樣品中分析物之量與所產生之信號強度成比例。可藉由將所產生光之量與分析物之標準曲線

相比較或藉由與參考標準物相比較來定量存在之分析物之量。可藉由質譜分析、重量分析法及此項技術中已知之其他技術使用已知濃度之分析物的連續稀釋液或溶液產生標準曲線。儘管上文著重描述使用吖啶鎓化合物作為化學發光劑，但一般技術者可輕易地改變此描述以使用其他化學發光劑。

分析物免疫分析法一般可使用此項技術中已知之任何形式(諸如(但不限於)夾心形式)來進行。特定言之，在一種免疫分析法形式中，採用至少2種結合蛋白來分離及定量樣品中之分析物，諸如人類分析物或其片段。更特定言之，至少2種結合蛋白結合於分析物(或其片段)上之不同抗原決定基以形成免疫複合物，其稱作「夾心」。一般而言，在免疫分析法中，可使用一或多種結合蛋白來捕捉測試樣品中之分析物(或其片段)(此等結合蛋白通常稱作「捕捉」抗體)，且可使用一或多種結合蛋白以使可偵測(即可定量)標記結合於夾心(此等結合蛋白常稱作「偵測抗體」、「結合物」)。因此，在夾心免疫分析法形式之上下文中，如本文所述之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)可用作捕捉抗體、偵測抗體或兩者。舉例而言，一種具有可結合分析物(或其片段)上之第一抗原決定基之區域的DVD-Ig可用作捕捉抗體及/或另一具有可結合分析物(或其片段)上之第二抗原決定基之區域的DVD-Ig可用作偵測抗體。就此而言，具有可結合分析物(或其片段)上之第一抗原決定基之第一結構域及可結合分析物(或其

片段)上之第二抗原決定基之第二結構域的DVD-Ig可用作捕捉抗體及/或偵測抗體。或者，一種具有可結合第一分析物(或其片段)上之抗原決定基之第一結構域及可結合第二分析物(或其片段)上之抗原決定基之第二結構域的DVD-Ig可用作捕捉抗體及/或偵測抗體來偵測且視情況定量兩種或兩種以上分析物。若分析物可能以一種以上形式(諸如單體形式及二聚/多聚形式，其可為均聚(homomeric)或雜聚(heteromeric))存在於樣品中，則一種具有可結合僅暴露於單體形式上之抗原決定基之結構域的DVD-Ig及另一種具有可結合二聚/多聚形式之不同部分上之抗原決定基之區域的DVD-Ig可用作捕捉抗體及/或偵測抗體，從而使得能夠偵測及視情況定量不同形式之既定分析物。此外，使用單個DVD-Ig中及/或DVD-Ig之間親和力有所不同之DVD-Ig可提供親合力優勢。在如本文所述之免疫分析法之上下文中，將一或多個連接子併入DVD-Ig之結構中一般可能為有幫助的或合乎需要的。若存在連接子，則最佳連接子應具有足夠長度及結構可撓性以使內部區域能夠結合抗原決定基以及外部區域能夠結合另一抗原決定基。就此而言，若DVD-Ig可結合兩種不同分析物且一種分析物大於另一種，則合乎需要的是，由外部結構域結合較大分析物。

一般而言，可使測試(例如懷疑含有)分析物(或其片段)之樣品同時或依序及按任何順序與至少一種捕捉抗體及至少一種偵測抗體(例如在捕捉及/或偵測抗體包含多種抗體

時，其可為第二偵測抗體或第三偵測抗體或甚至連續編號之抗體)接觸。舉例而言，可使測試樣品首先與至少一種捕捉抗體接觸，接著(依序)與至少一種偵測抗體接觸。或者，可使測試樣品首先與至少一種偵測抗體接觸，接著(依序)與至少一種捕捉抗體接觸。在另一替代方案中，可使測試樣品同時與捕捉抗體及偵測抗體接觸。

在夾心分析法形式中，使懷疑含有分析物(或其片段)之樣品首先與至少一種第一捕捉抗體在使得形成第一抗體/分析物複合物之條件下接觸。若使用一種以上捕捉抗體，則形成包含兩種或兩種以上捕捉抗體之第一捕捉抗體/分析物複合物。在夾心分析法中，以比測試樣品中預期之分析物(或其片段)之最大量莫耳過量之量使用抗體(亦即較佳至少一種捕捉抗體)。舉例而言，可使用每毫升緩衝液(例如微粒塗覆緩衝液)約5微克至約1毫克抗體。

由於需要僅由一種結合蛋白結合而常用於量測小分析物之競爭抑制免疫分析法包含依序及典型形式。在依序競爭抑制免疫分析法中，將相關分析物之捕捉抗體塗覆於微量滴定盤之孔或其他固體支撐物上。當將含有相關分析物之樣品添加至孔中時，相關分析物結合於捕捉抗體。洗滌後，將已知量之經標記(例如生物素或辣根過氧化酶(HRP))分析物添加至孔中。酶標記之受質為產生信號所必需。HRP之適合受質之實例為3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)。洗滌後，量測由經標記之分析物產生之信號且該信號與樣品中分析物之量成反比。在典型競爭抑制免疫分

析法中，將相關分析物之抗體塗覆於固體支撐物(例如微量滴定盤之孔)上。然而，不同於依序競爭抑制免疫分析法，同時將樣品及經標記之分析物添加至孔中。樣品中之任何分析物與經標記之分析物競爭結合於捕捉抗體。洗滌後，量測由經標記之分析物產生之信號且該信號與樣品中分析物之量成反比。

視情況在使測試樣品與至少一種捕捉抗體(例如第一捕捉抗體)接觸之前，可使至少一種捕捉抗體結合於固體支撐物上，此有助於使第一抗體/分析物(或其片段)複合物與測試樣品分離。捕捉抗體所結合之受質可為有助於捕捉抗體-分析物複合物自樣品分離之任何適合固體支撐物或固相。

實例包括培養盤(諸如微量滴定盤)之孔、試管、多孔凝膠(例如矽膠、瓊脂糖、聚葡萄糖或明膠)、聚合薄膜(例如聚丙烯醯胺)、珠粒(例如聚苯乙烯珠粒或磁性珠粒)、濾紙/膜(例如硝化纖維素或耐綸)之條帶、微粒(例如乳膠粒子、可磁化微粒(例如具有氧化鐵或氧化鉻核心及均聚或雜聚塗層且半徑為約1-10微米之微粒)。受質可包含適合多孔材料，其具有適於結合抗原之表面親和力及足以允許偵測抗體出入之孔隙率。儘管可使用呈水合狀態之凝膠狀材料，但微孔材料一般較佳。該等多孔受質較佳為厚度為約0.01 mm至約0.5 mm，較佳約0.1 mm之薄片形式。雖然微孔尺寸可大不相同，但較佳微孔尺寸為約0.025至約15 μm，更佳為約0.15至約15 μm。該等受質之表面可藉由使

抗體與受質共價鍵聯之化學製程活化。引起抗原或抗體不可逆結合於受質，一般藉由經疏水力吸附；或者，可使用化學偶合劑或其他方式使抗體與受質共價結合，只要該結合不干擾抗體結合分析物之能力。或者，抗體可與微粒結合，該等微粒先前塗有抗生物蛋白鏈菌素(例如DYNAL®磁性珠粒，Invitrogen, Carlsbad, CA)或生物素(例如使用Power-BindTM-SA-MP抗生物蛋白鏈菌素塗覆之微粒(Seradyn, Indianapolis, IN))或抗物種特異性單株抗體。必要時，受質可經衍生化以對抗體上之各種官能基具有反應性。該衍生化需要使用某些偶合劑，其實例包括(但不限於)順丁烯二酸酐、N-羥基丁二醯亞胺及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺。需要時，可使各自對分析物具有特異性的一或多種捕捉試劑(諸如抗體(或其片段))連接於固相之不同物理或可定址位置上(例如呈生物晶片組態)(參看例如美國專利第6,225,047號；國際專利申請公開案第WO 99/51773號；美國專利第6,329,209號；國際專利申請公開案第WO 00/56934號及美國專利第5,242,828號)。若使捕捉試劑連接於作為固體支撐物之質譜探針上，則可藉由雷射脫附離子化質譜法偵測結合於探針之分析物之量。或者，可用經一或多種捕捉試劑衍生化之不同珠粒填充單個管柱，從而在單一位置捕捉分析物(參看基於經抗體衍生化之珠粒的技術，例如Luminex(Austin, TX)之xMAP技術)。

在用於分析分析物(或其片段)之測試樣品與至少一種捕

捉抗體(例如第一捕捉抗體)接觸後，培育混合物以形成第一抗體(或多個抗體)-分析物(或其片段)複合物。培育可在約4.5至約10.0之pH值下，在約2℃至約45℃之溫度下，歷經至少約1分鐘至約18小時，較佳約1分鐘至約24分鐘，最佳約4分鐘至約18分鐘之時段進行。本文所述之免疫分析法可以一個步驟進行(意謂依序或同時將測試樣品、至少一種捕捉抗體及至少一種偵測抗體全部添加至反應容器中)，或以一個以上步驟，諸如兩個步驟、三個步驟等進行。

在(第一或多個)捕捉抗體/分析物(或其片段)複合物形成後，接著使複合物與至少一種偵測抗體在允許形成(第一或多個)捕捉抗體/分析物(或其片段)/第二偵測抗體複合物之條件下接觸。儘管為清楚起見而冠以「第二」抗體(例如第二偵測抗體)之名稱，但實際上若使用多種抗體進行捕捉及/或偵測，至少一種偵測抗體可為用於免疫分析法之第二抗體、第三抗體、第四抗體等。若使捕捉抗體/分析物(或其片段)複合物與一種以上偵測抗體接觸，則形成(第一或多個)捕捉抗體/分析物(或其片段)/(多個)偵測抗體複合物。如同捕捉抗體(例如第一捕捉抗體)，當使至少一種(例如第二及任何後續編號)偵測抗體與捕捉抗體/分析物(或其片段)複合物接觸時，需要在與上文所述之條件類似的條件下培育一段時間以形成(第一或多個)捕捉抗體/分析物(或其片段)/(第二或多個)偵測抗體複合物。較佳至少一種偵測抗體含有可偵測標記。可偵測標記可在(第一或多

個)捕捉抗體/分析物(或其片段)/(第二或多個)偵測抗體複合物形成之前、同時或之後結合於至少一種偵測抗體(例如第二偵測抗體)。可使用此項技術中已知之任何可偵測標記(參看上文論述，包括Polak及Van Noorden (1997)及Haugland (1996)參考文獻)。

可偵測標記可直接或經由偶合劑結合至抗體。可使用之偶合劑之實例為EDAC(1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽)，其可自Sigma-Aldrich, St. Louis, MO購得。可使用之其他偶合劑為此項技術已知。可偵測標記結合至抗體之方法為此項技術所已知。此外，多種已含有末端基可促成可偵測標記偶合於抗體的可偵測標記可購得或合成，諸如CPSP-吖啶鎓酯(亦即9-[N-甲苯磺醯基-N-(3-羧基丙基)]-10-(3-磺丙基)吖啶鎓甲醯胺)或SPSP-吖啶鎓酯(亦即N10-(3-磺丙基)-N-(3-磺丙基)-吖啶鎓-9-甲醯胺)。

在定量標記之前，可(但並非必須)將(第一或多個)捕捉抗體/分析物/(第二或多個)偵測抗體複合物與測試樣品之其餘部分分離。舉例而言，若至少一種捕捉抗體(例如第一捕捉抗體)結合於固體支撐物(諸如孔或珠粒)，則可藉由移除(測試樣品)流體以不與固體支撐物接觸來達成分離。或者，若至少第一捕捉抗體結合於固體支撐物，則其可同時與含有分析物之樣品及至少一種第二偵測抗體接觸，以形成第一(多個)抗體/分析物/第二(多個)抗體複合物，繼而移除流體(測試樣品)以不與固體支撐物接觸。若至少一種第一捕捉抗體未結合於固體支撐物，則無需自測試樣品移

除(第一或多個)捕捉抗體/分析物/(第二或多個)偵測抗體複合物以定量標記之量。

在經標記之捕捉抗體/分析物/偵測抗體複合物(例如第一捕捉抗體/分析物/第二偵測抗體複合物)形成後，使用此項技術中已知之技術定量複合物中標記之量。舉例而言，若使用酶標記，則使經標記之複合物與標記之受質反應，產生可定量反應，諸如顯色。若標記為放射性標記，則使用適合方式(諸如閃爍計數器)定量標記。若標記為螢光標記，則用單色光(其稱作「激發波長」)刺激標記且偵測標記回應刺激所發射之另一顏色(其稱作「發射波長」)來定量標記。若標記為化學發光標記，則藉由目測或使用光度計、X射線膠片、高速攝影膠片、CCD攝像機等偵測所發射之光來定量標記。在定量出複合物中標記之量後，則藉由適合方式，諸如藉由使用已知濃度之分析物或其片段之連續稀釋液所產生之標準曲線，來測定測試樣品中分析物或其片段之濃度。除使用分析物或其片段之連續稀釋液以外，標準曲線可以重量分析，藉由質譜分析及藉由此項技術中已知之其他技術產生。

在採用ARCHITECT®分析儀之化學發光微粒分析法中，結合物稀釋劑pH值應為約6.0+/-0.2，微粒塗覆緩衝液應維持於約室溫(亦即在約17℃至約27℃下)，微粒塗覆緩衝液pH值應為約6.5+/-0.2，且微粒稀釋劑pH值應為約7.8+/-0.2。固體較佳少於約0.2%，諸如少於約0.15%、少於約0.14%、少於約0.13%、少於約0.12%或少於約0.11%，諸

如約0.10%。

FPIA係基於競爭性結合免疫分析法原理。經螢光標記之化合物在由線性偏振光激發時將發射偏振度與其旋轉速率成反比之螢光。當藉由線性偏振光激發經螢光標記之示蹤劑-抗體複合物時，所發射之光仍保持高度偏振，因為螢光團在吸收光之時間與發射光之時間之間旋轉受限。當藉由線性偏振光激發「游離」示蹤劑化合物(亦即未結合至抗體之化合物)時，其旋轉比競爭性結合免疫分析法中所產生之相應示蹤劑-抗體結合物快得多。由於不存在需要特殊處理及處置之放射性物質，FPIA優於RIA。此外，FPIA為可輕易且快速進行之均質分析法。

鑒於上文，提供測定分析物(或其片段)於測試樣品中之存在、量或濃度的方法。該方法包含藉由如下分析法來分析測試樣品之分析物(或其片段)，該分析法(i)採用(i')可結合於分析物之抗體、抗體片段、可結合於分析物之抗體之變異體、可結合於分析物之抗體變異體之片段及可結合於分析物之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)中之至少一者，及(ii')至少一種可偵測標記；且(ii)包含將由可偵測標記產生作為分析物(或其片段)於測試樣品中之存在、量或濃度的直接或間接指示的信號與產生作為分析物(或其片段)於對照組或校準物中之存在、量或濃度之直接或間接指示的信號相比較。校準物視情況為一系列校準物之一部分，其中各校準物與其他校準物之分析物濃度不同。

該方法可包含(i)使測試樣品與至少一種包含以下的分析物(或其片段)之第一特異性結合搭配物接觸：可結合至分析物之抗體、抗體片段，可結合至分析物之抗體之變異體，可結合至分析物之抗體變異體之片段，或可結合至分析物之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)，以形成第一特異性結合搭配物/分析物(或其片段)複合物；(ii)使第一特異性結合搭配物/分析物(或其片段)複合物與至少一種包含以下的分析物(或其片段)之第二特異性結合搭配物接觸：可結合至分析物的經可偵測標記之抗分析物抗體、經可偵測標記之抗分析物抗體片段，可結合至分析物的經可偵測標記之抗分析物抗體變異體，可結合至分析物的經可偵測標記之抗分析物抗體變異體之片段，或經可偵測標記之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)，以形成第一特異性結合搭配物/分析物(或其片段)/第二特異性結合搭配物複合物；及(iii)藉由偵測或量測由(ii)中所形成之第一特異性結合搭配物/分析物(或其片段)/第二特異性結合搭配物複合物中之可偵測標記產生之信號來測定分析物於測試樣品中之存在、量或濃度。至少一種針對分析物(或其片段)之第一特異性結合搭配物及/或至少一種針對分析物(或其片段)之第二特異性結合搭配物為如本文所述之DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)的方法可為較佳。

或者，該方法可包含使測試樣品與至少一種包含以下的針對分析物(或其片段)之第一特異性結合搭配物接觸：可

結合至分析物之抗體、抗體之片段，可結合至分析物之抗體變異體、可結合至分析物之抗體變異體之片段，或DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)；且同時或依序以任一順序使測試樣品與至少一種第二特異性結合搭配物接觸，該至少一種第二特異性結合搭配物可與分析物(或其片段)競爭結合至該至少一種第一特異性結合搭配物，且其為可結合至第一特異性結合搭配物的經可偵測標記之分析物、經可偵測標記之分析物片段，可結合至第一特異性結合搭配物的經可偵測標記之分析物變異體，或可結合至第一特異性結合搭配物的經可偵測標記之分析物變異體之片段。測試樣品中存在之任何分析物(或其片段)與至少一種第二特異性結合搭配物彼此競爭以分別形成第一特異性結合搭配物/分析物(或其片段)複合物及第一特異性結合搭配物/第二特異性結合搭配物複合物。該方法進一步包含藉由偵測或量測由(ii)中所形成之第一特異性結合搭配物/第二特異性結合搭配物複合物中可偵測標記所產生之信號來測定分析物於測試樣品中之存在、量或濃度，其中由第一特異性結合搭配物/第二特異性結合搭配物複合物中可偵測標記產生之信號與測試樣品中分析物之量或濃度成反比。

上述方法可進一步包含對獲得測試樣品之患者之治療性/預防性治療的功效進行診斷、預後或評估。若該方法進一步包含評估對獲得測試樣品之患者之治療性/預防性治療的功效，則該方法視情況進一步包含根據需要改變患者

的治療性/預防性治療以改良功效。該方法可經改進用於自動化系統或半自動化系統中。

關於分析方法(及其套組)，可能使用市售抗分析物抗體或如文獻中所述製造抗分析物之方法。各種抗體之供應商包括(但不限於)Santa Cruz Biotechnology Inc.(Santa Cruz, CA)、GenWay Biotech, Inc.(San Diego, CA)及R&D Systems(RDS; Minneapolis, MN)。

一般而言，可使用預定含量作為分析測試樣品之分析物或其片段(例如用於偵測疾病或疾病風險)所獲得結果之基準。一般而言，在進行該比較中，藉由在適合條件下進行特定分析法足夠多次數來獲得預定含量，使得可建立分析物存在、量或濃度與疾病、病症或病狀之特定階段或終點或與特定臨床指標之關聯或聯繫。通常，藉由分析參考個體(或個體之群體)獲得預定含量。所量測之分析物可包括其片段、其降解產物及/或其酶裂解產物。

特定言之，關於用於監測疾病進展及/或治療之預定含量，分析物或其片段之量或濃度可「不變」、「有利」(或「有利地改變」)或「不利」(「不利地改變」)。「升高」或「增加」係指測試樣品中之量或濃度高於典型或正常含量或範圍(例如預定含量)，或高於另一參考含量或範圍(例如初期或基線樣品)。術語「降低」或「減少」係指測試樣品中之量或濃度低於典型或正常含量或範圍(例如預定含量)，或低於另一參考含量或範圍(例如初期或基線樣品)。術語「改變」係指樣品中之量或濃度改變(增加或

降低)超出典型或正常含量或範圍(例如預定含量)或超出另一參考含量或範圍(例如初期或基線樣品)。

分析物之典型或正常含量或範圍係根據標準操作來定義。由於分析物含量在一些情形下極低，所以當與典型或正常含量或範圍或參考含量或範圍相比存在不能由實驗誤差或樣品差異解釋之任何淨變化時，可認為已發生所謂的改變之含量或改變。因此，將在特定樣品中所量測之含量與在來自所謂正常個體之類似樣品中所測定之含量或含量範圍相比較。在此上下文中，「正常個體」為例如無可偵測疾病之個體，且例如「正常」(有時稱作「對照」)患者或群體分別為不展現可偵測疾病之患者或群體。此外，假定在大部分人類群體中通常未發現高含量之分析物，則「正常個體」可視作分析物之量或濃度無實質可偵測增加或升高之個體，且「正常」(有時稱作「對照」)患者或群體為展現分析物之量或濃度無實質可偵測增加或升高的患者或群體。「表觀正常個體」為尚未評估分析物或當前正評估分析物之個體。當分析物通常為不可偵測(例如正常含量為零，或處於正常群體之約25%至約75%之範圍內)，但在測試樣品中偵測到分析物時，以及當分析物以高於正常含量之量存在於測試樣品中時，認為分析物之含量「升高」。因此，本發明尤其提供篩選罹患特定疾病、病症或病狀或有罹患特定疾病、病症或病狀之風險之個體的方法。分析方法亦可涉及分析其他標記及其類似物。

因此，本文所述之方法亦可用於確定個體是否罹患既定

疾病、病症或病狀或有產生既定疾病、病症或病狀之風險。特定言之，該方法可包含以下步驟：

(a)測定來自個體之測試樣品中分析物(或其片段)之濃度或量(例如使用本文所述之方法或此項技術中已知之方法)；及

(b)將步驟(a)中測定之分析物(或其片段)之濃度或量與預定含量相比較，其中若步驟(a)中所測定之分析物之濃度或量相對於預定含量而言為有利的，則確定個體未罹患既定疾病、病症或病狀或無罹患既定疾病、病症或病狀之風險。然而，若步驟(a)中測定之分析物之濃度或量相對於預定含量而言為不利的，則確定個體罹患既定疾病、病症或病狀或有罹患既定疾病、病症或病狀之風險。

此外，本文提供監測個體疾病進展的方法。該方法最佳包含以下步驟：

(a) 測定來自個體之測試樣品中分析物之濃度或量；

(b) 測定來自個體之隨後測試樣品中分析物之濃度或量；及

(c) 將如步驟(b)中所測定之分析物之濃度或量與步驟(a)中所測定之分析物之濃度或量相比較，其中若步驟(b)中所測定之濃度或量在與步驟(a)中測定之分析物之濃度或量相比較時無變化或為不利的，則確定該個體之疾病持續、進展或惡化。相比而言，若步驟(b)中所測定之分析物之濃度或量在與步驟(a)中所測定之分析物之濃度或量相比較時為有利的，則確定該個體之疾病已中止、消退或改善。

該方法視情況進一步包含將步驟(b)中所測定之分析物之濃度或量與例如預定含量相比較。此外，該方法視情況包含若比較展示步驟(b)中所測定之分析物之濃度或量例如相對於預定含量存在不利改變，則用一或多種醫藥組合物治療個體一段時間。

此外，可使用該等方法來監測接受以一或多種醫藥組合物治療之個體之治療。特定言之，該等方法涉及提供來自個體之第一測試樣品，隨後向個體投與一或多種醫藥組合物。隨後，測定來自個體之第一測試樣品中分析物之濃度或量(例如使用本文所述或如此項技術中已知之方法)。在測定分析物之濃度或量後，接著視情況將分析物之濃度或量與預定含量相比較。若在第一測試樣品中所測定之分析物之濃度或量低於預定含量，則不用一或多種醫藥組合物治療個體。然而，若在第一測試樣品中所測定之分析物之濃度或量高於預定含量，則用一或多種醫藥組合物治療個體一段時間。以一或多種醫藥組合物治療個體之時段可由熟習此項技術者來決定(例如該時段可為約7天至約2年，較佳為約14天至約1年)。

在以一或多種醫藥組合物治療過程期間，接著自個體獲得第二及後續之測試樣品。測試樣品之數目及自個體獲得該等測試樣品之時間並非關鍵所在。舉例而言，可在第一次向個體投與一或多種醫藥組合物後7天獲得第二測試樣品，可在第一次向個體投與一或多種醫藥組合物後2週獲得第三測試樣品，可在第一次向個體投與一或多種醫藥組

合物後3週獲得第四測試樣品，可在第一次向個體投與一或多種醫藥組合物後4週獲得第五測試樣品等。

在自個體獲得各第二或後續之測試樣品後，測定第二或後續之測試樣品中分析物之濃度或量(例如使用本文所述或如此項技術中已知之方法)。接著將在各第二及後續測試樣品中所測定之分析物之濃度或量與在第一測試樣品(例如最初視情況與預定含量相比較之測試樣品)中所測定之分析物之濃度或量相比較。若步驟(c)中所測定之分析物之濃度或量在與步驟(a)中所測定之分析物之濃度或量相比較時為有利的，則確定個體之疾病已中止、消退或改善，且應繼續向該個體投與步驟(b)之一或多種醫藥組合物。然而，若步驟(c)中所測定之濃度或量在與步驟(a)中所測定之分析物之濃度或量相比較時無變化或為不利的，則確定個體之疾病持續、進展或惡化，且應以較高濃度之一或多種在步驟(b)中向個體投與之醫藥組合物治療該個體或應以一或多種不同於步驟(b)中向個體投與之一或多種醫藥組合物的醫藥組合物治療該個體。特定言之，可用一或多種不同於該個體先前所接受之一或多種醫藥組合物的醫藥組合物來治療個體以減少或降低該個體之分析物含量。

一般而言，對於可能進行重複測試之分析法(例如監測疾病進展及/或對治療之反應)，在已自個體獲得第一測試樣品後一段時間內獲得第二或後續測試樣品。特定言之，可在已自個體獲得第一測試樣品後數分鐘、數小時、數天、數週或數年後自個體獲得第二測試樣品。舉例而言，

可在自個體獲得第一測試樣品後約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約9週、約10週、約11週、約12週、約13週、約14週、約15週、約16週、約17週、約18週、約19週、約20週、約21週、約22週、約23週、約24週、約25週、約26週、約27週、約28週、約29週、約30週、約31週、約32週、約33週、約34週、約35週、約36週、約37週、約38週、約39週、約40週、約41週、約42週、約43週、約44週、約45週、約46週、約47週、約48週、約49週、約50週、約51週、約52週、約1.5年、約2年、約2.5年、約3.0年、約3.5年、約4.0年、約4.5年、約5.0年、約5.5.年、約6.0年、約6.5年、約7.0年、約7.5年、約8.0年、約8.5年、約9.0年、約9.5年或約10.0年之時段自個體獲得第二測試樣品。

當上述分析法用於監測疾病進展時，可使用上述分析法來監測罹患急性病狀之個體之疾病進展。急性病狀亦稱作危急護理病狀，其係指危及生命之急性疾病或其他嚴重醫學病狀，涉及例如心血管系統或排泄系統。嚴重護理病狀

通常係指需要在醫院機構(包括(但不限於)急救室、加護病房、創傷中心或其他急救護理機構)中進行急性醫藥介入或由護理人員或其他領域之醫務人員進行投藥的病狀。對於嚴重護理病狀，一般在較短時間範圍內重複監測，即數分鐘、數小時或數天(例如約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約7天)，且初始分析法同樣一般在疾病或病狀發作之較短時間範圍內，例如約數分鐘、數小時或數天內進行。

該等分析法亦可用於監測罹患慢性或非急性病狀之個體之疾病進展。非嚴重護理或非急性病狀係指除危及生命之急性疾病及其他危急醫學病狀(涉及例如心血管系統及/或排泄系統)以外的病狀。非急性病狀通常包括具有較長期或慢性持續時間之病狀。對於非急性病狀，一般在較長時間範圍內進行重複監測，例如數小時、數天、數週、數月或數年(例如約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時、約2

天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約9週、約10週、約11週、約12週、約13週、約14週、約15週、約16週、約17週、約18週、約19週、約20週、約21週、約22週、約23週、約24週、約25週、約26週、約27週、約28週、約29週、約30週、約31週、約32週、約33週、約34週、約35週、約36週、約37週、約38週、約39週、約40週、約41週、約42週、約43週、約44週、約45週、約46週、約47週、約48週、約49週、約50週、約51週、約52週、約1.5年、約2年、約2.5年、約3.0年、約3.5年、約4.0年、約4.5年、約5.0年、約5.5年、約6.0年、約6.5年、約7.0年、約7.5年、約8.0年、約8.5年、約9.0年、約9.5年或約10.0年)，且初始分析法同樣一般在疾病或病狀發作之較長時間範圍內，例如約數小時、數天、數月或數年內進行。

此外，可使用自個體獲得之第一測試樣品進行上述分析法，其中該第一測試樣品係獲自一種來源，諸如尿液、血清或血漿。接著可視情況使用自個體獲得之第二測試樣品重複上述分析法，其中該第二測試樣品係獲自另一來源。舉例而言，若第一測試樣品係自尿液獲得，則第二測試樣品可自血清或血漿獲得。可比較使用第一測試樣品與第二測試樣品之分析法獲得之結果。該比較可用於評估個體之疾病或病狀之狀態。

此外，本發明亦關於確定易患或罹患既定疾病、病症或

病狀之個體是否將得益於治療之方法。特定言之，本發明係關於分析物相伴診斷方法及產物。因此，如本文所述之「監測對個體之疾病治療」之方法最佳另外亦可涵蓋選擇或鑑別用於治療之候選者。

因此，在特定實施例中，本發明亦提供確定罹患既定疾病、病症或病狀或具有罹患既定疾病、病症或病狀之風險的個體是否為治療之候選者的方法。一般而言，個體為經歷既定疾病、病症或病狀之一些症狀或實際上已經診斷罹患既定疾病、病症或病狀或有罹患既定疾病、病症或病狀之風險的個體；及/或如本文所述表現不利濃度或量之分析物或其片段的個體。

該方法視情況包含如本文所述之分析法，其中在用一或多種醫藥組合物(例如尤其用與涉及分析物之作用機制相關之藥物)、用免疫抑制治療或藉由免疫吸附治療來治療個體之前及之後評估分析物，或其中在該治療後評估分析物且將分析物之濃度或量與預定含量相比較。在治療後所觀測到不利濃度或量之分析物確定該個體不會得益於接受進一步或繼續治療，而在治療後觀測到有利濃度或量之分析物確定該個體會得益於接受進一步或繼續治療。此確定有助於管理臨床研究且提供改良之患者護理。

不言而喻，雖然本文之某些實施例在用於評估如本文所述之既定疾病、病症或病狀時為適宜的，但可使用分析法及套組來評估其他疾病、病症及病狀中之分析物。分析方法亦可涉及分析其他標記及其類似物。

分析方法亦可用於鑑別改善既定疾病、病症或病狀之化合物。舉例而言，可使表現分析物之細胞與候選化合物接觸。可使用本文所述之分析方法將與化合物接觸之細胞中分析物之表現含量與對照細胞中之分析物表現含量相比較。

B. 套組

亦提供針對測試樣品分析測試樣品中分析物(或其片段)之存在、量或濃度之套組。該套組包含至少一種分析測試樣品之分析物(或其片段)之組分及分析測試樣品之分析物(或其片段)的說明書。至少一種分析測試樣品之分析物(或其片段)的組分可包括包含視情況固定於固相上之抗分析物DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體之片段)的組合物。

套組可包含至少一種藉由免疫分析法(例如化學發光微粒免疫分析法)分析測試樣品之分析物的組分及藉由免疫分析法(例如化學發光微粒免疫分析法)分析測試樣品之分析物的說明書。舉例而言，套組可包含分析物之至少一種特異性結合搭配物，諸如抗分析物單株/多株抗體(或其可結合至分析物之片段，其可結合至分析物之變異體，或可結合至分析物之變異體片段)或抗分析物DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體片段)，其任一者均可經可偵測標記。或者或另外，套組可包含經可偵測標記之分析物(或其可結合至抗分析物單株/多株抗體或抗分析物DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體片段)之片段)，其可與測試樣品中之任何分析物競爭結合於抗分析物單株/多株抗體(或其

可結合至分析物之片段，其可結合至分析物之變異體，或可結合至分析物之變異體片段)或抗分析物DVD-Ig(或其片段、變異體或變異體片段)，其任一者可固定於固體支撐物上。套組可包含校準物或對照組，例如經分離或純化之分析物。套組可包含至少一種用於進行分析法之容器(例如管、微量滴定盤或條帶，其可能例如已塗有第一特異性結合搭配物)；及/或緩衝液，諸如分析緩衝液或洗滌緩衝液，其任一者可以濃縮溶液之形式提供；可偵測標記(例如酶標記)之受質溶液；或停止溶液。套組較佳包含進行分析法所必需之所有組分，亦即試劑、標準物、緩衝液、稀釋劑等。說明書可為紙張形式或電腦可讀之形式，諸如磁碟、CD、DVD或其類似物。

任何抗體(諸如抗分析物抗體或抗分析物DVD-Ig)或示蹤劑可併有如本文所述之可偵測標記，諸如螢光團、放射性部分、酶、生物素/抗生物素蛋白標記、發色團、化學發光標記或其類似物，或套組可包括用於進行可偵測標記之試劑。抗體、校準物及/或對照組可提供於各別容器中或預先分配於適合之分析法形式中，例如預先分配於微量滴定盤中。

套組視情況包括品質控制組分(例如靈敏度組、校準物及陽性對照)。品質控制試劑之製備為此項技術中所熟知且於多種免疫診斷產品之插頁上描述。視情況使用靈敏度組成員建立分析法效能特徵，且進一步視情況為免疫分析法套組試劑之完整性及分析法標準化的適用指標。

套組亦可視情況包括進行診斷分析法或有助於品質控制評估所需之其他試劑，諸如緩衝液、鹽、酶、酶輔因子、酶受質、偵測試劑及其類似物。套組中亦可包括其他組分，諸如緩衝液及用於分離及/或處理測試樣品之溶液(例如預處理試劑)。套組可另外包括一或多種其他對照組。套組之一或多個組分可經凍乾，在該情形下，套組可進一步包含適於復原凍乾組分之試劑。

套組之各種組分根據需要視情況提供於適合容器，例如微量滴定盤中。套組可進一步包括容納或儲存樣品之容器(例如尿液樣品之容器或筒)。適當時，套組視情況亦可含有反應容器、混合容器及有助於製備試劑或測試樣品之其他組分。套組亦可包括一或多種協助獲得測試樣品之儀器，諸如注射器、吸液管、鉗子、量匙(measured spoon)或其類似物。

若可偵測標記為至少一種吖啶鎓化合物，則套組可包含至少一種吖啶鎓-9-甲醯胺、至少一種吖啶鎓-9-甲酸芳酯或其任何組合。若可偵測標記為至少一種吖啶鎓化合物，則套組亦可包含過氧化氫之來源，諸如緩衝液、溶液及/或至少一種鹼性溶液。必要時，套組可含有固相，諸如磁性粒子、珠粒、試管、微量滴定盤、光析管、膜、骨架分子、薄膜、濾紙、圓盤或晶片。

C. 套組及方法之改進

藉由如本文所述之分析法(諸如免疫分析法)測定分析物於測試樣品中之存在、量或濃度的套組(或其組分)以及方

法可經改進以用於例如美國專利第5,089,424號及第5,006,309號中所述且例如由Abbott Laboratories(Abbott Park, IL)以ARCHITECT®出售之多種自動及半自動系統(包括固相包含微粒之系統)中。

自動或半自動系統相較於非自動系統(例如ELISA)的一些差異包括連接有第一特異性結合搭配物(例如抗分析物、單株/多株抗體(或其片段、其變異體或其變異體片段)或抗分析物DVD-Ig(或其片段、其變異體或其變異體片段)，任一方式皆可影響夾心形成及分析物反應性)之受質；以及捕捉、偵測及/或任何視情況存在之洗滌步驟的時間長短及時序。儘管非自動形式(諸如ELISA)可能需要與樣品與捕捉試劑一起培育相對較長時間(例如約2小時)，但自動或半自動形式(例如ARCHITECT®, Abbott Laboratories)可能具有相對較短之培育時間(例如對於ARCHITECT®，為約18分鐘)。類似地，非自動形式(諸如ELISA)可培育偵測抗體(諸如結合物試劑)歷時相對較長之培育時間(例如約2小時)，但自動或半自動形式(例如ARCHITECT®)可能具有相對較短之培育時間(例如對於ARCHITECT®，為約4分鐘)。

可自Abbott Laboratories獲得之其他平台包括(但不限於)AxSYM®、IMx®(參看例如美國專利第5,294,404號)、PRISM®、EIA(珠粒)及Quantum™ II以及其他平台。另外，分析法、套組及套組組分可以其他形式使用，例如在電化學或其他掌上型或即時分析系統上。本發明例如適用

於執行夾心免疫分析法之商業Abbott Point of Care(i-STAT®, Abbott Laboratories)電化學免疫分析法系統。免疫感測器及其製造方法及在單次用測試裝置中操作之方法描述於例如美國專利第5,063,081號、美國專利申請公開案第2003/0170881號、美國專利申請公開案第2004/0018577號、美國專利申請公開案第2005/0054078號及美國專利申請公開案第2006/0160164號中。

詳言之，就改進分析物分析法以適合I-STAT®系統而言，以下組態較佳。製造具有一對金電流分析工作電極及銀-氯化銀參考電極的微加工之矽晶片。在一個工作電極上，將具有固定之抗分析物單株/多株抗體(或其片段、其變異體或其變異體片段)或抗分析物DVD-Ig(或其片段、其變異體或其變異體片段)之聚苯乙烯珠粒(0.2 mm直徑)黏附於電極上經圖案化之聚乙烯醇之聚合物塗層上。將此晶片組裝至具有適用於免疫分析法之流體形式之I-STAT®筒中。在該筒容納樣品之腔室壁的一部分上，存在包含對分析物具特異性之結合搭配物(諸如抗分析物單株/多株抗體(或其可結合分析物之片段、其變異體或其變異體片段)或抗分析物DVD-Ig(或其可結合分析物之片段、其變異體或其變異體片段)，其任一者皆可經可偵測標記)之層。在該筒之流體囊內為包括對胺基苯酚磷酸酯之水性試劑。

在操作中，將懷疑含有分析物之樣品添加至測試筒之容納腔室中，且將筒插入I-STAT®讀取器中。在對分析物具特異性之結合搭配物溶解於樣品中之後，該筒內之泵元件

迫使樣品進入含有晶片之管道中。此時，將其振盪以促進形成夾心。在分析法之倒數第二個步驟中，迫使流體自囊中流出且進入管道中以將樣品自晶片洗去且進入廢料腔室中。在分析法之最後步驟中，鹼性磷酸酶標記與對胺基苯酚磷酸酯反應以裂解磷酸酯基且使所釋放之對胺基苯酚在工作電極處被電化學氧化。基於所量測之電流，讀取器能夠藉助於嵌入算法及工廠確定之校正曲線來計算樣品中分析物之量。

更不言而喻的是，如本文所述之方法及套組必然涵蓋進行免疫分析法之其他試劑及方法。舉例而言，涵蓋各種緩衝液，諸如此項技術中已知及/或可輕易地製備或最佳化以例如用於洗滌、用作結合物稀釋劑、微粒稀釋劑及/或用作校準物稀釋劑的緩衝液。例示性結合物稀釋劑為某些套組(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)中所用且含有2-(N-嗎啉基)乙烷磺酸(MES)、鹽、蛋白質阻斷劑、抗微生物劑及清潔劑之ARCHITECT®結合物稀釋劑。例示性校準物稀釋劑為某些套組(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)中所用之ARCHITECT®人類校準物稀釋劑，其包含含有MES、其他鹽、蛋白質阻斷劑及抗微生物劑之緩衝液。另外，如2008年12月31日申請之美國專利申請案第61/142,048號中所述，可例如在I-Stat筒形式中，使用連接於信號抗體之核酸序列作為信號放大器獲得改良之信號產生。

範例

實例1：DVD-Ig之設計、建構及分析

實例1.1：用於鑑別及表徵親本抗體及DVD-Ig之分析法

除非另外說明，否則實例全文中使用以下分析法鑑別及表徵親本抗體及DVD-Ig。

實例1.1.1：用於測定親本抗體及DVD-Ig針對其目標抗原之結合及親和力之分析法

實例1.1.1A：直接結合ELISA

篩選結合所要目標抗原之抗體的酶聯免疫吸附分析法係如下進行。在4℃下，以每孔100 μL含10 μg/ml所要目標抗原(R&D Systems, Minneapolis, MN)或所要目標抗原胞外區域/Fc融合蛋白(R&D Systems, Minneapolis, MN)或單株小鼠抗聚組胺酸抗體(R&D Systems # MAB050, Minneapolis, MN)之磷酸鹽緩衝鹽水(10X PBS, Abbott Bioresearch Center, Media Prep# MPS-073, Worcester, MA)塗覆高度結合ELISA盤(Corning Costar # 3369, Acton, MA)隔夜。以含有0.02% Tween 20之PBS洗滌盤四次。在室溫下，藉由每孔添加300 μL阻斷溶液(在PBS中稀釋至2%的脫脂奶粉(non-fat dry milk powder)，多個零售供應商)阻斷盤1/2小時。在阻斷後，以含有0.02% Tween20之PBS洗滌盤四次。

或者，向如上文所述塗覆有單株小鼠抗聚組胺酸抗體之ELISA盤中每孔添加100 μL 10 μg/ml組胺酸(His)標記之所要目標抗原(R&D Systems, Minneapolis, MN)，且在室溫下培育1小時。以含有0.02% Tween 20之PBS洗滌各孔四次。

向如上文所述製備之所要目標抗原盤或所要目標抗原

/FC融合盤或抗聚組胺酸抗體/His標記之所要目標抗原盤中添加100 μL在如上文所述之阻斷溶液中稀釋之抗體或DVD-Ig製劑，且在室溫下培育1小時。以含有0.02% Tween 20之PBS洗滌各孔四次。

向所要目標抗原盤或抗聚組胺酸抗體/組胺酸標記之所要目標抗原盤的各孔中添加100 μL 10 ng/mL山羊抗人類IgG-FC特異性HRP結合抗體(Southern Biotech # 2040-05, Birmingham, AL)。或者，向所要目標抗原/FC融合盤之各孔中添加100 μL 10 ng/mL山羊抗人類IgG-κ輕鏈特異性HRP結合抗體(Southern Biotech # 2060-05 Birmingham, AL)，且在室溫下培育1小時。以含有0.02% Tween 20之PBS洗滌盤4次。

向各孔中添加100 μL增強之TMB溶液(Neogen Corp. #308177, K Blue, Lexington, KY)，且在室溫下培育10分鐘。藉由添加50 μL 1 N硫酸停止反應。在450 nm之波長下以分光光度法對盤讀數。

表3含有直接結合分析法中所用抗原的清單。

表4含有直接結合ELISA分析法中所測試之彼等抗體及DVD-Ig構築體的結合數據，以EC50表示，單位為nM。

有時在直接結合ELISA中觀測不到結合，此可能因為在塗覆於塑膠表面時，目標抗原上之抗體結合位點「被遮蔽」或抗原「變形」。DVD-Ig不能結合其目標亦可能由於直接結合ELISA形式對DVD-Ig施加之空間限制。在直接結合ELISA形式中不結合之親本抗體及DVD-Ig在其他

ELISA形式(諸如FACS、Biacore或生物分析法)中結合至目標抗原。如先前所示，亦可藉由調整DVD-Ig之兩個可變區域之間的連接子長度來修復DVD-Ig之不結合。

實例1.1.1.B：捕捉ELISA

ELISA盤(Nunc, MaxiSorp, Rochester, NY)與抗人類Fc抗體(PBS中5 μg/ml, Jackson Immunoresearch, West Grove, PA)一起在4℃下培育隔夜。在洗滌緩衝液(含有0.05% Tween 20之PBS)中洗滌盤3次，且在25℃下在阻斷緩衝液(含有1% BSA之PBS)中阻斷1小時。洗滌各孔3次，且向各孔中添加各抗體或DVD-Ig於含有0.1% BSA之PBS中的連續稀釋液，且在25℃下培育1小時。洗滌各孔3次，且向盤中添加經生物素標記之抗原(2 nM)，且在25℃下培育1小時。洗滌各孔3次，接著在25℃下與抗生蛋白鏈菌素-HRP(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)一起培育1小時。洗滌各孔3次，且每孔添加100 μl ULTRA-TMB ELISA (Pierce, Rockford, IL)。顯色後，以1 N HCL停止反應且量測450 nM下之吸光度。

實例1.1.1.C：使用BIACORE技術之親和力測定

表3：Biacore分析中所用之試劑

分析法	抗原	供應商命名	供應商	目錄號
	NGF	重組人類β-NGF	R&D systems	256-GF
	TNFα	重組人類TNF-α/TNFSF1A	R&D systems	210-TA
	SOST	重組人類SOST	R&D systems	1406-ST

ECD=胞外區域
/FC=抗原/IgG FC區域融合蛋白

BIACORE方法：

BIACORE分析法(Biacore, Inc, Piscataway, NJ)以締合速率及解離速率常數之動力學量測測定抗體或DVD-Ig之親和力。在25℃下，藉由基於表面電漿子共振之量測以Biacore® 1000或3000儀器(Biacore® AB, Uppsala, Sweden)使用流動HBS-EP(10 mM HEPES [pH 7.4]、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.005%界面活性劑P20)測定抗體或DVD-Ig與目標抗原(例如純化重組目標抗原)之結合。所有化學品係獲自Biacore® AB(Uppsala, Sweden)或獲自本文所述之不同來源。舉例而言，根據製造商說明書及程序使用標準胺偶合套組將25 μg/ml於10 mM乙酸鈉(pH 4.5)中稀釋之約5000 RU山羊抗小鼠IgG(Fcγ)片段特異性多株抗體(Pierce Biotechnology Inc, Rockford, IL)直接固定於CM5研究級生物感測器晶片上。生物感測器表面上之未反應部分以乙醇胺阻斷。流槽2及4中之經修飾羧甲基聚葡萄糖表面用作反應表面。流槽1及3中不具有山羊抗小鼠IgG之未經修飾之羧甲基聚葡萄糖用作參考表面。為進行動力學分析，使用Biaevaluation 4.0.1軟體將自1:1朗繆爾結合模型(1:1 Langmuir binding model)導出之速率方程式同時與所有8次注射之締合相及解離相擬合(使用整體擬合分析)。經純化抗體或DVD-Ig稀釋於HEPES緩衝鹽水中以於整個山羊抗小鼠IgG特異性反應表面上捕捉。將待捕捉作為配位體之抗體或DVD-Ig(25 μg/ml)以5 μl/min之流動速率注射於反應基質上。在25 μl/min之連續流動速率下測定締合及解離速率常數$k_{on}(M^{-1}s^{-1})$及$k_{off}(s^{-1})$。速率常數係在10 - 200 nM

範圍內之不同抗原濃度下進行動力學結合量測而產生。接著藉由下式自動力學速率常數計算抗體或DVD-Ig與目標抗原之間的反應平衡解離常數(M)：$K_D=k_{off}/k_{on}$。記錄隨時間變化之結合，且計算動力學速率常數。在此分析法中，可量測到快達10^6 $M^{-1}s^{-1}$之締合速率及慢至10^{-6} s^{-1}之解離速率。

表4：親本抗體及DVD構築體之BIACORE分析

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端 可變區域 (VD)	C端 可變區域 (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
AB022	SOST		9.68E+06	3.96E-04	4.08E-11
DVD1454	SOST		1.00E+07	8.60E-04	8.40E-11
DVD1454		TNF(序列2)	2.30E+05	4.90E-05	2.10E-10
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
AB020	NGF		6.06E+05	4.08E-06	6.73E-12
DVD1460	NGF		2.30E+06	2.00E-06	8.50E-13
DVD1460		TNF(序列2)	1.40E+05	3.60E-05	2.60E-10
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
DVD1466	LPA	TNF(序列2)	1.60E+05	6.30E-05	3.90E-10
AB017	TNF(序列1)		1.61E+06	1.29E-04	7.99E-11
DVD1471	TNF(序列1)	LPA	2.20E+06	3.80E-05	1.80E-11
DVD1472	LPA	TNF(序列1)	2.90E+05	1.60E-04	5.50E-10
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11
DVD1473	TNF(序列5)	PGE2	2.60E+06	4.40E-05	1.70E-11
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11
AB022	SOST		9.68E+06	3.96E-04	4.08E-11
DVD1475	TNF(序列5)		2.70E+06	3.60E-05	1.30E-11
DVD1475		SOST	8.10E+05	7.30E-04	9.00E-10
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11
AB020	NGF		6.06E+05	4.08E-06	6.73E-12
DVD1477	TNF(序列5)		2.50E+06	3.80E-05	1.50E-11
DVD1477		NGF	1.60E+05	<1.0E-06	<6.3E-12
DVD1478	NGF		2.40E+06	6.00E-06	2.50E-12
DVD1478		TNF(序列5)	1.50E+05	1.50E-05	1.00E-10
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端 可變區域 (VD)	C端 可變區域 (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
DVD1479	TNF(序列5)	LPA	2.40E+06	4.10E-05	1.70E-11
DVD1480	LPA	TNF(序列5)	1.30E+05	3.40E-05	2.60E-10
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
DVD1481	TNF(序列6)	PGE2	2.60E+06	2.40E-05	8.90E-12
DVD1482	PGE2	TNF(序列6)	1.60E+05	1.50E-05	9.20E-11
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
AB022	SOST		9.68E+06	3.96E-04	4.08E-11
DVD1483	TNF(序列6)		2.80E+06	3.30E-05	1.20E-11
DVD1483		SOST	1.10E+06	8.30E-04	7.80E-10
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
AB020	NGF		6.06E+05	4.08E-06	6.73E-12
DVD1485	TNF(序列6)		2.10E+06	3.60E-05	1.70E-11
DVD1485		NGF	1.00E+05	<1.0E-06	<1.0E-11
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
DVD1487	TNF(序列6)	LPA	1.80E+06	2.60E-05	1.40E-11
DVD1488	LPA	TNF(序列6)	2.30E+05	1.90E-05	8.40E-11
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
DVD1490	PGE2	TNF(序列2)	5.00E+05	6.10E-05	1.2E-10
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
AB022	SOST		9.68E+06	3.96E-04	4.08E-11
DVD1495	TNF(序列2)		2.50E+06	5.40E-05	2.10E-11
DVD1495		SOST	4.40E+04	9.50E-04	2.20E-08
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
AB020	NGF		6.06E+05	4.08E-06	6.73E-12
DVD1502	NGF		2.50E+06	<1.0E-06	<4.0E-13
DVD1502		TNF(序列2)	1.80E+05	5.50E-05	3.00E-10
AB213	TNF(序列2)		3.23E+06	1.08E-04	3.35E-11
DVD1508	LPA	TNF(序列2)	2.50E+05	5.00E-05	2.00E-10
AB017	TNF(序列1)		1.61E+06	1.29E-04	7.99E-11
DVD1514	LPA	TNF(序列1)	3.30E+05	6.70E-05	2.00E-10
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11
DVD1515	TNF(序列5)	PGE2	3.10E+06	3.70E-05	1.20E-11
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11
AB022	SOST		9.68E+06	3.96E-04	4.08E-11
DVD1517	TNF(序列5)		2.60E+06	4.70E-05	1.80E-11
DVD1517		SOST	8.90E+04	5.00E-04	5.50E-09
AB217	TNF(序列5)		1.85E+06	5.04E-05	2.72E-11
AB020	NGF		6.06E+05	4.08E-06	6.73E-12
DVD1519	TNF(序列5)		2.10E+06	4.20E-05	2.00E-11

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端 可變區域 (VD)	C端 可變區域 (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
DVD1519		NGF	1.10E+05	<1.0E-06	<1.0E-11
DVD1520	NGF		2.70E+06	9.30E-06	3.40E-12
DVD1520		TNF(序列5)	1.10E+06	4.40E-06	3.80E-12
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
DVD1523	TNF(序列6)	PGE2	2.20E+06	2.00E-05	9.10E-12
DVD1524	PGE2	TNF(序列6)	1.00E+05	1.70E-06	1.70E-11
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
AB022	SOST		9.68E+06	3.96E-04	4.08E-11
DVD1525	TNF(序列6)		2.00E+06	3.00E-05	1.50E-11
DVD1525		SOST	9.10E+04	8.90E-04	9.80E-09
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
AB020	NGF		6.06E+05	4.08E-06	6.73E-12
DVD1527	TNF(序列6)		2.30E+06	4.00E-05	1.70E-11
DVD1527		NGF	1.00E+05	<1.0E-06	<1.0E-11
DVD1528	NGF		2.40E+06	7.30E-06	3.00E-12
DVD1528		TNF(序列6)	1.70E+05	9.40E-06	5.60E-11
AB218	TNF(序列6)		1.79E+06	5.15E-05	2.88E-11
DVD1529	TNF(序列6)	LPA	2.50E+06	2.60E-05	1.00E-11
DVD1530	LPA	TNF(序列6)	8.70E+04	1.60E-06	1.90E-11

實例1.1.2：用於測定親本抗體及DVD-Ig之功能活性的分析法

實例1.1.2.A：細胞激素生物分析法

藉由測定抗體或DVD-Ig之抑制潛力來分析抗細胞激素或抗生長因子親本抗體或含有抗細胞激素或抗生長因子序列之DVD-Ig抑制或中和目標細胞激素或生長因子生物活性的能力。舉例而言，可使用抗IL-4抗體抑制IL-4所介導產生IgE的能力。舉例而言，藉由Ficoll-paque密度離心法，隨後使用對標記人類sIgD FITC之山羊F(ab)2抗體具特異性的MACS珠粒(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, 德國)繼之以抗FITC MACS珠粒，利用磁力分離法，自周邊

血液(各別而言，白血球層)分離未經處理之人類B細胞。取經過磁力分選之未經處理之B細胞在XV15中調整至每毫升3×10^5個細胞，且在96孔盤中心的6 × 6陣列中，每孔塗覆100 μl，周圍為以PBS填充的孔，在37℃下在5% CO_2存在下培養10天。每種欲測試抗體各製備一個盤，各盤包含未經誘導對照組及經誘導對照組，以及抗體滴定液之一式五份重複，各3個孔，該等抗體滴定液自7 μg/ml起始，且添加於50 μl四倍濃縮之預稀釋液中，以3倍稀釋降至29 ng/ml最終濃度。為了誘導IgE產生，向各孔中添加20 ng/ml之rhIL-4加0.5 μg/ml最終濃度之抗CD40單株抗體(Novartis, Basel, 瑞士)(各50 μl)，且在培養期結束時藉由標準夾心式ELISA法測定IgE濃度。

實例1.1.2.B：細胞激素釋放分析法

分析親本抗體或DVD-Ig引起細胞激素釋放之能力。藉由靜脈穿刺自三名健康供者抽取周邊血液，並置於肝素化真空採血管中。以RPMI-1640培養基1:5倍稀釋全血，且依每孔0.5 mL置於24孔組織培養盤中。將抗細胞激素抗體(例如抗IL-4)稀釋於RPMI-1640中，且依每孔0.5 mL置於盤中，獲得200、100、50、10及1 μg/mL之最終濃度。培養盤中全血之最終稀釋度為1:10。LPS及PHA依2 μg/mL及5 μg/mL最終濃度添加至各別孔中，作為細胞激素釋放之陽性對照。以多株人類IgG用作陰性對照抗體。實驗一式兩份進行。將盤在37℃下在5% CO_2下培育。24小時後，各孔之內容物轉移至試管中，且在1200 rpm下旋轉5分鐘。收

集不含細胞之上清液，且冷凍用於細胞激素分析法。留在盤上及試管中之細胞以0.5 mL溶胞溶液溶解，且置於-20℃下且解凍。添加0.5 mL培養基(使體積達到與無細胞之上清液樣品相同之量)，且收集細胞製劑，且冷凍用於細胞激素分析法。藉由ELISA分析無細胞之上清液及細胞溶解產物的細胞激素含量，例如IL-8、IL-6、IL-1β、IL-1RA或TNF-α之含量。

實例1.1.2.C：細胞激素交叉反應性研究

分析針對相關細胞激素之抗細胞激素親本抗體或DVD-Ig與其他細胞激素交叉反應的能力。親本抗體或DVD-Ig固定於Biacore生物感測器基質上。藉由首先以100 mM N-羥基丁二醯亞胺(NHS)及400 mM N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)活化基質上之羧基，使抗人類Fc mAb經由游離胺基共價連接至聚葡萄糖基質。取約50 μL各抗體或DVD-Ig製劑(濃度為25 μg/mL，稀釋於乙酸鈉中，pH 4.5)注射至經活化生物感測器上，且蛋白質上之游離胺直接結合於經活化羧基。通常，固定5000共振單位(RU)。未反應之基質EDC酯藉由注射1 M乙醇胺而失活。藉由使用標準胺偶合套組固定人類IgG1/K，製成第二流槽作為參考標準。使用CM生物感測器晶片進行SPR量測。將所有欲在生物感測器表面上分析之抗原於含有0.01% P20之HBS-EP操作緩衝液中稀釋。

為了檢驗細胞激素結合特異性，將過量相關細胞激素(100 nM，例如可溶性重組人類細胞激素)注射至固定抗細

胞激素親本抗體或DVD-Ig之整個生物感測器表面上(5分鐘接觸時間)。在注射相關細胞激素之前及之後立即使HBS-EP緩衝液單獨流過各流槽。獲取基線值與對應於細胞激素注射完成後約30秒之點之間的信號淨差，代表最終結合值。仍然以共振單位作為反應量度。若觀測到結合作用時，在注射下一樣品之前，使用10 mM HCl使生物感測器基質再生，否則在基質上注射操作緩衝液即可。亦同時在經固定小鼠IgG1/K參考表面上注射人類細胞激素(例如IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-22、IL-23、IL-27、TNF-α、TNF-β及IFN-γ)，以記錄任何非特異性結合背景。藉由製備參考及反應表面，Biacore可自動從反應表面數據減去參考表面數據，以消除大部分折射率變化及注射雜訊。因此，有可能確定歸因於抗細胞激素抗體或DVD-Ig結合反應的真結合反應。

當相關細胞激素注射至整個經固定抗細胞激素抗體上時，觀測到顯著結合。10 mM HCl再生法完全移除所有非共價締合之蛋白質。感測器圖譜檢驗顯示經固定抗細胞激素抗體或DVD-Ig與可溶性細胞激素之結合有力且穩固。在用相關細胞激素確認預期結果後，分別針對各抗體或DVD-Ig測試剩餘重組人類細胞激素組。記錄各注射週期結合或未結合細胞激素的抗細胞激素抗體或DVD-Ig之量。使用三個獨立實驗之結果測定各抗體或DVD-Ig之特

異性概況。選擇與相關細胞激素預期結合且未結合任何其他細胞激素之抗體或DVD-Ig。

實例1.1.2.D：組織交叉反應性

組織交叉反應性研究分三個階段進行，第一階段包括32種組織的冷凍切片，第二階段包括多達38種組織，且第三階段包括如下文所述之來自三個不相關成人之其他組織。研究通常以2個劑量進行。

階段1：在物鏡上固定人類組織(在屍體解剖或活組織檢查時獲得之來自一個人類供者之32種組織(通常：腎上腺、胃腸道、前列腺、膀胱、心臟、骨骼肌、血細胞、腎臟、皮膚、骨髓、肝、脊髓、乳房、肺、脾臟、小腦、淋巴結、睾丸、大腦皮質、卵巢、胸腺、結腸、胰腺、甲狀腺、內皮、副甲狀腺、輸尿管、眼、垂體、子宮、輸卵管及胎盤))的冷凍切片(約5 μm)且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。

階段2：在物鏡上固定人類組織(在屍體解剖或活組織檢查時獲得之來自3個不相關成人之38種組織(包括腎上腺、血液、血管、骨髓、小腦、大腦、子宮頸、食道、眼、心臟、腎臟、大腸、肝、肺、淋巴結、乳腺、卵巢、輸卵管、胰腺、副甲狀腺、周邊神經、垂體、胎盤、前列腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髓、脾臟、胃、橫紋肌、睾丸、胸腺、甲狀腺、扁桃體、輸尿管、膀胱及子宮))的冷凍切片(約5 μm)且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。

階段3：在物鏡上固定石蟹獼猴組織(在屍體解剖或活組織檢查時獲得之來自3個不相關成年猴之38種組織(包括腎上腺、血液、血管、骨髓、小腦、大腦、子宮頸、食道、眼、心臟、腎臟、大腸、肝、肺、淋巴結、乳腺、卵巢、輸卵管、胰腺、副甲狀腺、周邊神經、垂體、胎盤、前列腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髓、脾臟、胃、橫紋肌、睾丸、胸腺、甲狀腺、扁桃體、輸尿管、膀胱及子宮))的冷凍切片(約5 μm)且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。

將抗體或DVD-Ig與經生物素標記之二次抗人類IgG一起培育且形成免疫複合物。將抗體或DVD-Ig之最終濃度為2 μg/mL及10 μg/mL之免疫複合物添加至物鏡上的組織切片上，接著使組織切片與抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶套組反應30分鐘。隨後，塗覆DAB(3,3'-二胺基聯苯胺)(一種過氧化酶反應之受質)，歷時4分鐘以用於組織染色。使用抗原-瓊脂糖珠粒作為陽性對照組織切片。目標抗原及人類血清阻斷研究用作其他對照。將抗體或DVD-Ig之最終濃度為2 μg/mL及10 μg/mL之免疫複合物與目標抗原(最終濃度為100 μg/ml)或人類血清(最終濃度10%)一起預培育30分鐘，接著添加至物鏡上之組織切片上，接著使組織切片與抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶套組反應30分鐘。隨後，塗覆DAB(3,3'-二胺基聯苯胺)(一種過氧化酶反應之受質)，歷時4分鐘以用於組織染色。

基於所討論之目標抗原的已知表現來判斷任何特異性染

色具有預期反應性(例如與抗原表現相符)或非預期反應性。針對強度及頻率，對任何經判斷具特異性之染色進行評分。階段2(人類組織)及階段3(石蟹獼猴組織)之間的組織染色經判斷為類似或不同。

實例1.1.2.D：huTNFα之中和作用

使L929細胞生長至半匯合密度且使用0.05%胰蛋白酶(Gibco#25300)採集。細胞以PBS洗滌，計數且以每毫升1×10^6個細胞再懸浮於含有4 μg/mL放線菌素D(actinomycin D)之分析培養基中。細胞以50 μL之體積及每孔5×10^4個細胞之密度接種於96孔盤(Costar#3599)中。在分析培養基中將DVD-Ig™及對照IgG稀釋至4倍濃度，且製備1:3倍連續稀釋液。在分析培養基中將huTNFα稀釋至400 pg/mL。以1:2倍稀釋方案將抗體樣品(200 μL)添加至huTNFα(200 μL)中，且將其在室溫下培育0.5小時。

將DVD-Ig™/huTNFα溶液添加至100 μL經接種細胞中直至最終濃度為100 pg/mL huTNFα及25 nM - 0.00014 nM DVD-Ig™。各盤在37℃、5% CO_2下培育20小時。為了定量活力，自各孔移除100 μL，且添加10 μL WST-1試劑(Roche目錄號11644807001)。各盤在分析條件下培育3.5小時，在500 xg下離心且將75 μL上清液轉移至ELISA盤(Costar目錄號3369)中。在OD 420-600 nm下在Spectromax 190 ELISA盤讀取器上對盤讀數。表5中包括若干分析法之平均EC50。

表5：使用huTNFα親本抗體及DVD-Ig構築體之HuTNFα中和分析法

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	N端VD TNFα 中和分析法 EC50 nM	C端VD TNFα 中和分析法 EC50 nM
AB017	TNF(序列1)		0.0461	
AB213	TNF(序列2)		0.124	
AB217	TNF(序列5)		0.0762	
AB218	TNF(序列6)		0.045	
DVD1448	PGE2	TNF(序列2)	-	1.388
DVD1454	SOST	TNF(序列2)	-	0.951
DVD1466	LPA	TNF(序列2)	-	29.92
DVD1471	TNF(序列1)	LPA	0.0153	-
DVD1472	LPA	TNF(序列1)	-	0.732
DVD1473	TNF(序列5)	PGE2	0.011	-
DVD1474	PGE2	TNF(序列5)	-	0.273
DVD1475	TNF(序列5)	SOST	0.002	-
DVD1476	SOST	TNF(序列5)	-	0.139
DVD1477	TNF(序列5)	NGF	0.009	-
DVD1478	NGF	TNF(序列5)	-	0.329
DVD1479	TNF(序列5)	LPA	0.012	-
DVD1480	LPA	TNF(序列5)	-	0.183
DVD1481	TNF(序列6)	PGE2	0.011	-
DVD1482	PGE2	TNF(序列6)	-	1.453
DVD1483	TNF(序列6)	SOST	0.012	-
DVD1484	SOST	TNF(序列6)	-	0.219
DVD1485	TNF(序列6)	NGF	0.011	-
DVD1486	NGF	TNF(序列6)	-	0.363
DVD1487	TNF(序列6)	LPA	0.007	-
DVD1488	LPA	TNF(序列6)	-	0.894
DVD1490	PGE2	TNF(序列2)	-	0.283
DVD1495	TNF(序列2)	SOST	0.0038	-
DVD1496	SOST	TNF(序列2)	-	0.085
DVD1501	TNF(序列2)	NGF	0.1952	-
DVD1502	NGF	TNF(序列2)	-	0.4596
DVD1507	TNF(序列2)	LPA	0.1327	-
DVD1508	LPA	TNF(序列2)	-	0.234
DVD1514	LPA	TNF(序列1)	-	0.407
DVD1516	PGE2	TNF(序列5)	-	8.709

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	N端VD TNFα 中和分析法 EC50 nM	C端VD TNFα 中和分析法 EC50 nM
DVD1517	TNF(序列5)	SOST	0.0012	-
DVD1518	SOST	TNF(序列5)	-	0.89
DVD1519	TNF(序列5)	NGF	0.0079	-
DVD1520	NGF	TNF(序列5)	-	7.21
DVD1522	LPA	TNF(序列5)	-	4.179
DVD1524	PGE2	TNF(序列6)	-	0.963
DVD1525	TNF(序列6)	SOST	0.0029	-
DVD1526	SOST	TNF(序列6)	-	0.059
DVD1527	TNF(序列6)	NGF	0.0029	-
DVD1528	NGF	TNF(序列6)	-	0.197
DVD1530	LPA	TNF(序列6)	-	0.571

在N端或C端位置含有來自AB017、AB213、AB217及AB218之VD的所有DVD-Ig蛋白在TNFα抑制分析法中顯示中和作用。

實例1.1.2.E：TF-1細胞增殖生物分析法中NGF之抑制

在RPMI 1640(Invitrogen)+10%胎牛血清(Hyclone)+L-麩醯胺酸(Invitrogen)+rhu GM-CSF(R&D Systems)中培養TF-1細胞。TF-1細胞在RPMI 1640+L-麩醯胺酸中以每毫升1×10^5個細胞之密度血清饑餓24小時，且在37℃、5% CO_2下培育隔夜。實驗當天，將TF-1細胞以每孔2.5×10^4個細胞於100 μL體積+分析培養基(RPMI-1640+L-麩醯胺酸+4% FBS)中接種於不透明壁96孔盤中。藉由向細胞中添加NGF/DVD-Ig或抗體來刺激細胞。在分析培養基中將DVD-Ig™及對照IgG稀釋至4倍濃度且進行1:5倍連續稀釋。在分析培養基中將huNGF稀釋至8 ng/mL。將DVD-Ig™(50 μL)及huNGF(50 μL)溶液添加至盤中，直至最終濃度為2 ng/mL huNGF及25 nM - 0.000003 nM DVD-Ig™。各盤在

37℃、5% CO_2下培育72小時。為了定量活力，使用Cell Titer Glo套組(Promega目錄號TB288)(遵照製造商說明書向各孔中添加100 μl溶液)。藉由在Spectromax 190 ELISA盤讀取器上量測發光而對盤讀數。表6中包括若干分析法之平均EC50。

表6：使用NGF親本抗體及DVD-Ig構築體之NGF抑制分析法

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	N端VD NGF 抑制分析法 EC50 nM	C端VD NGF 抑制分析法 EC50 nM
AB020	NGF		0.003	
DVD1460	NGF	TNF(序列2)	1.695	-
DVD1477	TNF(序列5)	NGF	-	0.038
DVD1478	NGF	TNF(序列5)	0.019	-
DVD1485	TNF(序列6)	NGF	-	0.053
DVD1486	NGF	TNF(序列6)	0.076	-
DVD1501	TNF(序列2)	NGF	-	ND
DVD1502	NGF	TNF(序列2)	0.028	-
DVD1519	TNF(序列5)	NGF	-	1.946
DVD1520	NGF	TNF(序列5)	0.025	-
DVD1527	TNF(序列6)	NGF	-	0.350
DVD1528	NGF	TNF(序列6)	0.018	-

在N端或C端位置含有來自AB020之VD的所有DVD-Ig蛋白在NGF抑制分析法中顯示中和作用。

實例1.2.2.F：Wnt-1/螢光素酶雙重穩定HEK純系#14中硬骨素之抑制

以TopFlash質體(TCF報導體質體，Cell Signaling目錄號21-170，批號26217)穩定轉染HEK 293A細胞，且以Wnt-1慢病毒(Origene目錄號SC303644)感染該等細胞，從而產生共表現螢光素酶與Wnt-1之純系。分析當天，已將一個雙重穩定純系(#14)保持於T75燒瓶中的DMEM(Invitrogen目

錄號11965-092)培養基中直至80-90%匯合，該培養基含有10%合格FBS(Invitrogen目錄號26140-079)、Pen-Strep(Invitrogen目錄號15140-122)、L-麩醯胺酸(Invitrogen目錄號25030-081，2 mM最終濃度)、丙酮酸鈉(Invitrogen目錄號11360-070，最終濃度1 mM)及5 μg/ml嘌呤黴素(Invivogen目錄號ant-pr-1)。在分析培養基中進行分析：培養基不含嘌呤黴素。將人類硬骨素(Abbott PR-1261069，批號1769536，1.06 mg/mL)等分成10 μl且在-80℃下冷凍儲存。第1天，以每孔10,000個細胞將純系#14細胞接種於經組織培養物處理之黑色側壁、透明底的96孔盤(Costar #3603)中的50 μl分析培養基中，且在37℃下培育隔夜(20-24小時)。第二天，硬骨素儲備液在分析培養基中稀釋至200 nM(4×)。將抗硬骨素抗體在分析培養基中稀釋至4×(通常600 nM)。移除培養基且換為每孔50 μl新鮮分析培養基。接著將細胞與25 μl 200 nM(4×)硬骨素一起培育1小時。接著向細胞中添加抗硬骨素抗體(4×濃縮，25 μl)，且將盤在37℃下培育隔夜(20-24小時)。最終體積為100 μl。第3天，細胞以200 μl PBS洗滌一次(室溫)。使用Promega螢光素酶套組#E1501進行細胞溶解及螢光素酶讀取。簡言之，將5×細胞溶解試劑(Promega，目錄號E153A)以milliQ水稀釋1倍，且向各孔中添加20 μl。為了確保完全溶解，使盤旋轉500 rpm持續20分鐘。向各孔中添加100 μl螢光素酶分析試劑(1小瓶目錄號E151A受質 + 10 ml目錄號E152A分析緩衝液)。在TopCount機(程式：螢光素酶96，分析17:

1秒/孔讀數)上對盤讀數。表7呈現在150 nM下能夠抑制SOST之抗體或DVD-Ig。

表7：使用SOST親本抗體及DVD-Ig構築體之SOST抑制分析法

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	N-端VD SOST 抑制分析法	C端VD SOST 抑制分析法
AB022	SOST		+	
DVD1454	TNF(序列4)	SOST		-
DVD1475	TNF(序列5)	SOST		+
DVD1476	SOST	TNF(序列5)	+	
DVD1483	TNF(序列6)	SOST		+-
DVD1484	SOST	TNF(序列6)	+	
DVD1495	TNF(序列2)	SOST		-
DVD1496	SOST	TNF(序列2)	+	
DVD1517	TNF(序列5)	SOST		-
DVD1518	SOST	TNF(序列5)	+	
DVD1526	SOST	TNF(序列6)	+	

在N端或C端位置含有來自AB022之VD的所有DVD-Ig在SOST抑制分析法中顯示中和作用。

實例1.1.2.G：腫瘤受體單株抗體或DVD-Ig在活體外之生長抑制作用

將20 μL於D-PBS-BSA(含有0.1% BSA之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffered saline))中稀釋之腫瘤受體單株抗體或DVD-Ig添加至人類腫瘤細胞中，最終濃度為0.01 μg/mL - 100 μg/mL(180 μL)。盤在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育3天。根據製造商說明書(Promega, Madison, WI)使用MTS試劑定量各孔中之活細胞數目，以測定腫瘤生長抑制百分比。無抗體處理之孔用作0%抑制之對照組，而無細胞之孔則視為顯示100%抑制。

實例1.1.2.H：親本抗體或DVD-Ig的活體外殺腫瘤作用

可分析結合於腫瘤細胞上之目標抗原的親本抗體或DVD-Ig之殺腫瘤活性。簡言之，將親本抗體或DVD-Ig稀釋於D-PBS-BSA(含有0.1% BSA之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水)中且添加至人類腫瘤細胞中，最終濃度為0.01 μg/mL至100 μg/mL(200 μL)。盤在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育3天。根據製造商說明書(Promega, Madison, WI)使用MTS試劑定量各孔中之活細胞數目，以測定腫瘤生長抑制百分比。無抗體處理之孔用作0%抑制之對照組，而無細胞之孔則視為顯示100%抑制。

為了評估細胞凋亡，藉由以下方案測定卡斯蛋白酶-3活化：在室溫下伴隨振盪，將96孔盤中經抗體處理之細胞溶解於120 μl 1×溶解緩衝液(1.67 mM Hepes(pH 7.4)、7 mM KCl、0.83 mM $MgCl_2$、0.11 mM EDTA、0.11 mM EGTA、0.57% CHAPS、1 mM DTT、1×蛋白酶抑制劑混合錠劑；無EDTA；Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ)中持續20分鐘。在細胞溶解後，添加80 μl卡斯蛋白酶-3反應緩衝液(48 mM Hepes(pH 7.5)、252 mM蔗糖、0.1% CHAPS、4 mM DTT及20 μM Ac-DEVD-AMC受質；Biomol Research Labs, Inc., Plymouth Meeting, PA)，且將盤在37℃下培育2小時。在1420 VICTOR多標籤計數器(Perkin Elmer Life Sciences, Downers Grove, IL)上使用以下設定對盤讀數：激發=360/40，發射=460/40。經抗體處理之細胞之螢光單位相對於經同型抗體對照組處理之細胞的增加指示細胞凋

亡。

實例1.1.2.I：藉由親本抗體及DVD-Ig構築體抑制細胞增殖

將100 μl之U87-MG人類神經膠質瘤細胞於補充有5%胎牛血清之RPMI培養基中以每孔2,000個細胞接種於96孔培養皿中，且在37℃、5% CO_2下培育隔夜。第二天，以抗體或DVD-Ig之連續稀釋液(0.013 nM至133 nM劑量範圍)處理細胞，且在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育5天。藉由根據製造商說明書使用ATPlite套組(Perkin Elmer, Waltham, MA)評估ATP含量來間接量測細胞存活/增殖。

實例1.1.2.J：VEGF親本抗體及DVD-Ig構築體阻止$VEGF_{165}$與VEGFR1之相互作用

ELISA盤(Nunc, MaxiSorp, Rochester, NY)與100 μl含有重組VEGFR1胞外區域-Fc融合蛋白之PBS(5 μg/ml, R&D systems, Minneapolis, MN)一起在4℃下培育隔夜。在洗滌緩衝液(含有0.05% Tween 20之PBS)中洗滌盤3次，且在25℃下在阻斷緩衝液(含有1% BSA之PBS)中阻斷1小時。將各抗體/DVD-Ig於含有0.1% BSA之PBS中之連續稀釋液與50 μl之2 nM生物素標記VEGF一起在25℃下培育1小時。接著將抗體/DVD-Ig-生物素標記VEGF混合物(100 μl)添加至VEGFR1-Fc塗覆之孔中，且在25℃下培育10分鐘。洗滌各孔3次，接著在25℃下與100 μl抗生蛋白鏈菌素-HRP(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)一起培育1小時。各孔洗滌3次，且每孔添加100 μl ULTRA-TMB ELISA (Pierce, Rockford, IL)。顯色後，以1 N HCL停止反應且量

測450 nM下之吸光度。

實例1.1.2.K：藉由親本抗體或DVD-Ig構築體活體外抑制受體磷酸化

將人類癌細胞於180 μl無血清培養基(DMEM+ 0.1% BSA)中以每孔40,000個細胞接種於96孔盤中，且在37℃、5% CO_2下培育隔夜。以每孔100 μl受體捕捉Ab(最終濃度4 μg/ml)塗覆Costar EIA盤(Lowell, MA)，且在室溫下在振盪下培育隔夜。第二天，洗滌經受體抗體塗覆之ELISA盤(以PBST=含0.05% Tween 20之PBS，pH 7.2 - 7.4洗滌3次)，且在室溫下在搖移器(rocker)上添加200 μl阻斷溶液(含1% BSA、0.05% NaN_3之PBS，pH 7.2-7.4)以阻斷2小時。將人類腫瘤細胞與抗體或DVD-Ig及配位體一起共培育。將於D-PBS-BSA(含有0.1% BSA之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水)中稀釋之單株抗體或DVD-Ig添加至人類癌細胞中，最終濃度為0.01 μg/mL-100 μg/mL。同時以1-100 ng/mL(200 μL)之濃度向細胞中添加生長因子，且細胞在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育1小時。將細胞溶解於每孔120 μl冷細胞提取緩衝液(10 mM Tris(pH 7.4)、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1 mM NaF、1 mM原釩酸鈉、1% Triton X-100、10%甘油、0.1% SDS及蛋白酶抑制劑混合液)中，且在4℃下伴隨振盪培育20分鐘。將細胞溶胞物(100 μl)添加至ELISA盤中，且在4℃下在溫和振盪下培育隔夜。第二天，洗滌ELISA盤，且每孔添加100 μl pTyr-HRP偵測Ab(p-IGF1R ELISA套組，R&D System # DYC1770,

Minneapolis, MN)，且盤在25℃下在暗處培育2小時。根據製造商說明書使盤顯色以測定磷酸化。

實例1.1.2.L：藉由VEGF親本抗體及DVD-Ig構築體抑制VEGFR2(KDR)磷酸化

將表現人類VEGFR2(KDR)之NIH3T3細胞於補充有10% FBS之DMEM中以每孔20,000個細胞(100 μl)接種於96孔盤中。第二天，細胞以DMEM洗滌2次，且在無FBS之DMEM中血清饑餓3小時。於含有0.1% BSA之DMEM中稀釋的抗VEGF親本抗體或DVD-Ig(最終濃度為67 nM、6.7 nM及0.67 nM)與重組人類$VEGF_{165}$(50 ng/ml)一起在25℃下預培育1小時。接著向細胞中添加此等抗體/DVD-Ig及VEGF混合物，且盤在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育10分鐘。以冰冷之PBS洗滌細胞2次，且藉由每孔添加100 μl補充有0.1% NP40之細胞溶解緩衝液(Cell Signaling, Boston, MA)使細胞溶解。彙聚副份樣品(duplicate sample)，且向先前以抗VEGFR2抗體(R&D systems, AF357, Minneapolis, MN)塗覆之ELISA盤的各孔中添加170 μl，且在25℃下在溫和振盪下培育2小時。以洗滌緩衝液(含有0.05% Tween 20之PBS)洗滌各孔5次，且與50 μl生物素標記抗磷酸酪胺酸抗體(4G10; Millipore, Billerica, MA)之1:2000倍稀釋液一起在25℃下培育1小時。以含有0.05% Tween 20之PBS洗滌各孔5次，接著與抗生蛋白鏈菌素-HRP(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)一起在25℃下培育1小時。以抗生蛋白鏈菌素-HRP(KPL #474-3000, Gaithersburg, MD)洗滌各孔3

次。以含有0.05% Tween 20之PBS洗滌各孔3次，且每孔添加100 µl ULTRA-TMB ELISA(Pierce, Rockford, IL)。顯色後，以1 N HCL停止反應且量測450 nM下之吸光度。

實例1.1.2.M：DVD-Ig對人類癌皮下側腹異種移植物之生長的功效

使A-431人類表皮樣癌細胞在組織培養燒瓶中活體外生長至99%活力、85%匯合。在研究第0天，向19-25公克之SCID雌性小鼠(Charles Rivers Labs, Wilmington, MA)右側腹皮下注射1 × 10^6個人類腫瘤細胞(與基質膠(matrigel)成1:1)。在將平均腫瘤體積為約200至320 mm^3之小鼠按尺寸匹配分組之後，開始投與(IP，QD，每週3次)人類IgG對照組或DVD-Ig。在腫瘤細胞注射後約第10天開始每週兩次量測腫瘤。

實例1.1.2.N：如流動式細胞測量術所評估之單株抗體與人類腫瘤細胞株表面的結合

自組織培養燒瓶收集過度表現相關細胞表面抗原之穩定細胞株或人類腫瘤細胞株，且將其再懸浮於含有5%胎牛血清之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)(PBS/FBS)中。在染色之前，將人類腫瘤細胞在冰上與(100 µl)含5 µg/ml人類IgG之PBS/FCS一起培育。在冰上，將1-5×10^5個細胞與含抗體或DVD-Ig(2 µg/mL)之PBS/FBS一起培育30-60分鐘。洗滌細胞2次，且添加100 µl之F(ab')2山羊抗人類IgG, Fcγ-藻紅素(1:200倍稀釋於PBS中)(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, 目錄號109-116-170)。在冰上培育30分鐘後，

將細胞洗滌2次且再懸浮於PBS/FBS中。使用Becton Dickinson FACSCalibur(Becton Dickinson, San Jose, CA)量測螢光。

實例1.1.2.O：如流動式細胞測量術所評估之親本受體抗體及DVD-Ig構築體與人類腫瘤細胞株表面的結合

自組織培養燒瓶收集過度表現細胞表面受體之穩定細胞株或人類腫瘤細胞株，且將其再懸浮於含有1%胎牛血清之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(DPBS)(DPBS/FCS)中。在冰上，將1-5 × 10^5個細胞與100 μL含抗體或DVD-Ig(10 μg/mL)之DPBS/FBS一起培育30-60分鐘。將細胞洗滌2次，且添加50 μl山羊抗人類IgG-藻紅素(於DPBS/BSA中之1:50倍稀釋液)(Southern Biotech Associates, Birmingham, AL目錄號2040-09)。在冰上培育30-45分鐘後，將細胞洗滌兩次且以每孔125 μL再懸浮於含1%甲醛之DPBS/FCS中。使用Becton Dickinson LSRII(Becton Dickinson, San Jose, CA)量測螢光。

實例1.2：產生針對相關人類抗原之親本單株抗體

如下獲得能夠結合及中和相關人類抗原及其變異體之親本小鼠mAb：

實例1.2.A：以相關人類抗原對小鼠免疫接種

在第1天，在5隻6-8週大Balb/C小鼠、5隻C57B/6小鼠及5隻AJ小鼠中皮下注射20 μg與完全弗氏佐劑或Immunoeasy佐劑(Qiagen, Valencia, CA)混合之重組經純化人類抗原(例如IGF1, 2)。在第24天、第38天及第49天，向相同小鼠皮

下注射20 μg與不完全弗氏佐劑或Immunoeasy佐劑混合之重組經純化人類抗原變異體。在第84天或第112天或第144天，向小鼠靜脈內注射1 μg相關之重組經純化人類抗原。

實例1.2.B：產生融合瘤

根據Kohler, G.及Milstein (1975) Nature, 256: 495所述之確定方法使自實例1.2.A中所述之經免疫接種小鼠獲得之脾細胞與SP2/O-Ag-14細胞以5:1比率融合以產生融合瘤。以每孔2.5×10^6個脾細胞的密度將融合產物於含有偶氮絲胺酸及次黃嘌呤之選擇培養基中接種於96孔盤中。融合後7至10天，觀測到肉眼可見之融合瘤群落。藉由ELISA測試含有融合瘤群落之各孔的上清液中針對相關抗原之抗體的存在(如實例1.1.1.A所述)。接著測試呈現抗原特異性活性之上清液的活性(如實例1.1.2之分析法所述)，例如在生物分析法中中和相關抗原之能力(諸如實例1.1.2.I所述)。

實例1.2.C：針對相關人類目標抗原之親本單株抗體之鑑別及表徵

實例1.2.C.1：分析親本單株抗體中和活性

分析融合瘤上清液中結合根據實例1.2.A及1.2.B產生之相關抗原且亦能夠結合相關抗原之變異體(「抗原變異體」)之親本抗體的存在。接著，在例如實例1.1.2.I之細胞激素生物分析法中，測試含有在兩個分析法中呈陽性之抗體的上清液的抗原中和效能。藉由有限稀釋按比例擴增且選殖在生物分析法中IC_{50}值小於1000 pM，在一實施例中小於100 pM的融合瘤產生抗體。融合瘤細胞擴增至含有

10%低IgG胎牛血清(Hyclone #SH30151, Logan, UT)之培養基中。收集平均250 mL各融合瘤上清液(來源於純系種群)，濃縮且藉由蛋白質A親和力層析來純化，如Harlow, E.及Lane, D. 1988 「Antibodies: A Laboratory Manual」中所述。例如使用如實例1.1.2.I所述之細胞激素生物分析法，測定經純化mAb抑制其目標抗原活性之能力。

實例1.2.C.2：分析親本單株抗體對相關石蟹獼猴目標抗原之交叉反應性

為了測定本文所述之所選mAb是否識別相關石蟹獼猴抗原，使用重組石蟹獼猴目標抗原如本文所述(實例1.1.1.G)進行BIACORE分析。此外，亦可在細胞激素生物分析法(實例1.1.2.I)中量測mAb針對相關重組石蟹獼猴抗原之中和效能。選擇具有良好石蟹獼猴交叉反應性之MAb(在一實施例中，在人類抗原之反應性的5倍以內)用於進一步表徵。

實例1.2.D：測定各鼠類抗人類單株抗體之可變區胺基酸序列

如下進行重組抗人類小鼠mAb之cDNA分離、表現及表徵。對於各胺基酸序列之測定，藉由離心法分離約1×10^6個融合瘤細胞，且根據製造商說明書使用Trizol(Gibco BRL/Invitrogen, Carlsbad, CA.)處理以分離總RNA。根據製造商說明書使用SuperScript第一股合成系統(Invitrogen, Carlsbad, CA)對總RNA進行第一股DNA合成。使用寡(dT)引發第一股合成以選擇聚(A)+ RNA。接著藉由PCR，使用

經設計用於擴增鼠類免疫球蛋白可變區之引子(Ig-Primer Sets, Novagen, Madison, WI)來擴增第一股cDNA產物。於瓊脂糖凝膠上分解PCR產物，切下，純化且接著以TOPO選殖套組次選殖至pCR2.1-TOPO載體(Invitrogen, Carlsbad, CA)中，且轉型至TOP10化學感受態大腸桿菌(Invitrogen, Carlsbad, CA)中。對轉型體進行群落PCR以鑑別含有插入物之純系。使用QIAprep Miniprep套組(Qiagen, Valencia, CA)自含有插入物之純系分離質體DNA。使用M13正向引子及M13反向引子(Fermentas Life Sciences, Hanover MD)對質體中之插入物之兩股進行定序以確定可變重鏈DNA序列或可變輕鏈DNA序列。鑑別mAb之可變重鏈序列及可變輕鏈序列。在一實施例中，用於下一步開發(人類化)之前導mAb組的選擇準則包括以下：

- 抗體不含任何N連接之糖基化位點(NXS)，CH2中之標準NXS除外
- 除每一抗體中之正常半胱胺酸外，抗體不含任何其他半胱胺酸
- 比對抗體序列與最接近之人類生殖系序列之VH及VL，且應檢驗其他天然人類抗體中任何異常胺基酸之存在
- 若不影響抗體活性，則N端麩醯胺酸(Q)換為麩胺酸(E)。此將減少由Q環化引起之異質性
- 藉由質譜分析確認有效信號序列裂解。此可使用COS細胞或293細胞物質進行

- 檢驗蛋白質序列之可能導致活性喪失之Asn脫醯胺之風險
- 抗體具有低聚集程度
- 抗體溶解度大於5-10 mg/ml(在研究階段)；大於25 mg/ml
- 根據動態光散射(DLS)測得抗體具有正常尺寸(5-6 nm)
- 抗體具有低電荷異質性
- 抗體缺乏細胞激素釋放(參看實例1.1.2.B)
- 抗體對預定細胞激素具有特異性(參看實例1.1.2.C)
- 抗體缺乏非預期組織交叉反應性(參看實例1.1.2.D)
- 抗體對人類與石蟹獼猴組織交叉反應性之間具有類似性(參看實例1.1.2.D)

實例1.2.2：重組人類化親本抗體

實例1.2.2.1：重組嵌合抗人類親本抗體之建構及表現

藉由在細菌中同源重組將編碼鼠類抗人類親本mAb之重鏈恆定區的DNA置換為編碼含有2個鉸鏈區胺基酸突變之人類IgG1恆定區的cDNA片段。此等突變為位置234(EU編號)處之白胺酸改變為丙胺酸及位置235處之白胺酸改變為丙胺酸(Lund等人，1991, J. Immunol., 147: 2657)。此等抗體中之每一者的輕鏈恆定區置換為人類κ恆定區。藉由共轉染接合至pBOS表現質體中之嵌合重鏈及輕鏈cDNA在COS細胞中短暫表現全長嵌合抗體(Mizushima及Nagata, Nucleic Acids Research 1990, 第18卷, 第5322頁)。藉由

蛋白質A瓊脂糖凝膠層析法純化含有重組嵌合抗體之細胞上清液，且藉由添加酸緩衝液溶離已結合抗體。中和抗體且透析至PBS中。

編碼嵌合mAb之重鏈cDNA與其嵌合輕鏈cDNA(皆接合至pBOS載體中)共轉染至COS細胞中。藉由蛋白質A瓊脂糖凝膠層析法純化含有重組嵌合抗體之細胞上清液且藉由添加酸緩衝液溶離已結合抗體。中和抗體且透析至PBS中。

接著如實例1.1.1.G及1.1.2.B所述測試純化嵌合抗人類親本mAb的結合能力(藉由Biacore)及例如抑制細胞激素誘導之IgE產生的功能活性。選擇維持親本融合瘤mAb活性之嵌合mAb用於進一步開發。

實例1.2.2.2：人類化抗人類親本抗體之建構及表現

實例1.2.2.2.A：選擇人類抗體構架

使用Vector NTI軟體分別比對各鼠類可變重鏈及可變輕鏈基因序列與44個人類免疫球蛋白生殖系可變重鏈或46個生殖系可變輕鏈序列(來源於NCBI Ig Blast網站http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/retrieveig.html.)。

基於胺基酸序列同源性、CDR叢集分析、所表現人類抗體之使用頻率及可獲得之關於人類抗體之晶體結構之資訊進行人類化。考慮到對抗體結合、VH-VL配對及其他因素的可能影響，在鼠類與人類構架殘基不同之情況下，使鼠類殘基突變成人類殘基，但有少數例外。基於對與鼠類抗體可變區的實際胺基酸序列具有高度同源性(亦即序列類

似性)的人類生殖系抗體序列或其子群之分析來設計其他人類化策略。

使用同源性模型化來鑑別預計對抗體組合位點CDR結構至關重要的鼠類抗體序列特有之殘基。同源模型化為產生蛋白質之近似三維座標的計算方法。初始座標來源及其進一步改進之指南為第二蛋白質(即參考蛋白質)，其三維座標已知且序列與第一蛋白質之序列相關。使用兩種蛋白質之序列之間的關係產生參考蛋白質與需要座標之蛋白質(目標蛋白質)之間的對應性。比對參考蛋白質及目標蛋白質之一級序列，其中兩種蛋白質之一致部分的座標自參考蛋白質直接轉移至目標蛋白質。自通用結構模板建構例如由殘基突變、插入或缺失產生之兩種蛋白質之錯配部分的座標且改進能量以確保與已轉移模型座標的一致性。此計算蛋白質結構可經進一步改進或直接用於模型化研究。模型結構之品質由參考蛋白質與目標蛋白質相關之論點的準確性及建構序列比對之精確性決定。

對於鼠類mAb，使用BLAST搜尋與目測之組合鑑別適合參考結構。參考胺基酸序列與目標胺基酸序列之間25%的序列一致性被視作嘗試執行同源性模型化之最低必要條件。人工建構序列比對且以程式Jackal產生模型座標(參看Petrey, D.等人, (2003) Proteins 53 (增刊6): 430-435)。

所選抗體之鼠類及人類構架區之一級序列共有顯著一致性。不同之殘基位置為在人類化序列中包括鼠類殘基以保留鼠類抗體的所觀測到的結合效能之候選位置。人工建構

人類序列與鼠類序列之間不同之構架殘基的清單。表8顯示針對此研究選擇之構架序列。

表8：人類IgG重鏈恆定區域及輕鏈恆定區域之序列

蛋白質	SEQ ID NO	序列
		123456789012345678901234567890123456789012345678901
野生型hIgG1恆定區	48	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE*LL*GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
突變hIgG1恆定區	49	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
Igκ恆定區	50	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Igλ恆定區	51	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

既定構架殘基影響抗體之結合特性的可能性視其與CDR殘基之鄰近性而定。因此，使用模型結構，根據距CDR中之任何原子的距離排列鼠類序列與人類序列之間的不同殘基。在任何CDR原子4.5 Å範圍內的彼等殘基經鑑別為最重要殘基且推薦其作為人類化抗體中保留鼠類殘基(亦即回復突變)之候選殘基。

使用寡核苷酸建構經電腦(*In silico*)建構之人類化抗體。對於各可變區cDNA而言，設計6個各自具有60-80個核苷酸之寡核苷酸以在各寡核苷酸之5'及/或3'端彼此重疊20個核苷酸。在黏接反應中，組合所有6種寡核苷酸，煮

沸且在dNTP存在下使其黏接。添加DNA聚合酶I(大(Klenow)片段(New England Biolabs #M0210, Beverley, MA.))以填充重疊寡核苷酸之間的約40 bp間隙。使用兩個含有與經修飾pBOS載體中之多選殖位點互補之懸垂序列的最外側引子進行PCR以擴增整個可變區基因(Mizushima, S.及Nagata, S. (1990) Nucleic Acids Res. 18: 17)。在瓊脂糖凝膠上分離自各cDNA組裝體獲得之PCR產物且切出對應於經預測可變區cDNA尺寸之條帶且將其純化。在細菌中藉由同源重組將可變重鏈區同框插入至編碼含有2個鉸鏈區胺基酸突變之人類IgG1恆定區的cDNA片段上。此等突變為位置234(EU編號)處之白胺酸改變為丙胺酸且位置235處之白胺酸改變為丙胺酸(Lund等人, (1991) J. Immunol. 147: 2657)。藉由同源重組將可變輕鏈區與人類κ恆定區同框插入。分離細菌群落，且提取質體DNA。對整個cDNA插入物定序。將對應於各抗體之正確人類化重鏈及輕鏈共轉染至COS細胞中以短暫產生全長人類化抗人類抗體。藉由蛋白質A瓊脂糖凝膠層析法純化含有重組嵌合抗體之細胞上清液，且藉由添加酸緩衝液溶離已結合抗體。中和抗體且將其透析至PBS中。

實例1.2.2.3：人類化抗體之表徵

例如使用如實例1.1.2.A所述之細胞激素生物分析法來測定經純化人類化抗體抑制功能活性之能力。使用如實例1.1.1.B中所述之表面電漿子共振(Biacore®)量測來測定人類化抗體對重組人類抗原之結合親和力。排列生物分析法

之IC_{50}值及人類化抗體之親和力。選擇完全保留親本融合瘤mAb活性之人類化mAb作為用於進一步開發之候選物。對最適宜的2-3個人類化mAb進行進一步表徵。

實例1.2.2.3.A：人類化抗體之藥物動力學分析

在史泊格多利(Sprague-Dawley)大鼠及石蟹獼猴中進行藥物動力學研究。對雄性及雌性大鼠及石蟹獼猴靜脈內或皮下給予4 mg/kg mAb之單一劑量，且使用抗原捕捉ELISA分析樣品，且藉由非房室模型分析測定藥物動力學參數。簡言之，用山羊抗生物素抗體(5 mg/ml，4℃，隔夜)塗覆ELISA盤，用Superblock(Pierce)阻斷，且在室溫下與含50 ng/ml經生物素標記之人類抗原之10% Superblock TTBS一起培育2小時。血清樣品經連續稀釋(0.5%血清，TTBS中之10% Superblock)，且在室溫下在盤上培育30分鐘。以HRP標記之山羊抗人類抗體進行偵測，且藉助於標準曲線使用四參數邏輯擬合測定濃度。藉由非房室模型使用WinNonlin軟體(Pharsight Corporation, Mountain View, CA)測定藥物動力學參數值。選擇具有良好藥物動力學概況(T1/2為8-13天或更佳，具有低清除率及50-100%的極佳生物可用性)之人類化mAb。

實例1.2.2.3.B：人類化單株抗體之物理化學及活體外穩定性分析

尺寸排阻層析

用水稀釋抗體至2.5 mg/mL，且取20 mL在Shimadzu HPLC系統上使用TSK凝膠G3000 SWXL管柱(Tosoh

Bioscience, 目錄號k5539-05k)分析。使用211 mM硫酸鈉、92 mM磷酸鈉(pH 7.0)以0.3 mL/min之流動速率自管柱溶離樣品。HPLC系統操作條件如下：

移動相：211 mM Na_2SO_4、92 mM $Na_2HPO_4*7H_2O$，pH 7.0

梯度：等度

流動速率：0.3 mL/min

偵測器波長：280 nm

自動取樣器冷卻器溫度：4℃

管柱烘箱溫度：環境溫度

運作時間：50分鐘

表9含有如上述方案所測定，親本抗體及DVD-Ig構築體的純度數據，以單體百分比(具有預期分子量之未聚集蛋白質)表示。

表9：藉由尺寸排阻層析測定之親本抗體及DVD-Ig構築體之純度

親本抗體或DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	單體%(純度)
AB017	TNF(序列1)		97.5
AB020	NGF		88.2
AB022	SOST		93.2
AB048	PGE2		100
AB213	TNF(序列2)		100
AB214	TNF(序列3)		100
AB215	TNF(序列4)		99.9
AB216	LPA		100
AB217	TNF(序列5)		100
AB218	TNF(序列6)		100
DVD1448	PGE2	TNF(序列2)	76.4
DVD1454	SOST	TNF(序列2)	88.8
DVD1460	NGF	TNF(序列2)	87.6

親本抗體或DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	單體%(純度)
DVD1466	LPA	TNF(序列2)	100
DVD1471	TNF(序列1)	LPA	90.5
DVD1472	LPA	TNF(序列1)	96.8
DVD1473	TNF(序列5)	PGE2	94.4
DVD1474	PGE2	TNF(序列5)	67.9
DVD1475	TNF(序列5)	SOST	91.6
DVD1476	SOST	TNF(序列5)	76.7
DVD1477	TNF(序列5)	NGF	96.7
DVD1478	NGF	TNF(序列5)	89.2
DVD1479	TNF(序列5)	LPA	95.3
DVD1480	LPA	TNF(序列5)	100
DVD1481	TNF(序列6)	PGE2	97.5
DVD1482	PGE2	TNF(序列6)	80.7
DVD1483	TNF(序列6)	SOST	90.8
DVD1484	SOST	TNF(序列6)	76
DVD1485	TNF(序列6)	NGF	89.9
DVD1486	NGF	TNF(序列6)	92.2
DVD1487	TNF(序列6)	LPA	90.9
DVD1488	LPA	TNF(序列6)	100
DVD1490	PGE2	TNF(序列2)	97.2
DVD1495	TNF(序列2)	SOST	98.8
DVD1496	SOST	TNF(序列2)	72.8
DVD1502	NGF	TNF(序列2)	96.2
DVD1508	LPA	TNF(序列2)	100
DVD1513	TNF(序列1)	LPA	73.9
DVD1514	LPA	TNF(序列1)	96.3
DVD1515	TNF(序列5)	PGE2	97.2
DVD1517	TNF(序列5)	SOST	95.4
DVD1518	SOST	TNF(序列5)	78.4
DVD1519	TNF(序列5)	NGF	100
DVD1520	NGF	TNF(序列5)	95.2
DVD1523	TNF(序列6)	PGE2	97.5
DVD1524	PGE2	TNF(序列6)	98.1
DVD1525	TNF(序列6)	SOST	96.5
DVD1526	SOST	TNF(序列6)	70.5
DVD1527	TNF(序列6)	NGF	98.2
DVD1528	NGF	TNF(序列6)	93.3
DVD1529	TNF(序列6)	LPA	81.3
DVD1530	LPA	TNF(序列6)	100

SDS-PAGE

在還原性條件及非還原性條件下藉由十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)分析抗體。使用阿達木單抗(批號AFP04C)作為對照組。對於還原性條件，1:1混合樣品與具有100 mM DTT之2X tris甘胺酸SDS-PAGE樣品緩衝液(Invitrogen, 目錄號LC2676, 批號1323208)，且在60℃下加熱30分鐘。對於非還原性條件，1:1混合樣品與樣品緩衝液且在100℃下加熱5分鐘。將經還原樣品(每泳道10 mg)裝載於12%預製tris甘胺酸凝膠(Invitrogen, 目錄號EC6005box, 批號6111021)上，且將未經還原之樣品(每泳道10 mg)裝載至8%-16%預製tris甘胺酸凝膠(Invitrogen, 目錄號EC6045box, 批號6111021)上。使用SeeBlue Plus 2(Invitrogen, 目錄號LC5925, 批號1351542)作為分子量標記。在XCell SureLock小單元凝膠盒(Invitrogen, 目錄號EI0001)中運作凝膠，且藉由首先施加電壓75使樣品堆疊於凝膠中，隨後施加恆定電壓125直至染料前沿到達凝膠底部來分離蛋白質。所用之電泳緩衝液為自10X tris甘胺酸SDS緩衝液(ABC, MPS-79-080106)製備的1X tris甘胺酸SDS緩衝液。用膠體藍染色劑(colloidal blue stain)(Invitrogen目錄號46-7015, 46-7016)對凝膠染色隔夜，且用Milli-Q水脫色直至背景透明。接著使用Epson Expression掃描儀(型號1680, S/N DASX003641)掃描經染色凝膠。

沈降速度分析

將抗體裝載至三個標準雙區碳環氧樹脂(epon)中心件中之每一者的樣品室中。此等中心件具有1.2 cm之光徑長度

且經建造有藍寶石窗。使用PBS作為參考緩衝液且各腔室含有140 μL PBS。在Beckman ProteomeLab XL-I分析型超離心機(序號PL106C01)中使用4孔(AN-60Ti)轉子同時檢查所有樣品。

運作條件經程式化，且使用ProteomeLab(v5.6)執行離心對照。在分析之前，使樣品及轉子熱平衡1小時(20.0±0.1℃)。在3000 rpm下執行適當室負荷之確認，且記錄各室之單一掃描。沈降速度條件如下：

樣品室體積：420 mL

參考室體積：420 mL

溫度：20℃

轉子速度：35,000 rpm

時間：8:00小時

UV波長：280 nm

徑向步長：0.003 cm

數據收集：每步一個數據點，無信號平均。

總掃描數：100

完整抗體之LC-MS分子量量測

藉由LC-MS分析完整抗體之分子量。以水稀釋各抗體至約1 mg/mL。使用具有蛋白質微捕集器(Michrom Bioresources, Inc, 目錄號004/25109/03)之1100 HPLC (Agilent)系統脫鹽，且將5 mg樣品引入至API Qstar pulsar i質譜儀(Applied Biosystems)中。使用短梯度溶離樣品。用移動相A(HPLC水中0.08% FA、0.02% TFA)及移動相

B(乙腈中0.08% FA及0.02% TFA)以50 mL/min之流動速率運作梯度。質譜儀在4.5千伏噴霧電壓下操作，掃描範圍為2000至3500質荷比。

抗體輕鏈及重鏈之LC-MS分子量量測

藉由LC-MS分析抗體輕鏈(LC)、重鏈(HC)及去糖基化HC之分子量量測。以水稀釋抗體至1 mg/mL，且在37℃下以最終濃度為10 mM之DTT使樣品還原為LC及HC歷時30分鐘。為了使抗體去糖基化，將100 mg抗體與2 mL PNGase F、5 mL 10% N-辛基糖苷以100 mL之總體積在37℃下一起培育隔夜。在去糖基化之後，在37℃下以最終濃度為10 mM之DTT使樣品還原30分鐘。使用具有C4管柱之Agilent 1100 HPLC系統(Vydac, 目錄號214TP5115, S/N 060206537204069)脫鹽，且將樣品(5 mg)引入至API Qstar pulsar i質譜儀(Applied Biosystems)中。使用短梯度溶離樣品。用移動相A(HPLC水中0.08% FA、0.02% TFA)及移動相B(乙腈中0.08% FA及0.02% TFA)以50 mL/min之流動速率運作梯度。質譜儀在4.5千伏噴霧電壓下操作，掃描範圍為800至3500質荷比。

肽圖譜分析

在室溫下在75 mM碳酸氫銨中用最終濃度為6 M之鹽酸胍使抗體變性15分鐘。在37℃下以最終濃度為10 mM之DTT使變性樣品還原60分鐘，隨後在37℃下在黑暗中以50 mM碘乙酸(IAA)使其烷基化30分鐘。在烷基化之後，在4℃下針對4 L 10 mM碳酸氫銨透析樣品隔夜。以10 mM碳

酸氫銨(pH 7.8)稀釋經透析樣品至1 mg/mL，且在37℃下用胰蛋白酶(Promega, 目錄號V5111)或Lys-C(Roche, 目錄號11 047 825 001)以1:20(w/w)胰蛋白酶/Lys-C:抗體比率消化100 mg抗體達4小時。以1 mL 1 N HCl淬滅消化物。對於使用質譜儀偵測法之肽圖譜分析，使用Agilent 1100 HPLC系統在C18管柱(Vydac, 目錄號218TP51, S/N NE9606 10.3.5)上藉由逆相高效液相層析(RPHPLC)分離40 mL消化物。以使用移動相A(HPLC級水中0.02% TFA及0.08% FA)及移動相B(乙腈中0.02% TFA及0.08% FA)之梯度以50 mL/min之流動速率進行肽分離。API QSTAR Pulsar i質譜儀在4.5千伏噴霧電壓下及800至2500質荷比之掃描範圍內以正離子模式操作。

二硫鍵圖譜分析

為了使抗體變性，將100 mL抗體與300 mL含8 M鹽酸胍之100 mM碳酸氫銨混合。檢驗pH值以確保其在7與8之間，且使樣品在室溫下在最終濃度為6 M之鹽酸胍中變性15分鐘。用Milli-Q水稀釋一部分變性樣品(100 mL)至600 mL，獲得1 M之最終鹽酸胍濃度。在37℃下用胰蛋白酶(Promega, 目錄號V5111, 批號22265901)或Lys-C(Roche, 目錄號11047825001, 批號12808000)以1:50胰蛋白酶或1:50 Lys-C:抗體(w/w)比率(4.4 mg酶:220 mg樣品)消化樣品(220 mg)約16小時。向樣品中再添加5 mg胰蛋白酶或Lys-C，且於37℃下再進行消化2小時。藉由向各樣品中添加1 mL TFA來停止消化。在Agilent HPLC系統上使用C18

管柱(Vydac, 目錄號218TP51 S/N NE020630-4-1A)藉由RPHPLC分離經消化之樣品。以與用於肽圖譜分析之梯度相同之梯度使用移動相A(HPLC級水中0.02% TFA及0.08% FA)及移動相B(乙腈中0.02% TFA及0.08% FA)以50 mL/min之流動速率進行分離。HPLC操作條件與肽圖譜分析所用之操作條件相同。API QSTAR Pulsar i質譜儀在4.5千伏噴霧電壓及800至2500質荷比之掃描範圍內以正離子模式操作。藉由匹配所觀測之肽MW與經二硫鍵連接之胰蛋白酶肽或Lys-C肽的預測MW來指定二硫鍵。

游離硫氫基之測定

用於定量抗體中之游離半胱胺酸的方法係基於愛耳門試劑(Ellman's reagent)(5,5¢-二硫基-雙(2-硝基苯甲酸)(DTNB))與硫氫基(SH)之反應，該反應產生特徵性發色產物5-硫基-(2-硝基苯甲酸)(TNB)。反應以下式說明：

DTNB+RSH ® RS-TNB+TNB-+H+

使用Cary 50分光光度計量測TNB-在412 nm下之吸光度。使用2-巰基乙醇(b-ME)稀釋液作為游離SH標準物繪製吸光度曲線，且自樣品於412 nm下之吸光度測定蛋白質中之游離硫氫基的濃度。

藉由以HPLC級水連續稀釋14.2 M b-ME直至0.142 mM的最終濃度來製備b-ME標準儲備液。接著，一式三份製備各濃度之標準物。使用amicon ultra 10,000 MWCO離心過濾器(Millipore, 目錄號UFC801096, 批號L3KN5251)將抗體濃縮至10 mg/mL，且將緩衝液換為用於阿達木單抗之調

配緩衝液(5.57 mM磷酸二氫鈉、8.69 mM磷酸氫二鈉、106.69 mM NaCl、1.07 mM檸檬酸鈉、6.45 mM檸檬酸、66.68 mM甘露糖醇，pH 5.2、0.1%(w/v)Tween)。在室溫下在振盪器上混合樣品20分鐘。接著，向各樣品及標準物中添加180 mL 100 mM Tris緩衝液(pH 8.1)，隨後添加300 mL含2 mM DTNB之10 mM磷酸鹽緩衝液(pH 8.1)。在充分混合之後，在Cary 50分光光度計上在412 nm下量測樣品及標準物之吸光度。藉由繪製游離SH之量與b-ME標準物之$OD_{412\ nm}$之曲線獲得標準曲線。在減去空白後，基於此曲線計算樣品之游離SH含量。

弱陽離子交換層析

以10 mM磷酸鈉(pH 6.0)稀釋抗體至1 mg/mL。使用Shimadzu HPLC系統用WCX-10 ProPac分析型管柱(Dionex, 目錄號054993, S/N 02722)分析電荷異質性。將樣品裝載於管柱上(80%移動相A(10 mM磷酸鈉，pH 6.0)及20%移動相B(10 mM磷酸鈉、500 mM NaCl，pH 6.0))，且以1.0 mL/min之流動速率溶離。

寡醣分佈

以2-胺基苯甲醯胺(2-AB)標記試劑衍生經PNGase F處理抗體後釋放之寡醣。藉由正相高效液相層析(NPHPLC)分離螢光標記之寡醣，且基於與已知標準物的滯留時間比較表徵寡醣之不同形式。

首先以PNGaseF消化抗體，以自重鏈之Fc部分裂解N連接之寡醣。將抗體(200 mg)與2 mL PNGase F及3 mL 10%

N-辛基糖苷一起置於500 mL Eppendorf管中。添加磷酸鹽緩衝鹽水使最終體積達到60 mL。將樣品在37℃下在設定為700 RPM之Eppendorf恆溫混勻器中培育隔夜。作為對照，亦使用PNGase F消化批號為AFP04C之阿達木單抗。

在PNGase F處理之後，將樣品在95℃下在設定為750 RPM之Eppendorf恆溫混勻器中培育5分鐘以沈澱出蛋白質，接著將樣品置於10,000 RPM下之Eppendorf離心機中歷時2分鐘，以短暫離心(spin down)沈澱之蛋白質。將含有寡醣之上清液轉移至500 mL Eppendorf管中且在65℃下在speed-vac中乾燥。

使用購自Prozyme之2AB標記套組(目錄號GKK-404, 批號132026)以2AB標記寡醣。根據製造商說明書製備標記試劑。將乙酸(150 mL，於套組中提供)添加至DMSO小瓶(於套組中提供)中，且藉由將溶液上下抽吸若干次來混合。將乙酸/DMSO混合物(100 mL)轉移至2-AB染料小瓶中(即將使用之前)且混合直至染料完全溶解。接著將染料溶液添加至還原劑小瓶(於套組中提供)中充分混合(標記試劑)。向各乾燥寡醣樣品小瓶中添加標記試劑(5 mL)，且充分混合。將反應小瓶置於設定為65℃及700-800 RPM之Eppendorf恆溫混勻器中以反應2小時。

在標記反應之後，使用來自Prozyme之GlycoClean S筒(目錄號GKI-4726)移除過量螢光染料。在添加樣品之前，將該等筒以1 mL milli-Q水洗滌，隨後以1 mL 30%乙酸溶液洗滌5次。在即將添加樣品之前，向筒中添加1 mL乙腈

(Burdick and Jackson,目錄號AH015-4)。

在所有乙腈均已通過筒之後，將樣品點樣至剛洗滌之圓盤中央，且使其吸附於圓盤上歷時10分鐘。用1 mL乙腈洗滌圓盤，隨後以1 mL 96%乙腈洗滌5次。將筒置於1.5 mL Eppendorf管上，且以milli Q水洗滌3次(每次洗滌400 mL)來溶離2-AB標記之寡醣。

使用連接於Shimadzu HPLC系統之Glycosep N HPLC(目錄號GKI-4728)管柱分離寡醣。Shimadzu HPLC系統由系統控制器、脫氣器、二元泵、具有樣品冷卻器之自動取樣器及螢光偵測器組成。

高溫下之穩定性

抗體緩衝液為5.57 mM磷酸二氫鈉、8.69 mM磷酸氫二鈉、106.69 mM NaCl、1.07 mM檸檬酸鈉、6.45 mM檸檬酸、66.68 mM甘露糖醇、0.1%(w/v)Tween(pH 5.2)；或10 mM組胺酸、10 mM甲硫胺酸、4%甘露糖醇(pH 5.9)，使用Amicon超離心過濾器。以適當緩衝液將抗體最終濃度調整至2 mg/mL。接著將抗體溶液過濾滅菌，且在無菌條件下製備0.25 mL等分試樣。將等分試樣留置於-80℃、5℃、25℃或40℃下歷時1、2或3週。在培育期結束時，藉由尺寸排阻層析及SDS-PAGE分析樣品。

藉由SDS-PAGE在還原性及非還原性條件下分析穩定性樣品。所用程序與本文所述相同。用膠體藍染色劑(colloidal blue stain)(Invitrogen目錄號46-7015, 46-7016)對凝膠染色隔夜，且用Milli-Q水脫色直至背景透明。接著使

用Epson Expression掃描儀(型號1680, S/N DASX003641)掃描經染色凝膠。為了獲得更高靈敏度，使用銀染色套組(Owl Scientific)對相同凝膠進行銀染色，且使用製造商給出之推薦程序。

動態掃描螢光測定法

DVD-Ig在10 mM檸檬酸鹽、10 mM磷酸鹽緩衝液，pH 6.0中透析，獲得1 mg/ml之最終濃度。各DVD-Ig重複三次。對於各樣品，在96孔盤之孔中添加27 μl DVD，且與3 μl 4倍稀釋之SYPRO橙色染料(Invitrogen)混合。染料以5000×之濃度在DMSO中供應，且在水中稀釋至4×工作濃度。使盤離心30秒以確保染料及蛋白質皆沈降至孔底部，且藉由移液管尖端溫和抽吸以確保完全混合。盤接著以黏著膜密封。

使用即時PCR(Applied Biosciences, 7500 Series)量測螢光強度隨溫度之改變。盤在約0.5℃/min之溫度斜率下自25℃加熱至95℃，且使用TAMRA濾光片收集發射螢光。數據輸出至Microsoft Excel且針對各DVD-Ig繪製為溫度對於螢光曲線。溫度記錄圖升至超過基線螢光之溫度註釋為熔融開始。SYPRO Orange為疏水性染料且較佳結合於未摺疊蛋白質分子中暴露之疏水性殘基。因此，如螢光增加所量測之未摺疊溫度之開始為DVD-Ig之熱穩定性的指示。DVD-Ig之未摺疊溫度可見於表10中。

表10：如動態掃描螢光測定法所測定之親本抗體及CDR移植DVD-Ig構築體之熱穩定性

親本抗體或DVD-Ig ID	N端可變區域(VD)	C端可變區域(VD)	熔融開始(秩)(℃)
DVD1244	TNF(序列1)	LPA	51.3
DVD1248	TNF(序列5)	SOST	54.0
DVD1249	SOST	TNF(序列5)	54.3
DVD1256	TNF(序列6)	SOST	56
DVD1257	SOST	TNF(序列6)	57
DVD1258	TNF(序列6)	NGF	59.5
DVD1259	NGF	TNF(序列6)	51.7
DVD1261	LPA	TNF(序列6)	54.7
DVD1475	TNF(序列5)	SOST	49.0
DVD1476	SOST	TNF(序列5)	53.0
DVD1483	TNF(序列6)	SOST	52.7
DVD1484	SOST	TNF(序列6)	49.3
DVD1485	TNF(序列6)	NGF	54.7
DVD1488	LPA	TNF(序列6)	52.3
DVD1513	TNF(序列1)	LPA	50.7
DVD1518	SOST	TNF(序列5)	52.7
DVD1525	TNF(序列6)	SOST	55.3
DVD1526	SOST	TNF(序列6)	52.7
DVD1527	TNF(序列6)	NGF	55.7
DVD1528	NGF	TNF(序列6)	47.3

多數DVD-Ig顯示未摺疊溫度>50。此DVD-Ig概況與關於親本抗體所觀測者類似。

溶解度測定

在15 mM His(pH 6.0)中透析DVD-Ig候選物，隨後在30 K截止值之濃縮離心管(centricon)中濃縮至50 μl。藉由在4℃下儲存後無沈澱存在目測確認溶解度，且藉由280 nm下之UV吸光度量測定量測定。

表11：DVD-Ig構築體之溶解度

親本抗體或 DVD-Ig ID	N端可變區域 (VD)	C端可變區域 (VD)	溶解度(秩)15mM His，pH 6	
			外觀	mg/ml
DVD1244	TNF(序列1)	LPA	澄清	>62
DVD1248	TNF(序列5)	SOST	澄清	>103
DVD1249	SOST	TNF(序列5)	澄清	>115
DVD1256	TNF(序列6)	SOST	澄清	>95
DVD1257	SOST	TNF(序列6)	澄清	>80
DVD1258	TNF(序列6)	NGF	澄清	>125
DVD1259	NGF	TNF(序列6)	澄清	>92
DVD1261	LPA	TNF(序列6)	澄清	>52
DVD1475	TNF(序列5)	SOST	ppt	84
DVD1476	SOST	TNF(序列5)	澄清	>78
DVD1483	TNF(序列6)	SOST	澄清	>97
DVD1484	SOST	TNF(序列6)	澄清	>78
DVD1485	TNF(序列6)	NGF	ppt	26
DVD1488	LPA	TNF(序列6)	澄清	>27
DVD1513	TNF(序列1)	LPA	澄清	>81
DVD1518	SOST	TNF(序列5)	澄清	>21
DVD1525	TNF(序列6)	SOST	澄清	>107
DVD1526	SOST	TNF(序列6)	ppt	32
DVD1527	TNF(序列6)	NGF	ppt	51
DVD1528	NGF	TNF(序列6)	ppt	59

多數DVD-Ig顯示澄清外觀且可濃縮至大於25 mg/ml。此DVD-Ig概況與關於親本抗體所觀測者類似。

實例1.2.2.3.C：人類化單株抗體單獨或與化學療法之組合對人類癌瘤異種移植物生長之功效

人類癌細胞在組織培養燒瓶中活體外生長至99%活力、85%匯合。對19-25公克之SCID雌性或雄性小鼠(Charles Rivers Labs)在耳朵上做標記且剃毛。接著，在研究第0天，以0.2 ml 2×10^6個人類腫瘤細胞(與基質膠成1:1)皮下接種至小鼠右側腹。在將平均腫瘤體積為約150至200 mm^3

之小鼠按尺寸匹配分入至各別小鼠籠中之後開始投與(IP，每週Q3D)媒劑(PBS)、人類化抗體、及/或化學療法。在接種後約第10天開始，藉由一對測徑規每週量測腫瘤兩次，且根據下式計算腫瘤體積：$V=L\times W^2/2$(V：體積，mm^3；L：長度，mm；W：寬度，mm)。可見以mAb單獨或與化學療法組合處理之動物的腫瘤體積相對於僅接收媒劑或同型對照mAb之動物的腫瘤有所減小。

實例1.2.2.3.D：基於FACS之重定向細胞毒性(rCTL)分析法

藉由陰性選擇增濃管柱(R&D Systems, Minneapolis, MN；目錄號HTCC-525)自先前經冷凍之分離周邊血單核細胞(PBMC)分離人類CD3+ T細胞。在塗覆有含10 μg/mL抗CD3(OKT-3, eBioscience, Inc., San Diego, CA)及2 μg/mL抗CD28(CD28.2, eBioscience, Inc., San Diego, CA)之D-PBS(Invitrogen, Carlsbad, CA)之燒瓶(vent cap, Corning, Acton, MA)中刺激T細胞4天，且在含30 U/mL IL-2(Roche)之完全RPMI 1640培養基(Invitrogen, Carlsbad, CA)(含有L-麩醯胺酸、55 mM β-ME、Pen/Strep、10% FBS)中培養。T細胞接著在用於分析前在30 U/mL IL-2中靜置隔夜。根據製造商說明書以PKH26(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)標記DoHH2或Raji目標細胞。整個rCTL分析法中使用含有L-麩醯胺酸及10% FBS(Hyclone, Logan, UT)之RPMI 1640培養基(無苯酚, Invitrogen, Carlsbad, CA)。(參看Dreier等人, (2002) Int J Cancer 100:690)。

效應T細胞(E)及目標(T)分別以每孔10^5個細胞及每孔10^4

個細胞之最終細胞濃度接種於96孔盤(Costar #3799, Acton, MA)中，產生10:1之E:T比。DVD-Ig分子經稀釋以獲得濃度依賴性滴定曲線。培育隔夜之後，使細胞粒化且以D-PBS洗滌一次，隨後再懸浮於含有D-PBS中之0.1% BSA (Invitrogen, Carlsbad, CA)、0.1%疊氮化鈉及0.5 μg/mL碘化丙錠(BD)的FACS緩衝液中。在第II型FACS Canto機(Becton Dickinson, San Jose, CA)上收集FACS數據且在Flowjo(Treestar)中分析。計算DVD-Ig處理之樣品中的活目標百分比除以總目標百分比(對照組，未處理)的值，以確定比溶胞率百分比。在Prism(Graphpad)中計算IC50。

測試CD3/CD20 DVD-Ig之重導向毒性且以IC50=325 pM顯示活體外腫瘤殺傷。此CD3/CD20 DVD-Ig之序列揭示於美國專利申請案第20070071675號中。

實例1.4：產生DVD-Ig

使用如本文所述選擇之兩個親本單株抗體建構能夠結合兩個抗原之DVD-Ig分子，一個親本抗體針對人類抗原A，且另一親本抗體針對人類抗原B。

實例1.4.1：產生具有兩個連接子長度之DVD-Ig

使用含有在234及235處具有突變以消除ADCC/CDC效應功能之μ1 Fc的恆定區。產生四種不同抗A/B DVD-Ig構築體：2種具有短連接子且2種具有長連接子，各為兩種不同區域取向：V_A-V_B-C及V_B-V_A-C(參看表11)。來源於人類Cl/Ck或CH1區域之N端序列的連接子序列如下：

對於DVDAB構築體：

輕鏈(若抗A具有λ)：短連接子：QPKAAP (SEQ ID NO: 15)；長連接子：QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 16)

輕鏈(若抗A具有κ)：短連接子：TVAAP (SEQ ID NO: 13)；長連接子：TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)

重鏈(γ1)：短連接子：ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；長連接子：ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)

對於DVDBA構築體：

輕鏈(若抗B具有λ)：短連接子：QPKAAP (SEQ ID NO: 15)；長連接子：QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 16)

輕鏈(若抗B具有k)：短連接子：TVAAP (SEQ ID NO: 13)；長連接子：TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)

重鏈(γ1)：短連接子：ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；長連接子：ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)

重鏈及輕鏈構築體經次選殖至pBOS表現載體中，且表現於COS細胞中，隨後藉由蛋白質A層析純化。對經純化物質進行SDS-PAGE及SEC分析。

表12描述用於表現各抗A/B DVD-Ig蛋白的重鏈及輕鏈構築體。

表12：抗A/B DVD-Ig構築體

DVD-Ig蛋白質	**重鏈構築體**	**輕鏈構築體**
DVDABSL	DVDABHC-SL	DVDABLC-SL
DVDABLL	DVDABHC-LL	DVDABLC-LL
DVDBASL	DVDBAHC-SL	DVDBALC-SL
DVDBALL	DVDBAHC-LL	DVDBALC-LL

實例1.4.2：DVDABSL及DVDABLL之DNA構築體分子選殖

為了產生重鏈構築體DVDABHC-LL及DVDABHC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長連接子序列)來PCR擴增A抗體之VH區域；同時使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長連接子序列)來擴增B抗體之VH區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Sal I雙重消化pBOS-hCγ1,z非a哺乳動物表現載體(Abbott)中。

為了產生輕鏈構築體DVDABLC-LL及DVDABLC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長連接子序列)來PCR擴增A抗體之VL區域；同時使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長連接子序列)來擴增B抗體之VL區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於使用標準PCR條件進行之後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Not I雙重消化pBOS-hCk哺乳動物表現載體(Abbott)中。已使用類似方法產生如下所述之DVDBASL及DVDBALL：

實例1.4.3：DVDBASL及DVDBALL之DNA構築體分子選殖

為了產生重鏈構築體DVDBAHC-LL及DVDBAHC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長連接子序列)來PCR擴增抗體B之VH區域；同時使用特定

引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長連接子序列)來擴增抗體A之VH區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於使用標準PCR條件進行之後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Sal I雙重消化pBOS-hCγ1,z非a哺乳動物表現載體(Abbott)中。

為了產生輕鏈構築體DVDBALC-LL及DVDBALC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長連接子序列)來PCR擴增抗體B之VL區域；同時使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長連接子序列)來擴增抗體A之VL區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於使用標準PCR條件進行之後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Not I雙重消化pBOS-hCk哺乳動物表現載體(Abbott)中。

實例1.4.4：其他DVD-Ig之建構及表現

實例1.4.4.1：製備DVD-Ig載體構築體

可藉由如上文所述製備融合瘤或可藉由定序已知抗體蛋白質或核酸獲得併入DVD-Ig中之識別特定抗原或其抗原決定基之特定抗體的親本抗體胺基酸序列。此外，已知序列可自文獻獲得。可用該等序列藉由使用標準DNA合成或擴增技術且使用標準重組DNA技術將所要抗體片段組裝至

表現載體中來合成核酸以供在細胞中表現。

舉例而言，自胺基酸序列測定核酸密碼子且由Blue Heron Biotechnology, Inc.(www.blueheronbio.com)Bothell, WA USA合成寡核苷酸DNA。將寡核苷酸組裝至300-2,000個鹼基對雙股DNA片段中，選殖至質體載體中且驗證序列。使用酶處理方法組裝經選殖片段產生全基因且次選殖至表現載體中。(參看7,306,914；7,297,541；7,279,159；7,150,969；20080115243；20080102475；20080081379；20080075690；20080063780；20080050506；20080038777；20080022422；20070289033；20070287170；20070254338；20070243194；20070225227；20070207171；20070150976；20070135620；20070128190；20070104722；20070092484；20070037196；20070028321；20060172404；20060162026；20060153791；20030215458；20030157643)。

將pHybE載體之組(美國專利申請案第61/021,282號)用於親本抗體及DVD-Ig選殖。使用源自pJP183; pHybE-hCg1,z,非-a V2之V1選殖具有野生型恆定區之抗體及DVD重鏈。使用源自pJP191; pHybE-hCk V2之V2選殖具有κ恆定區之抗體及DVD輕鏈。使用源自pJP192; pHybE-hCl V2之V3選殖具有λ恆定區之抗體及DVD輕鏈。使用以λ信號肽及κ恆定區構造之V4選殖具有λ-κ雜交V區域之DVD輕鏈。使用以κ信號肽及λ恆定區構造之V5選殖具有κ-λ雜交V區域之DVD輕鏈。使用源自pJP183; pHybE-hCg1,z,非-a V2之V7選殖具有(234,235 AA)突變恆定區之抗體及DVD重鏈。

參看表13，許多載體用於選殖親本抗體以及DVD-Ig VH及VL鏈。

表13：用於選殖親本抗體及DVD-Ig之載體

ID	重鏈載體	輕鏈載體
DVD1447	V1	V2
DVD1448	V1	V2
DVD1449	V1	V2
DVD1450	V1	V2
DVD1451	V1	V2
DVD1452	V1	V2
DVD1453	V1	V2
DVD1454	V1	V2
DVD1455	V1	V2
DVD1456	V1	V2
DVD1457	V1	V2
DVD1468	V1	V2
DVD1459	V1	V2
DVD1460	V1	V2
DVD1461	V1	V2
DVD1462	V1	V2
DVD1463	V1	V2
DVD1464	V1	V2
DVD1465	V1	V2
DVD1466	V1	V2
DVD1467	V1	V2
DVD1468	V1	V2
DVD1469	V1	V2
DVD1470	V1	V2
DVD1471	V1	V2
DVD1472	V1	V2
DVD1473	V1	V2
DVD1474	V1	V2
DVD1475	V1	V2
DVD1476	V1	V2
DVD1477	V1	V2
DVD1478	V1	V2
DVD1479	V1	V2
DVD1480	V1	V2

ID	重鏈載體	輕鏈載體
DVD1481	V1	V2
DVD1482	V1	V2
DVD1483	V1	V2
DVD1484	V1	V2
DVD1485	V1	V2
DVD1486	V1	V2
DVD1487	V1	V2
DVD1488	V1	V2
DVD1489	V1	V2
DVD1490	V1	V2
DVD1491	V1	V2
DVD1492	V1	V2
DVD1493	V1	V2
DVD1494	V1	V2
DVD1495	V1	V2
DVD1496	V1	V2
DVD1497	V1	V2
DVD1498	V1	V2
DVD1499	V1	V2
DVD1500	V1	V2
DVD1501	V1	V2
DVD1502	V1	V2
DVD1503	V1	V2
DVD1504	V1	V2
DVD1505	V1	V2
DVD1506	V1	V2
DVD1507	V1	V2
DVD1508	V1	V2
DVD1509	V1	V2
DVD1510	V1	V2
DVD1511	V1	V2
DVD1512	V1	V2
DVD1513	V1	V2
DVD1514	V1	V2
DVD1515	V1	V2
DVD1516	V1	V2
DVD1517	V1	V2
DVD1518	V1	V2
DVD1519	V1	V2
DVD1520	V1	V2
DVD1521	V1	V2

ID	重鏈載體	輕鏈載體
DVD1522	V1	V2
DVD1523	V1	V2
DVD1524	V1	V2
DVD1525	V1	V2
DVD1526	V1	V2
DVD1527	V1	V2
DVD1528	V1	V2
DVD1529	V1	V2
DVD1530	V1	V2
DVD1531	V1	V2
DVD1532	V1	V2
DVD1533	V1	V2
DVD1534	V1	V2
DVD1535	V1	V2
DVD1536	V1	V2
DVD1537	V1	V2
DVD1538	V1	V2
DVD1539	V1	V2
DVD1540	V1	V2
DVD1541	V1	V2
DVD1542	V1	V2
DVD1543	V1	V2
DVD1544	V1	V2
DVD1545	V1	V2
DVD1546	V1	V2
DVD1547	V1	V2
DVD1548	V1	V2
DVD1549	V1	V2
DVD1550	V1	V2
DVD1551	V1	V2
DVD1552	V1	V2
DVD1553	V1	V2
DVD1554	V1	V2
DVD1555	V1	V2
DVD1556	V1	V2
DVD1557	V1	V2
DVD1558	V1	V2
DVD1559	V1	V2
DVD1560	V1	V2
DVD1561	V1	V2
DVD1562	V1	V2

ID	重鏈載體	輕鏈載體
DVD1563	V1	V2
DVD1564	V1	V2
DVD1565	V1	V2
DVD1566	V1	V2
DVD1567	V1	V2
DVD1568	V1	V2
DVD1569	V1	V2
DVD1570	V1	V2
DVD1571	V1	V2
DVD1572	V1	V2

實例1.4.4.2：在293細胞中轉染及表現

藉由以含有相應輕鏈(LC)及重鏈(HC)核酸之質體短暫共轉染HEK293(EBNA)細胞來完成參考抗體及DVD-Ig之表現。在CO_2培育箱(8% CO_2、125 RPM、37℃)中振盪之燒瓶(2 L，Corning目錄號431198)中，以0.5 L規模在Freestyle 293培養基(Invitrogen, Carlsbad CA)中繁殖HEK293(EBNA)細胞。當培養物達到每毫升1 × 10^6個細胞之密度時，以轉染複合物轉染細胞。藉由首先在25 ml Freestyle培養基中混合150 μg LC-質體與100 μg HC-質體，隨後添加500 μl PEI儲備溶液[儲備溶液：1 mg/ml(pH 7.0)Linear 25 kDa PEI, Polysciences目錄號23966]，製備轉染複合物。藉由反轉混合轉染複合物，且在添加至細胞培養物中之前在室溫下培育10分鐘。在轉染後，培養物在CO_2培育箱(8% CO_2、125 RPM、37℃)中繼續生長。轉染24小時後，向培養物補充25 ml 10%胰化蛋白(Tryptone)N1溶液(Organo Technie, La Courneuve France目錄號19553)。轉染9天後，藉由離心(16,000 g，10分鐘)自培養物移除細胞，且將剩餘之上清液無菌過濾(Millipore HV Durapore

Stericup, 0.45 μm)，且置於4℃下直至開始純化步驟。

各抗體或DVD-Ig分別使用含有MabSelect SuRe樹脂(GE Healthcare)之拋棄式1 ml填料塔(由Orochem Technologies封裝)純化。管柱在PBS中預平衡，接著以1 ml/min裝載所收穫之0.55 L樣品隔夜(15小時)，同時流過物再循環回到饋料容器中。在裝載步驟之後，管柱以20 ml PBS洗滌，且藉由以4 ml/min饋入溶離緩衝液[50 mM檸檬酸pH 3.5]並將溶離份(1 ml)收集於已含有0.2 ml 1.5M Tris pH 8.2之試管中(使最終pH值達到約6.0)來溶離蛋白質。基於層析彙聚含有抗體之溶離份，且透析至最終儲備緩衝液[10 mM檸檬酸、10 mM Na_2HPO_4，pH 6.0]中。透析後，使樣品經0.22 μm Steriflip(Millipore)過濾，且根據吸光度測定蛋白質濃度[Hewlett Packard 8453二極體陣列分光光度計]。對分析型樣品(還原樣品及未還原樣品)進行SDS-PAGE分析以評估最終純度，檢驗適當尺寸之重鏈及輕鏈條帶之存在，且確認無大量游離(例如未複合)輕鏈(在未還原樣品中)存在。

表14含有親本抗體或DVD-Ig構築體之產量數據，表示為每公升293細胞中的毫克數。

表14：親本抗體及DVD-Ig構築體於293細胞中之短暫表現產量

親本抗體或DVD-Ig ID	N端可變區域(VD)	C端可變區域(VD)	表現產量(mg/L)
DVD1447	TNF(序列2)	PGE2	0.014
DVD1448	PGE2	TNF(序列2)	1.06

親本抗體或DVD-Ig ID	N端可變區域(VD)	C端可變區域(VD)	表現產量(mg/L)
DVD1453	TNF(序列2)	SOST	0.05
DVD1454	SOST	TNF(序列2)	0.184
DVD1459	TNF(序列2)	NGF	0
DVD1460	NGF	TNF(序列2)	0.24
DVD1465	TNF(序列2)	LPA	0
DVD1466	LPA	TNF(序列2)	0
DVD1471	TNF(序列1)	LPA	0.34
DVD1472	LPA	TNF(序列1)	0.66
DVD1473	TNF(序列5)	PGE2	0.14
DVD1474	PGE2	TNF(序列5)	2
DVD1475	TNF(序列5)	SOST	21.4
DVD1476	SOST	TNF(序列5)	18.2
DVD1477	TNF(序列5)	NGF	3.6
DVD1478	NGF	TNF(序列5)	1.32
DVD1479	TNF(序列5)	LPA	1.6
DVD1480	LPA	TNF(序列5)	6
DVD1481	TNF(序列6)	PGE2	3
DVD1482	PGE2	TNF(序列6)	5.6
DVD1483	TNF(序列6)	SOST	21.8
DVD1484	SOST	TNF(序列6)	19.8
DVD1485	TNF(序列6)	NGF	8.4
DVD1486	NGF	TNF(序列6)	2.1
DVD1487	TNF(序列6)	LPA	2.6
DVD1488	LPA	TNF(序列6)	8.6
DVD1489	TNF(序列2)	PGE2	0
DVD1490	PGE2	TNF(序列2)	0.6
DVD1495	TNF(序列2)	SOST	2.2
DVD1496	SOST	TNF(序列2)	5
DVD1501	TNF(序列2)	NGF	0.056
DVD1502	NGF	TNF(序列2)	2.4
DVD1507	TNF(序列2)	LPA	0.05
DVD1508	LPA	TNF(序列2)	3.28
DVD1513	TNF(序列1)	LPA	17.72
DVD1514	LPA	TNF(序列1)	0.8
DVD1515	TNF(序列5)	PGE2	1
DVD1516	PGE2	TNF(序列5)	4.98
DVD1517	TNF(序列5)	SOST	3.54
DVD1518	SOST	TNF(序列5)	8.78
DVD1519	TNF(序列5)	NGF	0.4
DVD1520	NGF	TNF(序列5)	0.86
DVD1521	TNF(序列5)	LPA	0

親本抗體或DVD-Ig ID	N端可變區域(VD)	C端可變區域(VD)	表現產量(mg/L)
DVD1522	LPA	TNF(序列5)	1.34
DVD1523	TNF(序列6)	PGE2	2
DVD1524	PGE2	TNF(序列6)	2.56
DVD1525	TNF(序列6)	SOST	23.8
DVD1526	SOST	TNF(序列6)	14.6
DVD1527	TNF(序列6)	NGF	11
DVD1528	NGF	TNF(序列6)	11.6
DVD1529	TNF(序列6)	LPA	5.2
DVD1530	LPA	TNF(序列6)	5.2

實例1.4.5：A/B DVD-Ig之表徵及前導選擇

在Biacore上針對蛋白質A及蛋白質B分析抗A/B DVD-Ig之結合親和力。藉由Biacore上之多次結合研究檢驗DVD-Ig之四價特性。同時，分別藉由如本文所述之生物分析法評估DVD-Ig針對蛋白質A及蛋白質B之中和效能。選擇最佳保留初始親本mAb之親和力及效能之DVD-Ig分子用於如本文所述對各mAb的深入物理化學及生物分析(大鼠PK)表徵。基於分析之集合，使最終前導DVD-Ig進入CHO穩定細胞株形成中，且來源於CHO之物質用於石蟹獼猴中之穩定性、藥物動力學及功效研究，及預調配活性。

實例2：雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)之產生及表徵

根據實例1.4.4.1藉由合成編碼DVD-Ig可變重鏈及DVD-Ig可變輕鏈序列之聚核苷酸片段且將片段選殖至pHybC-D2載體中，產生使用具有已知胺基酸序列之親本抗體的雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)。如實例1,4.4.2中所述將DVD-Ig構築體選殖至且表現於293細胞中。如所指示，根據實例1.1.1及1.1.2所述之方法確定功能特徵。下文提供本文揭示之DVD-Ig之DVD-Ig VH及VL鏈。

實例2.1：產生具有連接子組2之TNF(序列2)及NGF DVD-Ig

表 15

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
52	**DVD1459H**	AB213VH	AB020VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGLEWIGIIW GDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGTLVTVSS
53	**DVD1459L**	AB213VL	AB020VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFH SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ EHTLPYTFGQGTKLEIKR
54	**DVD1460H**	AB020VH	AB213VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLKESGPGLVA PSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPPGKGLEWL GMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQIFLKMN SLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLVTVSA
55	**DVD1460L**	AB020VL	AB213VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVS ITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRH TGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQ HYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.2：產生具有連接子組2之TNF(序列3)及NGF DVD-Ig

表16

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
56	**DVD1461H**	AB214VH	AB020VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGLEWIG IIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGTLVTV SS
57	**DVD1461L**	AB214VL	AB020VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFH SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ EHTLPYTFGQGTKLEIKR
58	**DVD1462H**	AB020VH	AB214VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVKLEESGGGLVQ PGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEWV AEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYL QMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTLTV SS
59	**DVD1462L**	AB020VL	AB214VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSPGERVS FSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESM SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQE SHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.23：產生具有連接子組2之TNF(序列4)及NGF DVD-Ig

表17

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
60	**DVD1463H**	AB215VH	AB020VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGK GLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQ GTLVTVSS
61	**DVD1463L**	AB215VL	AB020VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRF HSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ QEHTLPYTFGQGTKLEIKR
62	**DVD1464H**	AB020VH	AB215VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGNGLEWV AFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
63	**DVD1464L**	AB020VL	AB215VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.4：產生具有連接子組2之TNF(序列5)及NGF DVD-Ig

表18

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
64	**DVD1477H**	AB217VH	AB020VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKG LEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQG TLVTVSS
65	**DVD1477L**	AB217VL	AB020VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFH SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ EHTLPYTFGQGTKLEIKR
66	**DVD1478H**	AB020VH	AB217VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEWV AVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWGQG TTVTVSS
67	**DVD1478L**	AB020VL	AB217VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQ SGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQ HKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.5：產生具有連接子組2之TNF(序列6)及NGF-Ig

表19

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
68	**DVD1485H**	AB218VH	AB020VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSETLS LTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGLEWIGIIWGD GTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGTLVTVSS
69	**DVD1485L**	AB218VL	AB020VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHS GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQE HTLPYTFGQGTKLEIKR
70	**DVD1486H**	AB020VH	AB218VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLIQ PGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWV SVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
71	**DVD1486L**	AB020VL	AB218VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRA TGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.6：產生具有連接子組2之TNF(序列2)及SOST DVD-Ig

表20

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
72	**DVD1453H**	AB213VH	AB022VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLQQSGPELVTPGAS VKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSLEWIGDIN PYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAYMEIRGLT SEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLVTVSA
73	**DVD1453L**	AB213VL	AB022VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVT MTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLE DGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQ HSYLPYTFGGGTKLEIKR
74	**DVD1454H**	AB022VH	AB213VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLKESGPGLVAPS QSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPPGKGLEWLGM IWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQIFLKMNSL QTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLVTVSA
75	**DVD1454L**	AB022VL	AB213VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVS ITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRH TGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQ HYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.7：產生具有連接子組2之TNF(序列3)及SOST DVD-Ig

表21

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
76	**DVD1455H**	AB214VH	AB022VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**EVQLQQSGPELVTP GASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSLEWIG DINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAYMEIR GLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLVTVSA
77	**DVD1455L**	AB214VL	AB022VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVT MTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLE DGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQ HSYLPYTFGGGTKLEIKR
78	**DVD1456H**	AB022VH	AB214VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVKLEESGGGLVQPG GSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEWVAE IRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQM TDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTLTVSS
79	**DVD1456L**	AB022VL	AB214VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSPGERVS FSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESM SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQE SHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.8：產生具有連接子組2之TNF(序列4)及SOST DVD-Ig

表22

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
80	**DVD1457H**	AB215VH	AB022VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLQQSG PELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGK SLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSI AYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGT LVTVSA
81	**DVD1457L**	AB215VL	AB022VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIV TMTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNL EDGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCL QHSYLPYTFGGGTKLEIKR
82	**DVD1458H**	AB022VH	AB215VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAF MSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGT TVTVSS
83	**DVD1458L**	AB022VL	AB215VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.9：產生具有連接子組2之TNF(序列5)及SOST DVD-Ig

表23

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
84	**DVD1475H**	AB217VH	AB022VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLQQSGP ELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKS LEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIA YMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTL VTVSA
85	**DVD1475L**	AB217VL	AB022VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVT MTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLE DGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQ HSYLPYTFGGGTKLEIKR
86	**DVD1476H**	AB022VH	AB217VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEWVAV IWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWGQGTT VTVSS
87	**DVD1476L**	AB022VL	AB217VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQ SGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQ HKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.10：產生具有連接子組2之TNF(序列6)及SOST DVD-Ig

表24

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
88	**DVD1483H**	AB218VH	AB022VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLQQSGPELVTPGASVK ISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSLEWIGDINPY SGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAYMEIRGLTSE DSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLVTVSA
89	**DVD1483L**	AB218VL	AB022VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTM TCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLED GVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQH SYLPYTFGGGTKLEIKR
90	**DVD1484H**	AB022VH	AB218VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLVESGGGLIQPG GSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWVSV IYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
91	**DVD1484L**	AB022VL	AB218VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRA TGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.11：產生具有連接子組2之TNF(序列2)及PGE2

表25

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345678901234
92	**DVD1447H**	AB213VH	AB048VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGV NWVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLS ISKDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHG PVAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQGLEW MGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTVS S
93	**DVD1447L**	AB213VL	AB048VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSV TDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPG EPASISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
94	**DVD1448H**	AB048VH	AB213VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWL GWVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRV TLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGS STYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLKESGPGLVAP SQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPPGKGLEWL GMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQIFLKM NSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLVTVS A
95	**DVD1448L**	AB048VL	AB213VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNG NTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYT FGGGTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFM STTVGDRVSITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQ AEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.12：產生具有連接子組2之TNF(序列3)及PGE2 DVD-Ig

表26

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
96	**DVD1449H**	AB214VH	AB048VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQGLEWMG DIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTVSS
97	**DVD1449L**	AB214VL	AB048VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
98	**DVD1450H**	AB048VH	AB214VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVKLEESGGGLVQPGGSM KLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRS KSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDL RTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTLTVSS
99	**DVD1450L**	AB048VL	AB214VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSP GERVSFSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKY ASESMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIAD YYCQESHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.13：產生具有連接子組2之TNF(序列4)及PGE2 DVD-Ig

表27

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
100	**DVD1451H**	AB215VH	AB048VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQ GLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTST AYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVT VSS
101	**DVD1451L**	AB215VL	AB048VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPA SISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIY KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
102	**DVD1452H**	AB048VH	AB215VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSY DGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVT VSS
103	**DVD1452L**	AB048VL	AB215VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.14：產生具有連接子組2之TNF(序列5)及PGE2 DVD-Ig

表28

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
104	**DVD1473H**	AB217VH	AB048VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQG LEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTA YMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTV SS
105	**DVD1473L**	AB217VL	AB048VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
106	**DVD1474H**	AB048VH	AB217VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWS DGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWGQGTTVTV SS
107	**DVD1474L**	AB048VL	AB217VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFAS YYCLQHKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.15：產生具有連接子組2之TNF(序列6)及PGE2 DVD-Ig

表29

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
108	**DVD1481H**	AB218VH	AB048VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQGLEWMGDIYPG YDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTVSS
109	**DVD1481L**	AB218VL	AB048VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASI SCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
110	**DVD1482H**	AB048VH	AB218VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLIQPGGSL RLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYS GDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
111	**DVD1482L**	AB048VL	AB218VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHG ASIRATGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.16：產生具有連接子組2之TNF(序列2)及LPA DVD-Ig

表30

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
112	**DVD1465H**	AB213VH	AB216VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLQQSGAELVRPGTS VKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGLEWIGLIN PGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLT SEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTTLTVSS
113	**DVD1465L**	AB213VL	AB216VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
114	**DVD1466H**	AB216VH	AB213VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLKESGPGLV APSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPPGKGLEW LGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQIFLKM NSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLVTVSA
115	**DVD1466L**	AB216VL	AB213VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFMSTTV GDRVSITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLAL YYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.17：產生具有連接子組2之TNF(序列3)及LPA DVD-Ig

表31

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
116	**DVD1467H**	AB214VH	AB216VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELVRP GTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGLEWIG LINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAYMHLS SLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTTLT VSS
117	**DVD1467L**	AB214VL	AB216VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
118	**DVD1468H**	AB216VH	AB214VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**EVKLEESGGGLV QPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEW VAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVY LQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTLT VSS
119	**DVD1468L**	AB216VL	AB214VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSP GERVSFSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKY ASESMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIAD YYCQESHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.18：產生具有連接子組2之TNF(序列4)及LPA DVD-Ig

表32

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
120	**DVD1469H**	AB215VH	AB216VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSG AELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQ GLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSST AYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWG QGTTLTVSS
121	**DVD1469L**	AB215VL	AB216VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQA SISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIY KVSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
122	**DVD1470H**	AB216VH	AB215VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGNGLEW VAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWG QGTTVTVSS
123	**DVD1470L**	AB216VL	AB215VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.19：產生具有連接子組2之TNF(序列1)及LPA DVD-Ig

表33

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
124	**DVD1471H**	AB017VH	AB216VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTA SSLDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELVR PGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGLEWI GLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAYMHL SSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTTL TVSS
125	**DVD1471L**	AB017VL	AB216VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAW YQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
126	**DVD1472H**	AB216VH	AB017VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLV QPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLV TVSS
127	**DVD1472L**	AB216VL	AB017VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAT YYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKR

實例2.20：產生具有連接子組2之TNF(序列5)及LPA DVD-Ig

表34

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
128	**DVD1479H**	AB217VH	AB216VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGA ELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQG LEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTA YMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQ GTTLTVSS
129	**DVD1479L**	AB217VL	AB216VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
130	**DVD1480H**	AB216VH	AB217VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEW VAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWGQ GTTVTVSS
131	**DVD1480L**	AB216VL	AB217VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFAS YYCLQHKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.21：產生具有連接子組2之TNF(序列6)及LPA DVD-Ig

表35

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
132	**DVD1487H**	AB218VH	AB216VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELVRPGTSVK VSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGLEWIGLINPG SDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSE DSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTTLTVSS
133	**DVD1487L**	AB218VL	AB216VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASI SCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKV SNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY FCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
134	**DVD1488H**	AB216VH	AB218VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLI QPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEW VSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
135	**DVD1488L**	AB216VL	AB218VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHG ASIRATGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.22：產生具有連接子組3之TNF(序列2)及NGF DVD-Ig

表36

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
136	**DVD1501H**	AB213VH	AB020VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGL EWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGT LVTVSS
137	**DVD1501L**	AB213VL	AB020VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYT FGQGTKLEIKR
138	**DVD1502H**	AB020VH	AB213VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKE SGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPP GKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKS QIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGT LVTVSA
139	**DVD1502L**	AB020VL	AB213VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQ AVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRF TGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFT FGSGTKLEIKR

實例2.23：產生具有連接子組3之TNF(序列3)及NGF DVD-Ig

表37

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
140	**DVD1503H**	AB214VH	AB020VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPG KGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWG QGTLVTVSS
141	**DVD1503L**	AB214VL	AB020VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYT FGQGTKLEIKR
142	**DVD1504H**	AB020VH	AB214VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVKLEE SGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSP EKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDD SKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWG QGTTLTVSS
143	**DVD1504L**	AB020VL	AB214VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAP**DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQ FVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRF SGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFT FGSGTNLEVKR

實例2.24：產生具有連接子組3之TNF(序列4)及NGF DVD-Ig

表38

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
144	**DVD1505H**	AB215VH	AB020VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**Q VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNW IRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISK DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSY YFDYWGQGTLVTVSS
145	**DVD1505L**	AB215VL	AB020VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSR FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPY TFGQGTKLEIKR
146	**DVD1506H**	AB020VH	AB215VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVE SGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAP GNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
147	**DVD1506L**	AB020VL	AB215VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAP**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPF TFGPGTKVDIKR

實例2.25：產生具有連接子組3之TNF(序列5)及NGF DVD-Ig

表39

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
148	**DVD1519H**	AB217VH	AB020VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWI RQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYY FDYWGQGTLVTVSS
149	**DVD1519L**	AB217VL	AB020VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYT FGQGTKLEIKR
150	**DVD1520H**	AB020VH	AB217VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVE SGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAP GKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNG MDVWGQGTTVTVSS
151	**DVD1520L**	AB020VL	AB217VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRF SGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLT FGGGTKVEIKR

實例2.26：產生具有連接子組3之TNF(序列6)及NGF-Ig

表40

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
152	**DVD1527H**	AB218VH	AB020VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGLEW IGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGTLV TVSS
153	**DVD1527L**	AB218VL	AB020VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQS ISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTF GQGTKLEIKR
154	**DVD1528H**	AB020VH	AB218VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVE SGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAP GKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLV TVSS
155	**DVD1528L**	AB020VL	AB218VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAP**EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTF GQGTKVEIKR

實例2.27：產生具有連接子組3之TNF(序列2)及SOST DVD-Ig

表41

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
156	**DVD1495H**	AB213VH	AB022VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQQSGPE LVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSL EWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAY MEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLV TVSA
157	**DVD1495L**	AB213VL	AB022VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQ GTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRF SGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYT FGGGTKLEIKR
158	**DVD1496H**	AB022VH	AB213VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKESG PGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPPGK GLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQI FLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLV TVSA
159	**DVD1496L**	AB022VL	AB213VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQ AVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRF TGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFT FGSGTKLEIKR

實例2.28：產生具有連接子組3之TNF(序列3)及SOST DVD-Ig

表42

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
160	**DVD1497H**	AB214VH	AB022VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQQS GPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHG KSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSS IAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQG TLVTVSA
161	**DVD1497L**	AB214VL	AB022VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQ GTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRF SGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYT FGGGTKLEIKR
162	**DVD1498H**	AB022VH	AB214VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVKLEESG GGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEK GLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSK SAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQG TTLTVSS
163	**DVD1498L**	AB022VL	AB214VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQ FVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRF SGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFT FGSGTNLEVKR

實例2.29：產生具有連接子組3之TNF(序列4)及SOST DVD-Ig

表43

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
164	**DVD1499H**	AB215VH	AB022VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**E VQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSW VKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLT VDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPF AYWGQGTLVTVSA
165	**DVD1499L**	AB215VL	AB022VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQAS QGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSR FSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPY TFGGGTKLEIKR
166	**DVD1500H**	AB022VH	AB215VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGN GLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGM DVWGQGTTVTVSS
167	**DVD1500L**	AB022VL	AB215VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAP**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPF TFGPGTKVDIKR

實例2.30：產生具有連接子組3之TNF(序列5)及SOST DVD-Ig

表44

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
168	**DVD1517H**	AB217VH	AB022VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EV QLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWV KQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTV DKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFA YWGQGTLVTVSA
169	**DVD1517L**	AB217VL	AB022VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQ GTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRF SGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYT FGGGTKLEIKR
170	**DVD1518H**	AB022VH	AB217VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGK GLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMD VWGQGTTVTVSS
171	**DVD1518L**	AB022VL	AB217VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRF SGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLT FGGGTKVEIKR

實例2.31：產生具有連接子組3之TNF(序列6)及SOST DVD-Ig

表45

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
172	**DVD1525H**	AB218VH	AB022VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQQSGPELV TPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSLEW IGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAYME IRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLVTV SA
173	**DVD1525L**	AB218VL	AB022VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQG TSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFS GSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTF GGGTKLEIKR
174	**DVD1526H**	AB022VH	AB218VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGK GLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTV SS
175	**DVD1526L**	AB022VL	AB218VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAP**EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTF GQGTKVEIKR

實例2.32：產生具有連接子組3之TNF(序列2)及PGE2

表46

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345678901234
176	**DVD1489H**	AB213VH	AB048VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGV NWVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLS ISKDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHG PVAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQA PGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDT STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQ GTLVTVSS
177	**DVD1489L**	AB213VL	AB048VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSV TDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGT KLEIKR**TVAAP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISC TSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
178	**DVD1490H**	AB048VH	AB213VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWL GWVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRV TLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGS STYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKES GPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPP GKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSK SQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQ GTLVTVSA
179	**DVD1490L**	AB048VL	AB213VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNG NTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYT FGGGTKVEIKR**TVAAP**DIVMTQSHKFMSTTVGDR VSITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRHTGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALY YCQQHYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.33：產生具有連接子組3之TNF(序列3)及PGE2 DVD-Ig

表47

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
180	**DVD1491H**	AB214VH	AB048VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPG QGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLV TVSS
181	**DVD1491L**	AB214VL	AB048VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQ NIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVS HVPYTFGGGTKVEIKR
182	**DVD1492H**	AB048VH	AB214VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVKLEESGGGL VQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLE WVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAV YLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTL TVSS
183	**DVD1492L**	AB048VL	AB214VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAP**DILLTQSPAILSVSPGERVSFS CRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESMSG IPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQESH SWPFTFGSGTNLEVKR

實例 2.34：產生具有連接子組 3 之 TNF(序列 4)及 PGE2 DVD-Ig

表 48

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
184	**DVD1493H**	AB215VH	AB048VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**E VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGW VRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLT TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYW GQGTLVTVSS
185	**DVD1493L**	AB215VL	AB048VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSS QNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQV SHVPYTFGGGTKVEIKR
186	**DVD1494H**	AB048VH	AB215VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGNGLE WVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVW GQGTTVTVSS
187	**DVD1494L**	AB048VL	AB215VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAP**EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRS NWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.35：產生具有連接子組3之TNF(序列5)及PGE2 DVD-Ig

表49

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
188	**DVD1515H**	AB217VH	AB048VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWV RQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTT DTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWG QGTLVTVSS
189	**DVD1515L**	AB217VL	AB048VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQ NIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVS HVPYTFGGGTKVEIKR
190	**DVD1516H**	AB048VH	AB217VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLE WVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWG QGTTVTVSS
191	**DVD1516L**	AB048VL	AB217VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQSG VPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQHK SYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.36：產生具有連接子組3之TNF(序列6)及PGE2 DVD-Ig

表50

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
192	**DVD1523H**	AB218VH	AB048VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQGLEW MGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTVSS
193	**DVD1523L**	AB218VL	AB048VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQN IVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSH VPYTFGGGTKVEIKR
194	**DVD1524H**	AB048VH	AB218VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL IQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLE WVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
195	**DVD1524L**	AB048VL	AB218VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAP**EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRATG LPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYN YWWTFGQGTKVEIKR

實例2.37：產生具有連接子組3之TNF(序列2)及LPA DVD-Ig

表51

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
196	**DVD1507H**	AB213VH	AB216VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAE LVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGL EWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAY MHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQG TTLTVSS
197	**DVD1507L**	AB213VL	AB216VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQ SLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQST HFPFTFGTGTKLEIKR
198	**DVD1508H**	AB216VH	AB213VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLK ESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQP PGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSK SQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQG TLVTVSA
199	**DVD1508L**	AB216VL	AB213VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSIT CKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTG VPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQHY STPFTFGSGTKLEIKR

實例2.38：產生具有連接子組3之TNF(序列3)及LPA DVD-Ig

表 52

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
200	**DVD1509H**	AB214VH	AB216VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQS GAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPG QGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSS TAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYW GQGTTLTVSS
201	**DVD1509L**	AB214VL	AB216VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQ SLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQST HFPFTFGTGTKLEIKR
202	**DVD1510H**	AB216VH	AB214VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVKLE ESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQS PEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRD DSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYW GQGTTLTVSS
203	**DVD1510L**	AB216VL	AB214VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAP**DILLTQSPAILSVSPGERVSFS CRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESMSG IPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQESH SWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.39：產生具有連接子組3之TNF(序列4)及LPA DVD-Ig

表53

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
204	**DVD1511H**	AB215VH	AB216VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**Q VQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEW IKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLT ADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSG NYFDYWGQGTTLTVSS
205	**DVD1511L**	AB215VL	AB216VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSG QSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQS THFPFTFGTGTKLEIKR
206	**DVD1512H**	AB216VH	AB215VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYY YGMDVWGQGTTVTVSS
207	**DVD1512L**	AB216VL	AB215VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRS NWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.40：產生具有連接子組3之TNF(序列1)及LPA DVD-Ig

表54

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
208	**DVD1513H**	AB017VH	AB216VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTA SSLDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQ SGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRP GQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSS STAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDY WGQGTTLTVSS
209	**DVD1513L**	AB017VL	AB216VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAW YQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQ SLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQST HFPFTFGTGTKLEIKR
210	**DVD1514H**	AB216VH	AB017VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLV ESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDY WGQGTLVTVSS
211	**DVD1514L**	AB216VL	AB017VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYN RAPYTFGQGTKVEIKR

實例2.41：產生具有連接子組3之TNF(序列5)及LPA DVD-Ig

表55

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
212	**DVD1521H**	AB217VH	AB216VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QV QLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWI KQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTA DKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGN YFDYWGQGTTLTVSS
213	**DVD1521L**	AB217VL	AB216VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQ SLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQST HFPFTFGTGTKLEIKR
214	**DVD1522H**	AB216VH	AB217VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQA PGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYN GMDVWGQGTTVTVSS
215	**DVD1522L**	AB216VL	AB217VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQSG VPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQHK SYPLTFGGGTKVEIKR

序列2.42：產生具有連接子組3之TNF(序列6)及LPA DVD-Ig

表56

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
216	**DVD1529H**	AB218VH	AB216VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAELV RPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGLEW IGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAYMH LSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTT LTVSS
217	**DVD1529L**	AB218VL	AB216VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQS LVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTH FPFTFGTGTKLEIKR
218	**DVD1530H**	AB216VH	AB218VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLV ESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQA PGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTL VTVSS
219	**DVD1530L**	AB216VL	AB218VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAP**EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRATG LPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYN YWWTFGQGTKVEIKR

實例2.43：產生具有連接子組4之TNF(序列2)及NGF DVD-Ig

表57

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
220	**DVD1543H**	AB213VH	AB020VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGL EWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGT LVTVSS
221	**DVD1543L**	AB213VL	AB020VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFH SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ EHTLPYTFGQGTKLEIKR
222	**DVD1544H**	AB020VH	AB213VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKE SGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPP GKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKS QIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGT LVTVSA
223	**DVD1544L**	AB020VL	AB213VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVS ITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRH TGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQ HYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.44：產生具有連接子組4之TNF(序列3)及NGF DVD-Ig

表58

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
224	**DVD1545H**	AB214VH	AB020VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPG KGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWG QGTLVTVSS
225	**DVD1545L**	AB214VL	AB020VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFH SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ EHTLPYTFGQGTKLEIKR
226	**DVD1546H**	AB020VH	AB214VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVKLEE SGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSP EKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDD SKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWG QGTTLTVSS
227	**DVD1546L**	AB020VL	AB214VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSPGERVS FSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESM SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQE SHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.45：產生具有連接子組4之TNF(序列4)及NGF DVD-Ig

表59

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
228	**DVD1547H**	AB215VH	AB020VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**Q VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNW IRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISK DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSY YFDYWGQGTLVTVSS
229	**DVD1547L**	AB215VL	AB020VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRF HSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ QEHTLPYTFGQGTKLEIKR
230	**DVD1548H**	AB020VH	AB215VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVE SGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAP GNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
231	**DVD1548L**	AB020VL	AB215VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.46：產生具有連接子組4之TNF(序列5)及NGF DVD-Ig

表60

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
232	**DVD1561H**	AB217VH	AB020VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWI RQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYY FDYWGQGTLVTVSS
233	**DVD1561L**	AB217VL	AB020VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFH SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ EHTLPYTFGQGTKLEIKR
234	**DVD1562H**	AB020VH	AB217VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVE SGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAP GKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNG MDVWGQGTTVTVSS
235	**DVD1562L**	AB020VL	AB217VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQ SGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQ HKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.47：產生具有連接子組4之TNF(序列6)及NGF-Ig

表61

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
236	**DVD1569H**	AB218VH	AB020VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLNWIRQPPGKGLEW IGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTISKDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGYWYATSYYFDYWGQGTLV TVSS
237	**DVD1569L**	AB218VL	AB020VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRFHS GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQE HTLPYTFGQGTKLEIKR
238	**DVD1570H**	AB020VH	AB218VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLIGYDLN WIRQPPGKGLEWIGIIWGDGTTDYNSAVKSRVTIS KDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYWYATS YYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVE SGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAP GKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLV TVSS
239	**DVD1570L**	AB020VL	AB218VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNNLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRFHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQEHTLPYTFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRA TGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.48：產生具有連接子組4之TNF(序列2)及SOST DVD-Ig

表62

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
240	**DVD1537H**	AB213VH	AB022VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQQSGPE LVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSL EWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAY MEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLV TVSA
241	**DVD1537L**	AB213VL	AB022VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVT MTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLE DGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQ HSYLPYTFGGGTKLEIKR
242	**DVD1538H**	AB022VH	AB213VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKESG PGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPPGK GLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSKSQI FLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQGTLV TVSA
243	**DVD1538L**	AB022VL	AB213VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFMSTTVGDRVS ITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRH TGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQ HYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.49：產生具有連接子組4之TNF(序列3)及SOST DVD-Ig

表63

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
244	**DVD1539H**	AB214VH	AB022VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQQS GPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHG KSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSS IAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQG TLVTVSA
245	**DVD1539L**	AB214VL	AB022VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVT MTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLE DGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQ HSYLPYTFGGGTKLEIKR
246	**DVD1540H**	AB022VH	AB214VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVKLEESG GGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEK GLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSK SAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQG TTLTVSS
247	**DVD1540L**	AB022VL	AB214VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSPGERVS FSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESM SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQE SHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.50：產生具有連接子組4之TNF(序列4)及SOST DVD-Ig

表64

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
248	**DVD1541H**	AB215VH	AB022VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAPE** VQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSW VKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLT VDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPF AYWGQGTLVTVSA
249	**DVD1541L**	AB215VL	AB022VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIV TMTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNL EDGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCL QHSYLPYTFGGGTKLEIKR
250	**DVD1542H**	AB022VH	AB215VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGN GLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGM DVWGQGTTVTVSS
251	**DVD1542L**	AB022VL	AB215VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.51：產生具有連接子組4之TNF(序列5)及SOST DVD-Ig

表65

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
252	**DVD1559H**	AB217VH	AB022VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EV QLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWV KQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTV DKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFA YWGQGTLVTVSA
253	**DVD1559L**	AB217VL	AB022VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVT MTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLE DGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQ HSYLPYTFGGGTKLEIKR
254	**DVD1560H**	AB022VH	AB217VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGK GLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMD VWGQGTTVTVSS
255	**DVD1560L**	AB022VL	AB217VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLQ SGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFASYYCLQ HKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例 2.52：產生具有連接子組 4 之 TNF(序列 6)及 SOST DVD-Ig

表 66

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
256	**DVD1567H**	AB218VH	AB022VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQQSGPELV TPGASVKISCKASGYTFTDHYMSWVKQSHGKSLEW IGDINPYSGETTYNQKFKGTATLTVDKSSSIAYME IRGLTSEDSAVYYCARDDYDASPFAYWGQGTLVTV SA
257	**DVD1567L**	AB218VL	AB022VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DVQMIQSPSSLSASLGDIVTM TCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGSSNLED GVPSRFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDLATYFCLQH SYLPYTFGGGTKLEIKR
258	**DVD1568H**	AB022VH	AB218VH	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFTDHYMS WVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTYNQKFKGTATL TVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDDYDASP FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGK GLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTV SS
259	**DVD1568L**	AB022VL	AB218VL	DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNW FQQKPGKAPKLLIYGSSNLEDGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSLEDEDLATYFCLQHSYLPYTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHGASIRA TGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.53：產生具有連接子組4之TNF(序列2)及PGE2

表67

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345678901234
260	**DVD1531H**	AB213VH	AB048VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGV NWVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLS ISKDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHG PVAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQA PGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDT STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQ GTLVTVSS
261	**DVD1531L**	AB213VL	AB048VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSV TDFTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPG EPASISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
262	**DVD1532H**	AB048VH	AB213VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWL GWVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRV TLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGS STYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKES GPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQPP GKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSK SQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQ GTLVTVSA
263	**DVD1532L**	AB048VL	AB213VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNG NTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYT FGGGTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFM STTVGDRVSITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQ AEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.54：產生具有連接子組4之TNF(序列3)及PGE2 DVD-Ig

表68

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
264	**DVD1533H**	AB214VH	AB048VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPG QGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLV TVSS
265	**DVD1533L**	AB214VL	AB048VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
266	**DVD1534H**	AB048VH	AB214VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVKLEESGGGL VQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLE WVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAV YLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTL TVSS
267	**DVD1534L**	AB048VL	AB214VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSP GERVSFSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKY ASESMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIAD YYCQESHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例 2.55：產生具有連接子組 4 之 TNF(序列 4)及 PGE2 DVD-Ig

表 69

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
268	**DVD1535H**	AB215VH	AB048VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**E VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGW VRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLT TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYW GQGTLVTVSS
269	**DVD1535L**	AB215VL	AB048VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPA SISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIY KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
270	**DVD1536H**	AB048VH	AB215VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGNGLE WVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVW GQGTTVTVSS
271	**DVD1536L**	AB048VL	AB215VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例 2.56：產生具有連接子組 4 之 TNF(序列 5)及 PGE2 DVD-Ig

表 70

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
272	**DVD1557H**	AB217VH	AB048VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWV RQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTT DTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWG QGTLVTVSS
273	**DVD1557L**	AB217VL	AB048VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPAS ISCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
274	**DVD1558H**	AB048VH	AB217VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLE WVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYNGMDVWG QGTTVTVSS
275	**DVD1558L**	AB048VL	AB217VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFAS YYCLQHKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.57：產生具有連接子組4之TNF(序列6)及PGE2 DVD-Ig

表71

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
276	**DVD1565H**	AB218VH	AB048VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKASGYTFTKYWLGWVRQAPGQGLEW MGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTLTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTYWGQGTLVTVSS
277	**DVD1565L**	AB218VL	AB048VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DVLMTQTPLSLPVTPGEPASI SCTSSQNIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCFQVSHVPYTFGGGTKVEIKR
278	**DVD1566H**	AB048VH	AB218VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYWLG WVRQAPGQGLEWMGDIYPGYDYTHYNEKFKDRVTL TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDGSSTY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL IQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLE WVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTLVTVSS
279	**DVD1566L**	AB048VL	AB218VL	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGG GTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHG ASIRATGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.58：產生具有連接子組4之TNF(序列2)及LPA DVD-Ig

表 72

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
280	**DVD1549H**	AB213VH	AB216VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSIS KDNSKSQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVA YWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAE LVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGL EWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAY MHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQG TTLTVSS
281	**DVD1549L**	AB213VL	AB216VL	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSITCKASQAVSSAVAW YQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSVTD FTLTIHNLQAEDLALYYCQQHYSTPFTFGSGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
282	**DVD1550H**	AB216VH	AB213VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLK ESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYGVNWVRQP PGKGLEWLGMIWGDGSTDYDSTLKSRLSISKDNSK SQIFLKMNSLQTDDTARYYCAREWHHGPVAYWGQG TLVTVSA
283	**DVD1550L**	AB216VL	AB213VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIVMTQSHKFMSTTV GDRVSITCKASQAVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPDRFTGSGSVTDFTLTIHNLQAEDLAL YYCQQHYSTPFTFGSGTKLEIKR

實例2.59：產生具有連接子組4之TNF(序列3)及LPA DVD-Ig

表73

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
284	**DVD1551H**	AB214VH	AB216VH	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMN WVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRF TISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGS TYDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQS GAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPG QGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSS TAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYW GQGTTLTVSS
285	**DVD1551L**	AB214VL	AB216VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTD FTLSINTVESEDIADYYCQESHSWPFTFGSGTNLE VKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
286	**DVD1552H**	AB216VH	AB214VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVKLE ESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQS PEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRD DSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYW GQGTTLTVSS
287	**DVD1552L**	AB216VL	AB214VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPAILSVSP GERVSFSCRASQFVGSSIHWYQQRTNGSPRLLIKY ASESMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIAD YYCQESHSWPFTFGSGTNLEVKR

實例2.60：產生具有連接子組4之TNF(序列4)及LPA DVD-Ig

表74

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
288	**DVD1553H**	AB215VH	AB216VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAG GNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**Q VQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEW IKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLT ADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSG NYFDYWGQGTTLTVSS
289	**DVD1553L**	AB215VL	AB216VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKV DIKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQA SISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIY KVSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
290	**DVD1554H**	AB216VH	AB215VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGNGLEWVAFMSYDGSNKYAKDSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYY YGMDVWGQGTTVTVSS
291	**DVD1554L**	AB216VL	AB215VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKR

實例2.61：產生具有連接子組4之TNF(序列1)及LPA DVD-Ig

表75

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
292	**DVD1555H**	AB017VH	AB216VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTA SSLDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQ SGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRP GQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSS STAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDY WGQGTTLTVSS
293	**DVD1555L**	AB017VL	AB216VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAW YQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
294	**DVD1556H**	AB216VH	AB017VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLV ESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDY WGQGTLVTVSS
295	**DVD1556L**	AB216VL	AB017VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAT YYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKR

實例2.62：產生具有連接子組4之TNF(序列5)及LPA DVD-Ig

表 76

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
296	**DVD1563H**	AB217VH	AB216VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMH WVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMG GFYYNGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QV QLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWI KQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTA DKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGN YFDYWGQGTTLTVSS
297	**DVD1563L**	AB217VL	AB216VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRIDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FIFTISSLQPEDFASYYCLQHKSYPLTFGGGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
298	**DVD1564H**	AB216VH	AB217VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQA PGKGLEWVAVIWSDGSIKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVESAMGGFYYN GMDVWGQGTTVTVSS
299	**DVD1564L**	AB216VL	AB217VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIRIDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFIFTISSLQPEDFAS YYCLQHKSYPLTFGGGTKVEIKR

實例2.63：產生具有連接子組4之TNF(序列6)及LPA DVD-Ig

表77

SEQ ID NO	DVD可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
300	**DVD1571H**	AB218VH	AB216VH	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYW GQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAELV RPGTSVKVSCKASGYGFINYLIEWIKQRPGQGLEW IGLINPGSDYTNYNENFKGKATLTADKSSSTAYMH LSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGSGNYFDYWGQGTT LTVSS
301	**DVD1571L**	AB218VL	AB216VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIHGASIRATGLPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNYWWTFGQGTKVEI KR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQTPLSLPVSLGDQASI SCTSGQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKV SNLFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY FCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR
302	**DVD1572H**	AB216VH	AB218VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYGFINYLIE WIKQRPGQGLEWIGLINPGSDYTNYNENFKGKATL TADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARRFGYYGS GNYFDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLV ESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQA PGKGLEWVSVIYSGDRTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEGGFDYWGQGTL VTVSS
303	**DVD1572L**	AB216VL	AB218VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSGQSLVHINGN TYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNLFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGT GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIHG ASIRATGLPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYNYWWTFGQGTKVEIKR

實例2.64：用於選殖親本抗體及DVD-Ig序列之選殖載體序列

表 78

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
304	V1	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGC GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGG ATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAA TAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGG CAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCC CCGCCCCGGACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCG GGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGC CCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGA CTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTG GCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTG CCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACAT GTACCTCCCAGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATC AGAGGGGCCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCA ATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTC CCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGT TACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTA AGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATG GGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGG CTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCT TCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAA GGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATA AAATTTGGACGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAA CCCTCACAAACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCT GAATATCTTTAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACT GGATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGT GCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACA GGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGAC GCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAA CGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTT TTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTG CGGTTTTGGACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCC GCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCC GGGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGC TGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAG GGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATG

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		TTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCAT ATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATG CTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGG TAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCT AATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA TGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT CTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGA ATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAA TGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAA TGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTA TCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAG GAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGC GGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAA AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCT CAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAAT GATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGA CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTT GGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT AAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAA CTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCA CAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA TGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGC AACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCG GCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGG TGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCC CTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGA ACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTA ACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCA TTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGA AAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG CTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCA AGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT ACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA CTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGC TGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATA GTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACA GCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGA GCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCC GGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGA GCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGC CAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCA CATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGC CTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGA GTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCC CGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTG GAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTA GGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAAT TGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGC CAAGCTCTAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAA GCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCA TCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGAC TAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTAT

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
		TCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGC TTTGCAAAGATGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATG GACCTTCTAGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGG CAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGA TGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATAT AAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAG AACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGG TTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGAT TCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTG CGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCG CTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGC TTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCT TTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGG TATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCG CACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACG GGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCC GTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGC GTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAA AAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCG GGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTC TTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTG GGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGA ATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGT GGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAG ATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGGAGTTTGGG CTGAGCTGGCTTTTTCTTGTCGCGATTTTAAAAGGTGTCCAGTGC
305	V2	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGTTGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGA CCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTT GGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATT TGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCGG ACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGC ATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCA CATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAGTTG ACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATC CTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGT GTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCC AGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCC TGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTT ATAAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGT AGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACG GGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGC GATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGA TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATC AAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCC TTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGT GAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGA CGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAA ACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTT TAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCA TCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGA TACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCA TGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGC

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		AGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCC ACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAA TTGTGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGG ACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCAC TGCGGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATAC CTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTG GAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGG TCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGG GTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATA TCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCAT AGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAA TAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATA CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGC ATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCT AATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCG GGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTG AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGAT AATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGG AACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCAT GAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTAT GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTG CCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGA AGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGG TAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCAC TTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCA AGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTA CTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATT ATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCT GACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGG GGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT ACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTT GCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGC CCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGG GTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTAT CGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAG ACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGA CCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATT TAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCC TTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA AGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAC AAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACC AACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATAC TGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGC ACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAG TGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGA TAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTT GGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGA AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGG CAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTG GTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATT TTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGC GGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTT TCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTG AGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAG CGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTG

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		GCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGG CAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG ATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTA GCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATC TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCC TAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTT TTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGT AGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAG ATGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTA GGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCG CACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAAC CGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGT AGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGT AAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCC TTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCC CGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGG AGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCG CCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAA GTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTG GCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGT TTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTC GGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTC TCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGC CCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGA AAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCG GCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTT TCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTC CAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTG GGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGAC TGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCT TTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAG TTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGA CCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCACCATGGACATGCGCGTGCCCGCCC AGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGTTCCCCGGCTCGCGATGC
306	V3	CAACCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCG GGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGA GTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA GAATGTTCATGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGACCT CGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGA ATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGG TCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCGGACG AACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATG TAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCACAT GTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAGTTGACA TCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATCCTG GAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTA ACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGG GGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGT GTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATA AGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGT ATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGA AGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGAT ATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGATTC CACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAG GAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTC

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		GTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAG GTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGG GGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAAACC CCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTAA CAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCT CACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATAC TGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCATGT TGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGC GGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACG CCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTG TGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACT GTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGC GGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTG CATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAG GACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCC TCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTA GCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGG CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGG TAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAG AGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT TTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGC TATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGT AGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAG ACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAAC CCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAG ACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAG TATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCT TCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGA TCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAA GATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTT TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGA GCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTC ACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATG CAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGAC AACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGA TCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACC AAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCG CAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAAT AGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT TCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGT AGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACA GATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCA AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAA AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTA ACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGG ATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAA AAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAAC TCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGT TCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGG CGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAA GGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGA GCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAG

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		CGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTA TCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTT GTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGC CTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCC TGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGC TGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGA GGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCC GATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAG TGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGC TTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATA ACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTAGCT AGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCA ATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAA CTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTA TTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGT GAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATG GATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTAGGT CTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCAC ATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGG TGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGT CGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAG TGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTG CGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGA GCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGC CCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCG CGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTC TCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCA AGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTT TGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGC GAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCA AGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCC GCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAG ATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCC GTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAG GCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGG GGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGA AGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTT TGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTT TTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCT CGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGACTTGGACCCCACTCCTCTTC CTCACCCTCCTCCTCCACTGCACAGGAAGCTTATCG
307	V4	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGTTGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGA CCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTT GGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATT TGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCGG ACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGC ATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCA CATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAGTTG ACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATC CTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGT GTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCC

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		AGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCC TGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTT ATAAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGT AGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACG GGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGC GATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGA TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATC AAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCC TTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGT GAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGA CGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAA ACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTT TAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCA TCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGA TACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCA TGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGC AGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCC ACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAA TTGTGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGG ACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCAC TGCGGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATAC CTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTG GAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGG TCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGG GTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATA TCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCAT AGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAA TAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATA CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGC ATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATAT CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCT AATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCG GGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTG AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGAT AATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGG AACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCAT GAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTAT GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTG CCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGA AGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGG TAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCAC TTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCA AGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTA CTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATT ATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCT GACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGG GGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT ACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTT GCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGC CCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGG GTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTAT CGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAG ACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGA CCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATT TAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCC TTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
		AGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAC AAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACC AACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATAC TGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGC ACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAG TGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGA TAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTT GGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGA AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGG CAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTG GTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATT TTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGC GGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTT TCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTG AGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAG CGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTG GCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGG CAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG ATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTA GCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATC TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCC TAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTT TTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGT AGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAG ATGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTA GGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCG CACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAAC CGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGT AGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGT AAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCC TTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCC CGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGG AGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCG CCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAA GTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTG GCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGT TTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTC GGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTC TCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGC CCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGA AAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCG GCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTT TCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTC CAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTG GGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGAC TGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCT TTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAG TTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGA CCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCACCATGACTTGGACCCCACTCCTCT TCCTCACCCTCCTCCTCCACTGCACAGGAAGCTTATCG
308	V5	CAACCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCG GGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGA GTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA GAATGTTCATGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGACCT CGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGA

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		ATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGG TCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCGGACG AACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATG TAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCACAT GTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAGTTGACA TCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATCCTG GAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTA ACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGG GGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGT GTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATA AGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGT ATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGA AGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGAT ATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGATTC CACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAG GAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTC GTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAG GTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGG GGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAAACC CCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTAA CAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCT CACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATAC TGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCATGT TGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGC GGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACG CCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTG TGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACT GTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGC GGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTG CATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAG GACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCC TCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTA GCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGG CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGG TAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAG AGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT TTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGC TATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGT AGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAG ACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAAC CCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAG ACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAG TATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCT TCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGA TCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAA GATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTT TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGA GCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTC ACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATG CAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGAC AACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGA TCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACC AAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCG CAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAAT

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		AGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT TCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGT AGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACA GATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCA AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAA AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTA ACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGG ATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAA AAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAAC TCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGT TCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGG CGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAA GGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGA GCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAG CGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTA TCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTT GTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGC CTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCC TGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGC TGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGA GGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCC GATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAG TGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGC TTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATA ACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTAGCT AGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCA ATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAA CTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTA TTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGT GAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATG GATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTAGGT CTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCAC ATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGG TGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGT CGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAG TGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTG CGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGA GCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGC CCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCG CGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTC TCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCA AGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTT TGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGC GAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCA AGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCC GCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAG ATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCC GTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAG GCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGG GGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGA AGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTT TGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTT TTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCT CGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGGACATGCGCGTGCCCGCCCAG CTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGTTCCCCGGCTCGCGATGC

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
309	V7	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGC GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGG ATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAA TAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGG CAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCC CCGCCCCGGACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCG GGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGC CCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGA CTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTG GCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACATTG CCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACAT GTACCTCCCAGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATC AGAGGGGCCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCA ATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTC CCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGT TACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTA AGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATG GGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGG CTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTCT TCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAA GGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATA AAATTTGGACGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAA CCCTCACAAACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCT GAATATCTTTAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACT GGATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGT GCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACA GGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGAC GCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAA CGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTT TTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTG CGGTTTTGGACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCC GCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCC GGGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGC TGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAG GGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATG TTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCAT ATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCT GGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATG CTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGG TAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATAT

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
		CTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCT AATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA TGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTG GGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT CTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATGAGA ATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAA TGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAA TGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTA TCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAG GAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGC GGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAA AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCT CAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAAT GATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGA CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTT GGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT AAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAA CTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCA CAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA TGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGC AACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCG GCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGG TGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCC CTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGA ACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTA ACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCA TTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGA AAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG CTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCA AGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT ACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA CTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGC TGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATA GTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACA GCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGA GCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCC GGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGA GCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGC CAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCA CATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGC CTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGA GTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCC CGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTG GAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTA GGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAAT TGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGC CAAGCTCTAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAA GCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCA TCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGAC TAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTAT TCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGC TTTGCAAAGATGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATG GACCTTCTAGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGG CAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGA TGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATAT AAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAG

SEQ ID NO	載體名稱	核苷酸序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
		AACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGG TTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGAT TCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTG CGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCG CTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGC TTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCT TTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGG TATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCG CACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACG GGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCC GTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGC GTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAA AAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCG GGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTC TTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTG GGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGA ATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGT GGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAG ATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCATGGAGTTTGGG CTGAGCTGGCTTTTTCTTGTCGCGATTTTAAAAGGTGTCCAGTGC

本發明以全文引用的方式併入分子生物學及藥物傳遞領域中熟知之技術。此等技術包括(但不限於)以下公開案中所述之技術：

Ausubel等人(編), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；

Ausubel, F.M.等人編, Short Protocols In Molecular Biology (第4版. 1999) John Wiley & Sons, NY. (ISBN 0-471-32938-X)；

Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及Ball (編), Wiley, New York (1984)；

Giege, R.及Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 第2版, 第20 1-16頁, Oxford University Press, New York, New York, (1999)；

Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 第2卷, 第115-138頁(1984)；

Hammerling等人, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)；

Harlow等人, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版. 1988)；

Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987)及(1991)；

Kabat, E.A.等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；

Kontermann及Dubel編, Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 第790頁(ISBN 3-540-41354-5)；

Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；

Lu及Weiner編, Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis (2001) BioTechniques Press. Westborough, MA. 第298頁(ISBN 1-881299-21-X)；

Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (編), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)；

Old, R.W. & S.B. Primrose, Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering (第3版. 1985) Blackwell Scientific Publications, Boston. Studies in Microbiology; 第2卷: 第409頁(ISBN 0-632-01318-4)；

Sambrook, J.等人編, Molecular Cloning: A Laboratory

Manual (第2版. 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. 第1-3卷. (ISBN 0-87969-309-6)；

Sustained及Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978；

Winnacker, E.L. From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology (1987) VCH Publishers, NY (由Horst Ibelgaufts翻譯). 第634頁(ISBN 0-89573-614-4)。

參考文獻併入

本申請案通篇可能引用之所有引用參考文獻(包括參考文獻、專利、專利申請案及網站)之內容基於任何目的以全文引用的方式明確併入本文中，該等參考文獻中所引用之參考文獻同樣基於任何目的以全文引用的方式明確併入本文中。除非另外說明，否則本發明之實施將使用此項技術中熟知的免疫學、分子生物學及細胞生物學之習知技術。

相等物

本發明可在不悖離其精神或基本特徵之情況下以其他特定形式實施。前述實施例因此在所有態樣中均視為說明性的，而非限制性的。因此本發明之範疇由隨附申請專利範圍而非前述說明書指定，且因此本文意欲涵蓋申請專利範圍之相等含義及範圍內的所有變化。

【圖式簡單說明】

圖1A為雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)構築體之示意圖，且展示自兩個親本抗體產生DVD-Ig之策略；及

圖1B為構築體DVD1-Ig、DVD2-Ig、及兩個來自融合瘤純系2D13.E3(抗-IL-1α)及13F5.G5(抗-IL-1β)之嵌合單特異性抗體的示意圖。

序 列 表

<110> 美商亞培公司

<120> 雙可變區域免疫球蛋白及其用途

<130> 01016.0057-00304

<140> TW 100130545
<141> 2011-08-25

<150> 61/377,117
<151> 2010-08-26

<160> 309

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 1
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 2
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

Val

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 3
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 4
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 5
Ser Ala Lys Thr Thr Pro
1 5

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 6
Arg Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 7
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
1 5

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 10
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
1 5 10 15

Arg Val

<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 11
Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 12
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 13
Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 14
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15
Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17
Ala Lys Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 19
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19
Ala Lys Thr Thr Ala Pro
1 5

<210> 20
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 21
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 22
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 22
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 23
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 24
Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 25
Gly Pro Ala Lys Glu Leu Thr Pro Leu Lys Glu Ala Lys Val Ser
1 5 10 15

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 26
Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 28
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 30
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 32
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 33
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

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

<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 38
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
100 105

<210> 40
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 41
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 42
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 44
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 45
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 46
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 48
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu 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 Lys
325 330

<210> 49
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly 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 Lys
325 330

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 51
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 52
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly
165 170 175

Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile
180 185 190

Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp
210 215 220

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

Thr Val Ser Ser

<210> 53
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 54
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
130 135 140

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys
195 200 205

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ala

<210> 55
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His
115 120 125

Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
165 170 175

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 56
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile
165 170 175

Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 57
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 58
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

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

Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 59
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu
210 215 220

Glu Val Lys Arg
225

<210> 60
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn
180 185 190

Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 61
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His
165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
180 185 190

Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220

Leu Glu Ile Lys Arg
225

<210> 62
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 63
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
210 215 220

Val Asp Ile Lys Arg

225

<210> 64
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
145                 150                 155                 160

Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser
            180                 185                 190

Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln
        195                 200                 205

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 65
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
    130                 135                 140

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145                 150                 155                 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser
                165                 170                 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
            180                 185                 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
        195                 200                 205

Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
    210                 215                 220

Glu Ile Lys Arg
225
```

<210> 66
<211> 252
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
            20                  25                  30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
    50                  55                  60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145                 150                 155                 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp
225                 230                 235                 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 67
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 68
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
130 135 140

Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln
145 150 155 160

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly
165 170 175

Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
195 200 205

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala
210 215 220

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

Ser Ser

<210> 69
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 70
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr

20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

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

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 71
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 71
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 72
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val
145 150 155 160

Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro
165 170 175

Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr
180 185 190

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly
195 200 205

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr
210 215 220

Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ala

<210> 73
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys
195 200 205

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 74
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile
165 170 175

Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp
210 215 220

His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ala

<210> 75
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His
115 120 125

Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
165 170 175

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 76
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp
165 170 175

Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 77
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys
195 200 205

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 78
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Lys

115 120 125

Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile
165 170 175

Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 79
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu
210 215 220

Glu Val Lys Arg
225

<210> 80
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val
130 135 140

Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr
180 185 190

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser
195 200 205

Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 81
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys
130 135 140

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu
165 170 175

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe
180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe
195 200 205

Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
210 215 220

Leu Glu Ile Lys Arg
225

<210> 82
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Met

165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220

Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 83
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
210 215 220

Val Asp Ile Lys Arg
225

<210> 84
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
165 170 175

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
195 200 205

Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 85
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：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 Gly Ile Arg Ile Asp
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys
195 200 205

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 86
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 86
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile
165 170 175

Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu

210 215 220

Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 87
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 87
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 88
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln
145 150 155 160

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

Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr
195 200 205

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala
210 215 220

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

<210> 89
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 89
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala
130 135 140

Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly
165 170 175

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

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu
195 200 205

Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 90
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 90
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile
165 170 175

Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu
210 215 220

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

<210> 91
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 92
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 92
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro
165 170 175

Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr
180 185 190

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

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

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

<210> 93
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 93
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 94
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp
165 170 175

Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly
210 215 220

Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
225 230 235

<210> 95
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 96
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu
145 150 155 160

Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp
165 170 175

Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp
180 185 190

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

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

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

Ser Ser

<210> 97
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 97
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 98
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys
130 135 140

Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys
165 170 175

Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr
195 200 205

Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr
210 215 220

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

Ser Ser

<210> 99
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp
145 150 155 160

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

Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
225 230

<210> 100
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr
180 185 190

Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 101
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr
115 120 125

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
130 135 140

Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

145 150 155 160

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys
165 170 175

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
195 200 205

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 102
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp
165 170 175

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

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile
210 215 220

Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 103
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala
165 170 175

Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe
210 215 220

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
225 230

<210> 104
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 105
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val

195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 106
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp
165 170 175

Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser
210 215 220

Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 107
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 108
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr
165 170 175

Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr
180 185 190

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

Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser
210 215 220

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

<210> 109
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 109

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu
        115                 120                 125

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser
    130                 135                 140

Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr
145                 150                 155                 160

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser
                165                 170                 175

Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
            180                 185                 190

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225                 230
```

<210> 110
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 110
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly
165 170 175

Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
180 185 190

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
195 200 205

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe
210 215 220

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

<210> 111
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala
165 170 175

Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln
210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 112
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile
145 150 155 160

Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro
165 170 175

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

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly
210 215 220

Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 113
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 114
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
130 135 140

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
165 170 175

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
180 185 190

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
195 200 205

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 115
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 116
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 116
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile
145 150 155 160

Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu
165 170 175

Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 117
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 117
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 118
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 118
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
145 150 155 160

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 119
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 119
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp
145 150 155 160

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

Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
225 230

<210> 120
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 120
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val
130 135 140

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly
145 150 155 160

Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr
180 185 190

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr
225 230 235 240

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 121
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 121
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr
115 120 125

Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys
130 135 140

Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
145 150 155 160

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys
165 170 175

Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
195 200 205

Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe
210 215 220

Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 122
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 122
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
145 150 155 160

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 123
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 123
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala
165 170 175

Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe
210 215 220

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
225 230

<210> 124
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 124
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu
145 150 155 160

Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
210 215 220

Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 125
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 125
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 126
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 126
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
145 150 155 160

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 127
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 127
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 128
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
130 135 140

Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe
145 150 155 160

Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn
180 185 190

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

210 215 220

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 129
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 130
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
145 150 155 160

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 131
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 132
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser
115 120 125

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

Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln
145 150 155 160

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser
165 170 175

Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr
195 200 205

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr
210 215 220

Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 133

<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 133
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu
115 120 125

Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser
130 135 140

Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr
145 150 155 160

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser
165 170 175

Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly
195 200 205

Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr
210 215 220

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 134
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 134

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser
```

<210> 135
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 135
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala
165 170 175

Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln
210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 136
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 136
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile
145 150 155 160

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

Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala
180 185 190

Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 137
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 137
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn
130 135 140

Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 138
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 138
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
    50                  55                  60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly
    130                 135                 140

Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
145                 150                 155                 160

Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp
            180                 185                 190

Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser
        195                 200                 205

Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr
225                 230                 235                 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
                245                 250
```

<210> 139
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

```
<400> 139
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
```

50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln
180 185 190

Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro
195 200 205

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 140
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 140
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
130 135 140

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
145 150 155 160

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

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr
180 185 190

Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr
225 230 235 240

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 141
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 141
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn
130 135 140

Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 142
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 142
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser
180 185 190

Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr
210 215 220

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr
225 230 235 240

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 143
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 143
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser

130 135 140

Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

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

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

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Trp Pro
195 200 205

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
210 215 220

<210> 144
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 144
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
130 135 140

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

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly
180 185 190

Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp
225 230 235 240

Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 145
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 145
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
115 120 125

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
130 135 140

Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu
180 185 190

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu
195 200 205

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 146
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 146
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
180 185 190

Tyr Ala Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 147
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser
130 135 140

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
195 200 205

Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 148
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 148
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu
130 135 140

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
145 150 155 160

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile Arg
165 170 175

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp
180 185 190

Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
195 200 205

Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
210 215 220

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr
225 230 235 240

Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser

<210> 149
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 149
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn
130 135 140

Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 150
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 150
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly
225 230 235 240

Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser

<210> 151
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 151
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile
130 135 140

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 152

<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 152
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
145 150 155 160

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
180 185 190

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
195 200 205

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 153
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 153
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
115 120 125

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
130 135 140

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
145 150 155 160

Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
180 185 190

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
195 200 205

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 154
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 154
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 155
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
130 135 140

Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp
195 200 205

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 156
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 156
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160

Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln
180 185 190

Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile
195 200 205

Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 157
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 157
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile
130 135 140

Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 158
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 158
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp
180 185 190

Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 159
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 159
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln
180 185 190

Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro
195 200 205

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 160
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 160
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
130 135 140

Val Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
165 170 175

Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr
180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser
195 200 205

Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 161
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 161
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile
130 135 140

Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 162
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 162
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr
180 185 190

His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 163
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 163
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser
130 135 140

Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

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

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

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Trp Pro
195 200 205

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
210 215 220

<210> 164
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 164
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

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

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val
165 170 175

Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro
180 185 190

Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly
210 215 220

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr
225 230 235 240

Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
245 250 255

Ser Ala

<210> 165
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 165
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
115 120 125

Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser
130 135 140

Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
180 185 190

Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu
195 200 205

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 166
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 166
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala
180 185 190

Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr

225 230 235 240

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 167
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 167
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser
130 135 140

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
195 200 205

Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 168
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 168

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln
    130                 135                 140

Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys
145                 150                 155                 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys
                165                 170                 175

Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr
            180                 185                 190

Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu
    210                 215                 220

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp
225                 230                 235                 240

Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

Ala

<210> 169
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 169
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile
130 135 140

Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 170
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 170

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr
225 230 235 240

Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser

<210> 171

<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 171
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile
130 135 140

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 172
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 172

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
145 150 155 160

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 173
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 173
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
115 120 125

Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
180 185 190

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 174
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 174
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 175
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 175
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
130 135 140

Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp
195 200 205

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 176
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 176
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160

Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu
180 185 190

Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 177
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 177
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His
130 135 140

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
195 200 205

Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 178
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 178
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser
130 135 140

Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu
180 185 190

Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe
195 200 205

Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 179
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 179
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe
115 120 125

Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser
130 135 140

Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 180
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 180
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His
180 185 190

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser
195 200 205

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 181
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 181
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His

130 135 140

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
195 200 205

Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 182
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 182
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn
145 150 155 160

His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala
180 185 190

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser
195 200 205

Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 183
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 183
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
115 120 125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
145 150 155 160

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
180 185 190

Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu
195 200 205

Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 184
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 184
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
145 150 155 160

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro
180 185 190

Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr
195 200 205

Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser
210 215 220

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
225 230 235 240

Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 185
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 185
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr
115 120 125

Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val
130 135 140

His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

180 185 190

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe
195 200 205

Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 186
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 186
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
130 135 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
225 230 235 240

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 187
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 187
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr
115 120 125

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile
165 170 175

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 188
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 188
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg
165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly
180 185 190

Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu
195 200 205

Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu
210 215 220

Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240

Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 189
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 189
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His
130 135 140

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
195 200 205

Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg

225

<210> 190
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 190

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

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
    130                 135                 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
                165                 170                 175

Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 191
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 191
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Gly Ile Arg Ile Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
145 150 155 160

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln
195 200 205

His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 192
<211> 244
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 192
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr
145 150 155 160

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

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

Thr Val Ser Ser

<210> 193
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 193
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
115 120 125

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
130 135 140

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
145 150 155 160

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
165 170 175

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
180 185 190

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
195 200 205

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
210 215 220

Arg
225

<210> 194
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg
145 150 155 160

Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 195
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 195

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
115 120 125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu
165 170 175

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
210 215 220

Arg
225

<210> 196
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 196
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro
130 135 140

Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile
145 150 155 160

Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu
180 185 190

Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 197
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 197
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His
130 135 140

Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
195 200 205

Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 198
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 198
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro
130 135 140

Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser
145 150 155 160

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr
180 185 190

Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp
210 215 220

Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 199
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 199
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe
115 120 125

Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser
130 135 140

Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 200
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 200
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu
130 135 140

Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn
180 185 190

Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn
225 230 235 240

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 201
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 201
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His
130 135 140

Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
195 200 205

Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 202
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 202
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro
165 170 175

Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn
180 185 190

Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg
210 215 220

Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser
225 230 235 240

Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 203
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 203
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
115 120 125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
145 150 155 160

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
180 185 190

Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu
195 200 205

Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 204
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
130 135 140

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

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile
165 170 175

Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro
180 185 190

Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr
195 200 205

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser
210 215 220

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly
225 230 235 240

Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Leu Thr Val Ser Ser
260

<210> 205
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 205
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser
115 120 125

Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val
130 135 140

His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser
195 200 205

Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 206
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 206
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

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

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 207
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 207
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr
115 120 125

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile
165 170 175

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 208
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 208
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

130 135 140

Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly
165 170 175

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr
180 185 190

Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
195 200 205

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
210 215 220

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly
225 230 235 240

Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 209
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 209
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His
130 135 140

Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
195 200 205

Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 210
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 210
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His
180 185 190

Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala
225 230 235 240

Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 211
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 211
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
130 135 140

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg
195 200 205

Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 212
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 212
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly

180 185 190

Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
195 200 205

Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu
210 215 220

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr
225 230 235 240

Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 213
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 213
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu
115 120 125

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His
130 135 140

Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
195 200 205

Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 214
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 214
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile
180 185 190

Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

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

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly
225 230 235 240

Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 215
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 215
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Gly Ile Arg Ile Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
145 150 155 160

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln
195 200 205

His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 216
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 216
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
145 150 155 160

Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

195 200 205

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
210 215 220

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 217
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 217
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
115 120 125

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
130 135 140

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
145 150 155 160

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
165 170 175

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
180 185 190

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
195 200 205

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
210 215 220

Arg
225

<210> 218
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 218
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 219
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 219
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
115 120 125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu
165 170 175

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
210 215 220

Arg
225

<210> 220
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 220
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile
145 150 155 160

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

Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala
180 185 190

Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 221
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 221
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 222
<211> 251

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 222
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp
180 185 190

Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr
210 215 220

Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 223
<211> 228
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 223

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Asn
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Phe	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Glu	His	Thr	Leu	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	His
		115					120					125			
Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys
	130					135					140				
Ala	Ser	Gln	Ala	Val	Ser	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro
145					150					155					160
Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr
				165					170					175	
Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Asp	Phe	Thr
			180					185					190		
Leu	Thr	Ile	His	Asn	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
		195					200					205			
Gln	Gln	His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu
	210					215					220				
Glu	Ile	Lys	Arg												
225															

<210> 224
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 224
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
130 135 140

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
145 150 155 160

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

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr
180 185 190

Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr
225 230 235 240

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 225
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 225
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 226
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 226
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser
180 185 190

Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr
210 215 220

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr
225 230 235 240

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 227
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 227
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu
210 215 220

Glu Val Lys Arg
225

<210> 228
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 228
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
130 135 140

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

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly
180 185 190

Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp
225 230 235 240

Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 229
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 229
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His
165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
180 185 190

Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220

Leu Glu Ile Lys Arg
225

<210> 230
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 230
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
180 185 190

Tyr Ala Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 231
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 231
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
210 215 220

Val Asp Ile Lys Arg
225

<210> 232
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 232
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu
130 135 140

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
145 150 155 160

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr Asp Leu Asn Trp Ile Arg
165 170 175

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ile Ile Trp Gly Asp
180 185 190

Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
195 200 205

Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
210 215 220

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr
225 230 235 240

Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser

<210> 233
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 233
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 234
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 234
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly
225 230 235 240

Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser

<210> 235
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 235
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 236
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 236
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
145 150 155 160

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
180 185 190

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
195 200 205

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Ala Thr Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 237
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 237
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
130 135 140

Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Phe His Ser Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 238
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 238
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly Tyr
20 25 30

Asp Leu Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Val Lys
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 239
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 239
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu His Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 240
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 240
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160

Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln
180 185 190

Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile
195 200 205

Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 241
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 241
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro
115 120 125

```
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln
    130                 135                 140

Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145                 150                 155                 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
                165                 170                 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
            180                 185                 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys
        195                 200                 205

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
    210                 215                 220

Glu Ile Lys Arg
225
```

<210> 242
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

```
<400> 242
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
    130                 135                 140
```

Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp
180 185 190

Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 243
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 243
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His
115 120 125

Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
165 170 175

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 244
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 244
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
130 135 140

Val Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
165 170 175

Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr
180 185 190

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser
195 200 205

Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 245
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 245
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys
195 200 205

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 246
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 246
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr
180 185 190

His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 247
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 247
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu
210 215 220

Glu Val Lys Arg
225

<210> 248
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 248
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

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

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val
165 170 175

Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro
180 185 190

Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly
210 215 220

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr
225 230 235 240

Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
245 250 255

Ser Ala

<210> 249
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 249
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys
130 135 140

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu
165 170 175

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe
180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe
195 200 205

Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
210 215 220

Leu Glu Ile Lys Arg
225

<210> 250
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 250
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala
180 185 190

Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr
225 230 235 240

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 251
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 251
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys

210 215 220

Val Asp Ile Lys Arg
225

<210> 252
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 252
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln
130 135 140

Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys
165 170 175

Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr
180 185 190

Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu
195 200 205

Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu
210 215 220

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp
225 230 235 240

Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ala

<210> 253
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 253
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys
195 200 205

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 254
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 254
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr
225 230 235 240

Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser

<210> 255
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 255
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg

225

<210> 256
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 256
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
145 150 155 160

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 257
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 257
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala
130 135 140

Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly
165 170 175

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

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu
195 200 205

Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 258
<211> 247
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 258

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 259
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 259
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
165 170 175

Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 260
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 260
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160

Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu
180 185 190

Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 261
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 261

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 262
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 262
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr

20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser
130 135 140

Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu
180 185 190

Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe
195 200 205

Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 263
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 263
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 264
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 264
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His
180 185 190

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser
195 200 205

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 265
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 265
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 266
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 266
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn
145 150 155 160

His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala
180 185 190

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser
195 200 205

Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 267
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 267
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp
145 150 155 160

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

Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
225 230

<210> 268
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 268
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
145 150 155 160

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro
180 185 190

Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr
195 200 205

Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser
210 215 220

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
225 230 235 240

Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 269
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 269
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr
115 120 125

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
130 135 140

Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
145 150 155 160

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys
165 170 175

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
195 200 205

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 270
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 270
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
130 135 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
225 230 235 240

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 271
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 271
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala
165 170 175

Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe
210 215 220

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
225 230

<210> 272
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 272
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg
165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly
180 185 190

Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Leu
195 200 205

Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu
210 215 220

Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240

Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 273
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 273
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 274
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 274
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
130 135 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly
225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 275
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 275
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 276
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 276
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr
145 150 155 160

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
180 185 190

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

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

Thr Val Ser Ser

<210> 277
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 277
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu
115 120 125

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser
130 135 140

Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr
145 150 155 160

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser
165 170 175

Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 278
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 278
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Tyr Asp Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg
145 150 155 160

Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 279
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 279
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala
165 170 175

Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln
210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 280
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 280
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro
130 135 140

Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile
145 150 155 160

Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu
180 185 190

Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 281
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 281
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 282
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 282
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro
130 135 140

Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser
145 150 155 160

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr
180 185 190

Asp Tyr Asp Ser Thr Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp
210 215 220

Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp His His Gly Pro Val Ala
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 283

<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 283
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ala Val Ser Ser Ala Val Ala Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile His Asn Leu Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 284
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 284
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu
130 135 140

Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn
180 185 190

Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser
195 200 205

Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn
225 230 235 240

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 285
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 285
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 286
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 286
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro
165 170 175

Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn
180 185 190

Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg
210 215 220

Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser
225 230 235 240

Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 287
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 287
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp
145 150 155 160

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

Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg
225 230

<210> 288
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 288
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
130 135 140

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

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile
165 170 175

Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro
180 185 190

Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr
195 200 205

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser
210 215 220

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly
225 230 235 240

Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Leu Thr Val Ser Ser
260

<210> 289
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 289
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 Tyr Ser 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 Phe 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 Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr
115 120 125

Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys
130 135 140

Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
145 150 155 160

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys
165 170 175

Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
195 200 205

Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe
210 215 220

Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 290
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 290
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Asn Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Lys Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

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

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 291
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 291
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala
165 170 175

Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr Phe
210 215 220

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
225 230

<210> 292
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 292
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
130 135 140

Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly
165 170 175

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr
180 185 190

Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
195 200 205

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
210 215 220

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly
225 230 235 240

Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 293
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 293
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 294
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 294
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His
180 185 190

Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala
225 230 235 240

Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 295
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 295
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 296
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 296
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Ile Lys
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Gly
180 185 190

Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
195 200 205

Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu
210 215 220

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Phe Gly Tyr
225 230 235 240

Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 297
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 297
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr
130 135 140

Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 298
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 298
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Ile
180 185 190

Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

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

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Glu Ser Ala Met Gly
225 230 235 240

Gly Phe Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 299
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 299
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 300
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 300
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
145 150 155 160

Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
180 185 190

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
210 215 220

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 301
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 301
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

His Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu

115 120 125

Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser
130 135 140

Gly Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr
145 150 155 160

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser
165 170 175

Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly
195 200 205

Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr
210 215 220

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 302
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 302
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Val Ser Arg Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Arg Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 303
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 303
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ile
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Leu Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile His Gly Ala
165 170 175

Ser Ile Arg Ala Thr Gly Leu Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Trp Thr Phe Gly Gln
210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 304
<211> 7185
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 304
gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgcgaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgagcggccg ctcgaggccg gcaaggccgg 1020

atcccccgac ctcgacctct ggctaataaa ggaaatttat tttcattgca atagtgtgtt 1080

ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga 1140

tccctcggag atctctagct agaggatcga tccccgcccc ggacgaacta aacctgacta 1200

cgacatctct gcccctttctt cgcggggcag tgcatgtaat cccttcagtt ggttggtaca 1260
acttgccaac tgggccctgt tccacatgtg acacgggggg ggaccaaaca caaaggggtt 1320
ctctgactgt agttgacatc cttataaatg gatgtgcaca tttgccaaca ctgagtggct 1380
ttcatcctgg agcagacttt gcagtctgtg gactgcaaca caacattgcc tttatgtgta 1440
actcttggct gaagctctta caccaatgct gggggacatg tacctcccag gggcccagga 1500
agactacggg aggctacacc aacgtcaatc agaggggcct gtgtagctac cgataagcgg 1560
accctcaaga gggcattagc aatagtgttt ataaggcccc cttgttaacc ctaaacgggt 1620
agcatatgct tcccgggtag tagtatatac tatccagact aaccctaatt caatagcata 1680
tgttacccaa cgggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac 1740
agcgatatct cccaccccat gagctgtcac ggttttattt acatggggtc aggattccac 1800
gagggtagtg aaccatttta gtcacaaggg cagtggctga agatcaagga gcgggcagtg 1860
aactctcctg aatcttcgcc tgcttcttca ttctccttcg tttagctaat agaataactg 1920
ctgagttgtg aacagtaagg tgtatgtgag gtgctcgaaa acaaggtttc aggtgacgcc 1980
cccagaataa aatttggacg gggggttcag tggtggcatt gtgctatgac accaatataa 2040
ccctcacaaa ccccttgggc aataaatact agtgtaggaa tgaaacattc tgaatatctt 2100
taacaataga aatccatggg gtggggacaa gccgtaaaga ctggatgtcc atctcacacg 2160
aatttatggc tatgggcaac acataatcct agtgcaatat gatactgggg ttattaagat 2220
gtgtcccagg cagggaccaa gacaggtgaa ccatgttgtt acactctatt tgtaacaagg 2280
ggaaagagag tggacgccga cagcagcgga ctccactggt tgtctctaac acccccgaaa 2340
attaaacggg gctccacgcc aatggggccc ataaacaaag acaagtggcc actcttttit 2400
ttgaaattgt ggagtggggg cacgcgtcag cccccacacg ccgccctgcg gttttggact 2460
gtaaaataag ggtgtaataa cttggctgat tgtaaccccg ctaaccactg cggtcaaacc 2520
acttgcccac aaaaccacta atggcacccc ggggaatacc tgcataagta ggtgggcggg 2580
ccaagatagg ggcgcgattg ctgcgatctg gaggacaaat tacacacact tgcgcctgag 2640
cgccaagcac agggttgttg gtcctcatat tcacgaggtc gctgagagca cggtgggcta 2700
atgttgccat gggtagcata tactacccaa atatctggat agcatatgct atcctaatct 2760
atatctgggt agcataggct atcctaatct atatctgggt agcatatgct atcctaatct 2820
atatctgggt agtatatgct atcctaattt atatctgggt agcataggct atcctaatct 2880
atatctgggt agcatatgct atcctaatct atatctgggt agtatatgct atcctaatct 2940
gtatccgggt agcatatgct atcctaatag agattagggt agtatatgct atcctaattt 3000
atatctgggt agcatatact acccaaatat ctggatagca tatgctatcc taatctatat 3060
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagca taggctatcc taatctatat 3120
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagta tatgctatcc taatttatat 3180
ctgggtagca taggctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc taatctatat 3240
ctgggtagta tatgctatcc taatctgtat ccgggtagca tatgctatcc tcatgataag 3300
ctgtcaaaca tgagaatttt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata 3360
ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt 3420
gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag 3480

acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca 3540
tttccgtgtc gcccttattc cctttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcaccc 3600
agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat 3660
cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc 3720
aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 3780
gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc 3840
agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat 3900
aaccatgagt gataacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga 3960
gctaaccgct tttttgcaca acatgggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc 4020
ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc 4080
aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt 4140
aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc 4200
tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc 4260
agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 4320
ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 4380
ttggtaactg tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt 4440
ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatcccttа 4500
acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 4560
agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 4620
ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 4680
cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 4740
gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc ctgttaccag tggctgctgc 4800
cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 4860
gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgacctа 4920
caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaagggag 4980
aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgagggagct 5040
tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5100
gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5160
ggcctttttа cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt 5220
atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5280
cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg 5340
caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 5400
cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc 5460
accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 5520
acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagctctagc tagaggtcga 5580
gtccctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag 5640
tcccgccccc aactccgccc atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc 5700

cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc 5760
tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctttgca 5820
aagatggata aagttttaaa cagagaggaa tctttgcagc taatggacct tctaggtctt 5880
gaaaggagtg ggaattggct ccggtgcccg tcagtgggca gagcgcacat cgcccacagt 5940
ccccgagaag ttgggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgcgg 6000
ggtaaactgg gaaagtgatg tcgtgtactg gctccgcctt tttcccgagg gtgggggaga 6060
accgtatata agtgcagtag tcgccgtgaa cgttcttttt cgcaacgggt ttgccgccag 6120
aacacaggta agtgccgtgt gtggttcccg cgggcctggc ctctttacgg gttatggccc 6180
ttgcgtgcct tgaattactt ccacctggct gcagtacgtg attcttgatc ccgagcttcg 6240
ggttggaagt gggtgggaga gttcgaggcc ttgcgcttaa ggagcccctt cgcctcgtgc 6300
ttgagttgag gcctggcctg ggcgctgggg ccgccgcgtg cgaatctggt ggcaccttcg 6360
cgcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa aattttgat gacctgctgc 6420
gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc caagatctgc acactggtat 6480
ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtgcg tcccagcgca catgttcggc 6540
gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcggacgg gggtagtctc aagctggccg 6600
gcctgctctg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc ccgccctggg cggcaaggct 6660
ggcccggtcg gcaccagttg cgtgagcgga aagatggccg cttcccggcc ctgctgcagg 6720
gagctcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggcg ggtgagtcac ccacacaaag 6780
gaaaagggcc tttccgtcct cagccgtcgc ttcatgtgac tccacggagt accgggcgcc 6840
gtccaggcac ctcgattagt tctcgagctt ttggagtacg tcgtctttag gttgggggga 6900
ggggttttat gcgatggagt ttccccacac tgagtgggtg gagactgaag ttaggccagc 6960
ttggcacttg atgtaattct ccttggaatt tgccctttt gagtttggat cttggttcat 7020
tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca tttcaggtgt cgtgaggaat 7080
tctctagaga tccctcgacc tcgagatcca ttgtgcccgg gcgccaccat ggagtttggg 7140
ctgagctggc tttttcttgt cgcgatttta aaaggtgtcc agtgc 7185

<210> 305
<211> 6521
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 305
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgttg agcggccgct cgaggccggc aaggccggat cccccgacct 360
cgacctctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt 420

gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt ggtcgagatc cctcggagat 480
ctctagctag aggatcgatc cccgcccccgg acgaactaaa cctgactacg acatctctgc 540
cccttcttcg cggggcagtg catgtaatcc cttcagttgg ttggtacaac ttgccaactg 600
ggccctgttc cacatgtgac acgggggggg accaaacaca aaggggttct ctgactgtag 660
ttgacatcct tataaatgga tgtgcacatt tgccaacact gagtggcttt catcctggag 720
cagactttgc agtctgtgga ctgcaacaca acattgcctt tatgtgtaac tcttggctga 780
agctcttaca ccaatgctgg gggacatgta cctcccaggg gcccaggaag actacgggag 840
gctacaccaa cgtcaatcag aggggcctgt gtagctaccg ataagcggac cctcaagagg 900
gcattagcaa tagtgtttat aaggcccccc tgttaaccct aaacgggtag catatgcttc 960
ccgggtagta gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttacccaacg 1020
ggaagcatat gctatcgaat tagggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatatctcc 1080
caccccatga gctgtcacgg ttttatttac atggggtcag gattccacga gggtagtgaa 1140
ccattttagt cacaagggca gtggctgaag atcaaggagc gggcagtgaa ctctcctgaa 1200
tcttcgcctg cttcttcatt ctccttcgtt tagctaatag aataactgct gagttgtgaa 1260
cagtaaggtg tatgtgaggt gctcgaaaac aaggtttcag gtgacgcccc cagaataaaa 1320
tttggacggg gggttcagtg gtggcattgt gctatgacac caatataacc ctcacaaacc 1380
cctgggcaa taaatactag tgtaggaatg aaacattctg aatatcttta acaatagaaa 1440
tccatggggt ggggacaagc cgtaaagact ggatgtccat ctcacacgaa tttatggcta 1500
tgggcaacac ataatcctag tgcaatatga tactggggtt attaagatgt gtcccaggca 1560
gggaccaaga caggtgaacc atgttgttac actctatttg taacaagggg aaagagagtg 1620
gacgccgaca gcagcggact ccactggttg tctctaacac ccccgaaaat taaacggggc 1680
tccacgccaa tggggcccat aaacaaagac aagtggccac tctttttttt gaaattgtgg 1740
agtgggggca cgcgtcagcc cccacacgcc gccctgcggt tttggactgt aaaataaggg 1800
tgtaataact tggctgattg taaccccgct aaccactgcg gtcaaaccac ttgcccacaa 1860
aaccactaat ggcaccccgg ggaatacctg cataagtagg tgggcgggcc aagatagggg 1920
cgcgattgct gcgatctgga ggacaaatta cacacacttg cgcctgagcg ccaagcacag 1980
ggttgttggt cctcatattc acgaggtcgc tgagagcacg gtgggctaat gttgccatgg 2040
gtagcatata ctacccaaat atctggatag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2100
cataggctat cctaatctat atctgggtag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2160
tatatgctat cctaatttat atctgggtag cataggctat cctaatctat atctgggtag 2220
catatgctat cctaatctat atctgggtag tatatgctat cctaatctgt atccgggtag 2280
catatgctat cctaatagag attagggtag tatatgctat cctaatttat atctgggtag 2340
catatactac ccaaatatct ggatagcata tgctatccta atctatatct gggtagcata 2400
tgctatccta atctatatct gggtagcata ggctatccta atctatatct gggtagcata 2460
tgctatccta atctatatct gggtagtata tgctatccta atttatatct gggtagcata 2520
ggctatccta atctatatct gggtagcata tgctatccta atctatatct gggtagtata 2580
tgctatccta atctgtatcc gggtagcata tgctatccic atgataagct gtcaaacatg 2640
agaattttct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta ttttatagg ttaatgtcat 2700

gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 2760
tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 2820
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 2880
ccttattccc tttttgcgg catttgcct tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt 2940
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct 3000
caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 3060
ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtgtt gacgccgggc aagagcaact 3120
cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 3180
gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 3240
taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 3300
tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 3360
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgca gcaatggcaa caacgttgcg 3420
caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 3480
ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 3540
tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 3600
agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 3660
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 3720
agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag 3780
gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc 3840
gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttt 3900
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 3960
gccggatcaa gagctaccaa ctcttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 4020
accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 4080
accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 4140
gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 4200
ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 4260
atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag 4320
gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 4380
cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgatttt 4440
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg 4500
gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 4560
tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 4620
cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 4680
ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 4740
gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt 4800
acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 4860
aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctctagcta gaggtcgagt ccctccccag 4920

caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgccctaa 4980

ctccgcccat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac 5040

taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt 5100

agtgaggagg ctttttttgga ggcctaggct tttgcaaaaa gctttgcaaa gatggataaa 5160

gttttaaaca gagaggaatc tttgcagcta atggaccttc taggtcttga aaggagtggg 5220

aattggctcc ggtgcccgtc agtgggcaga gcgcacatcg cccacagtcc ccgagaagtt 5280

gggggggaggg gtcggcaatt gaaccggtgc ctagagaagg tggcgcgggg taaactggga 5340

aagtgatgtc gtgtactggc tccgcctttt tcccgagggt gggggagaac cgtatataag 5400

tgcagtagtc gccgtgaacg ttcttttttcg caacgggttt gccgccagaa cacaggtaag 5460

tgccgtgtgt ggttcccgcg ggcctggcct ctttacgggt tatggccctt gcgtgccttg 5520

aattacttcc acctggctgc agtacgtgat tcttgatccc gagcttcggg ttggaagtgg 5580

gtgggagagt tcgaggcctt gcgcttaagg agccccttcg cctcgtgctt gagttgaggc 5640

ctggcctggg cgctggggcc gccgcgtgcg aatctggtgg caccttcgcg cctgtctcgc 5700

tgctttcgat aagtctctag ccatttaaaa ttttgatga cctgctgcga cgcttttttt 5760

ctggcaagat agtcttgtaa atgcgggcca agatctgcac actggtattt cggttttgg 5820

ggccgcgggc ggcgacgggg cccgtgcgtc ccagcgcaca tgttcggcga ggcggggcct 5880

gcgagcgcgg ccaccgagaa tcggacgggg gtagtctcaa gctggccggc ctgctctggt 5940

gcctggcctc gcgccgccgt gtatcgcccc gccctgggcg gcaaggctgg cccggtcggc 6000

accagttgcg tgagcggaaa gatggccgct tcccggccct gctgcaggga gctcaaaatg 6060

gaggacgcgg cgctcgggag agcgggcggg tgagtcaccc acacaaagga aaagggcctt 6120

tccgtcctca gccgtcgctt catgtgactc cacggagtac cgggcgccgt ccaggcacct 6180

cgattagttc tcgagctttt ggagtacgtc gtctttaggt tgggggggagg ggttttatgc 6240

gatggagttt ccccacactg agtgggtgga gactgaagtt aggccagctt ggcacttgat 6300

gtaattctcc ttggaatttg ccctttttga gtttggatct tggttcattc tcaagcctca 6360

gacagtggtt caaagttttt ttcttccatt tcaggtgtcg tgaggaattc tctagagatc 6420

cctcgacctc gagatccatt gtgcccgggc gcaccatgga catgcgcgtg cccgcccagc 6480

tgctgggcct gctgctgctg tggttccccg gctcgcgatg c 6521

<210> 306
<211> 6513
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 306
caacccaagg ctgccccctc ggtcactctg ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc 60

aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc 120

tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa 180

agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc 240

cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc 300

cctacagaat gttcatgagc ggccgctcga ggccggcaag gccggatccc ccgacctcga 360
cctctggcta ataaaggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc 420
tctcactcgg aaggacatat gggagggcaa atcatttggt cgagatccct cggagatctc 480
tagctagagg atcgatcccc gccccggacg aactaaacct gactacgaca tctctgcccc 540
ttcttcgcgg ggcagtgcat gtaatccctt cagttggttg gtacaacttg ccaactgggc 600
cctgttccac atgtgacacg gggggggacc aaacacaaag gggttctctg actgtagttg 660
acatccttat aaatggatgt gcacatttgc caacactgag tggctttcat cctggagcag 720
actttgcagt ctgtggactg caacacaaca ttgcctttat gtgtaactct tggctgaagc 780
tcttacacca atgctggggg acatgtacct cccaggggcc caggaagact acgggaggct 840
acaccaacgt caatcagagg ggcctgtgta gctaccgata agcggaccct caagagggca 900
ttagcaatag tgtttataag gccccccttgt taaccctaaa cgggtagcat atgcttcccg 960
ggtagtagta tatactatcc agactaaccc taattcaata gcatatgtta cccaacggga 1020
agcatatgct atcgaattag ggttagtaaa agggtcctaa ggaacagcga tatctcccac 1080
cccatgagct gtcacggttt tatttacatg gggtcaggat tccacgaggg tagtgaacca 1140
ttttagtcac aagggcagtg gctgaagatc aaggagcggg cagtgaactc tcctgaatct 1200
tcgcctgctt cttcattctc cttcgtttag ctaatagaat aactgctgag ttgtgaacag 1260
taaggtgtat gtgaggtgct cgaaaacaag gtttcaggtg acgcccccag aataaaattt 1320
ggacgggggg ttcagtggtg gcattgtgct atgacaccaa tataaccctc acaaacccct 1380
tgggcaataa atactagtgt aggaatgaaa cattctgaat atctttaaca atagaaatcc 1440
atggggtggg gacaagccgt aaagactgga tgtccatctc acacgaattt atggctatgg 1500
gcaacacata atcctagtgc aatatgatac tggggttatt aagatgtgtc ccaggcaggg 1560
accaagacag gtgaaccatg ttgttacact ctatttgtaa caaggggaaa gagagtggac 1620
gccgacagca gcggactcca ctggttgtct ctaacacccc cgaaaattaa acggggctcc 1680
acgccaatgg ggcccataaa caaagacaag tggccactct ttttttgaa attgtggagt 1740
gggggcacgc gtcagccccc acacgccgcc ctgcggtttt ggactgtaaa ataagggtgt 1800
aataacttgg ctgattgtaa ccccgctaac cactgcggtc aaaccacttg cccacaaaac 1860
cactaatggc accccgggga atacctgcat aagtaggtgg gcgggccaag ataggggcgc 1920
gattgctgcg atctggagga caaattacac acacttgcgc ctgagcgcca agcacagggt 1980
tgttggtcct catattcacg aggtcgctga gagcacggtg ggctaatgtt gccatgggta 2040
gcatatacta cccaaatatc tggatagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagcat 2100
aggctatcct aatctatatc tgggtagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagtat 2160
atgctatcct aatttatatc tgggtagcat aggctatcct aatctatatc tgggtagcat 2220
atgctatcct aatctatatc tgggtagtat atgctatcct aatctgtatc cgggtagcat 2280
atgctatcct aatagagatt agggtagtat atgctatcct aatttatatc tgggtagcat 2340
atactaccca aatatctgga tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2400
tatcctaatc tatatctggg tagcataggc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2460
tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcataggc 2520
tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc 2580

tatcctaatc tgtatccggg tagcatatgc tatcctcatg ataagctgtc aaacatgaga 2640
attttcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta atgtcatgat 2700
aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga atgtgcgcg gaaccctat 2760
ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata 2820
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct 2880
tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa 2940
agtaaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa 3000
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt 3060
taaagttctg ctatgtggcg cggtattatc ccgtgttgac gccgggcaag agcaactcgg 3120
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca 3180
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa 3240
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt 3300
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc 3360
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca atggcaacaa cgttgcgcaa 3420
actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga 3480
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc 3540
tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga 3600
tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga 3660
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga 3720
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat 3780
ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt 3840
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct 3900
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc 3960
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc 4020
aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc 4080
gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc 4140
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg 4200
aacgggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata 4260
cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta 4320
tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc 4380
ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg 4440
atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 4500
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt 4560
ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 4620
gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc 4680
cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg 4740
cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca 4800

ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg 4860

aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ctagctagag gtcgagtccc tccccagcag 4920

gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac catagtcccg cccctaactc 4980

cgcccatccc gcccctaact ccgcccagtt ccgcccattc tccgccccat ggctgactaa 5040

ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctcggcctc tgagctattc cagaagtagt 5100

gaggaggctt ttttggaggc ctaggctttt gcaaaaagct ttgcaaagat ggataaagtt 5160

ttaaacagag aggaatcttt gcagctaatg gaccttctag gtcttgaaag gagtgggaat 5220

tggctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg 5280

gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag 5340

tgatgtcgtg tactggctcc gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc 5400

agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc 5460

cgtgtgtggt tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat 5520

tacttccacc tggctgcagt acgtgattct tgatcccgag cttcgggttg gaagtgggtg 5580

ggagagttcg aggccttgcg cttaaggagc cccttcgcct cgtgcttgag ttgaggcctg 5640

gcctgggcgc tggggccgcc gcgtgcgaat ctggtggcac cttcgcgcct gtctcgctgc 5700

tttcgataag tctctagcca tttaaaattt ttgatgacct gctgcgacgc tttttttctg 5760

gcaagatagt cttgtaaatg cgggccaaga tctgcacact ggtatttcgg tttttggggc 5820

cgcgggcggc gacggggccc gtgcgtccca gcgcacatgt tcggcgaggc ggggcctgcg 5880

agcgcggcca ccgagaatcg gacgggggta gtctcaagct ggccggcctg ctctggtgcc 5940

tggcctcgcg ccgccgtgta tcgccccgcc ctgggcggca aggctggccc ggtcggcacc 6000

agttgcgtga gcggaaagat ggccgcttcc cggccctgct gcagggagct caaaatggag 6060

gacgcggcgc tcgggagagc gggcgggtga gtcacccaca caaaggaaaa gggcctttcc 6120

gtcctcagcc gtcgcttcat gtgactccac ggagtaccgg gcgccgtcca ggcacctcga 6180

ttagttctcg agcttttgga gtacgtcgtc tttaggttgg ggggaggggt tttatgcgat 6240

ggagtttccc cacactgagt gggtggagac tgaagttagg ccagcttggc acttgatgta 6300

attctccttg gaatttgccc tttttgagtt tggatcttgg ttcattctca agcctcagac 6360

agtggttcaa agtttttttc ttccatttca ggtgtcgtga ggaattctct agagatccct 6420

cgacctcgag atccattgtg cccgggcgcc accatgactt ggaccccact cctcttcctc 6480

accctcctcc tccactgcac aggaagctta tcg 6513

<210> 307
<211> 6515
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 307
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgttg agcggccgct cgaggccggc aaggccggat cccccgacct 360
cgacctctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt 420
gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt ggtcgagatc cctcggagat 480
ctctagctag aggatcgatc cccgccccgg acgaactaaa cctgactacg acatctctgc 540
cccttcttcg cggggcagtg catgtaatcc cttcagttgg ttggtacaac ttgccaactg 600
ggccctgttc cacatgtgac acgggggggg accaaacaca aaggggttct ctgactgtag 660
ttgacatcct tataaatgga tgtgcacatt tgccaacact gagtggcttt catcctggag 720
cagactttgc agtctgtgga ctgcaacaca acattgcctt tatgtgtaac tcttggctga 780
agctcttaca ccaatgctgg gggacatgta cctcccaggg gcccaggaag actacgggag 840
gctacaccaa cgtcaatcag aggggcctgt gtagctaccg ataagcggac cctcaagagg 900
gcattagcaa tagtgtttat aaggcccccc tgttaaccct aaacgggtag catatgcttc 960
ccgggtagta gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttacccaacg 1020
ggaagcatat gctatcgaat tagggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatatctcc 1080
cacccccatga gctgtcacgg ttttatttac atggggtcag gattccacga gggtagtgaa 1140
ccattttagt cacaagggca gtggctgaag atcaaggagc gggcagtgaa ctctcctgaa 1200
tcttcgcctg cttcttcatt ctccttcgtt tagctaatag aataactgct gagttgtgaa 1260
cagtaaggtg tatgtgaggt gctcgaaaac aaggtttcag gtgacgcccc cagaataaaa 1320
tttggacggg gggttcagtg gtggcattgt gctatgacac caatataacc ctcacaaacc 1380
ccttgggcaa taaatactag tgtaggaatg aaacattctg aatatcttta acaatagaaa 1440
tccatggggt ggggacaagc cgtaaagact ggatgtccat ctcacacgaa tttatggcta 1500
tgggcaacac ataatcctag tgcaatatga tactggggtt attaagatgt gtcccaggca 1560
gggaccaaga caggtgaacc atgttgttac actctatttg taacaagggg aaagagagtg 1620
gacgccgaca gcagcggact ccactggttg tctctaacac ccccgaaaat taaacggggc 1680
tccacgccaa tggggcccat aaacaaagac aagtggccac tctttttttt gaaattgtgg 1740
agtgggggca cgcgtcagcc cccacacgcc gccctgcggt tttggactgt aaaataaggg 1800
tgtaataact tggctgattg taaccccgct aaccactgcg gtcaaaccac ttgcccacaa 1860
aaccactaat ggcaccccgg ggaatacctg cataagtagg tgggcgggcc aagatagggg 1920
cgcgattgct gcgatctgga ggacaaatta cacacacttg cgcctgagcg ccaagcacag 1980
ggttgttggt cctcatattc acgaggtcgc tgagagcacg gtgggctaat gttgccatgg 2040
gtagcatata ctacccaaat atctggatag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2100
cataggctat cctaatctat atctgggtag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2160
tatatgctat cctaatttat atctgggtag cataggctat cctaatctat atctgggtag 2220
catatgctat cctaatctat atctgggtag tatatgctat cctaatctgt atccgggtag 2280
catatgctat cctaatagag attagggtag tatatgctat cctaatttat atctgggtag 2340
catatactac ccaaatatct ggatagcata tgctatccta atctatatct gggtagcata 2400
tgctatccta atctatatct gggtagcata ggctatccta atctatatct gggtagcata 2460

tgctatccta atctatatct gggtagtata tgctatccta atttatatct gggtagcata 2520
ggctatccta atctatatct gggtagcata tgctatccta atctatatct gggtagtata 2580
tgctatccta atctgtatcc gggtagcata tgctatcctc atgataagct gtcaaacatg 2640
agaattttct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta ttttatagg ttaatgtcat 2700
gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 2760
tatttgttta ttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 2820
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 2880
ccttattccc ttttttgcgg catttttgcct tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt 2940
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct 3000
caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 3060
ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtgtt gacgccgggc aagagcaact 3120
cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 3180
gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 3240
taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 3300
tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 3360
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgca gcaatggcaa caacgttgcg 3420
caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 3480
ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 3540
tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 3600
agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 3660
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 3720
agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag 3780
gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagtttte 3840
gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt 3900
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 3960
gccggatcaa gagctaccaa ctcttttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 4020
accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 4080
accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 4140
gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 4200
ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 4260
atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag 4320
gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 4380
cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgatttttt 4440
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg 4500
gttcctggcc ttttgctggc ctttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 4560
tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 4620
cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 4680

ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 4740
gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt 4800
acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 4860
aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctctagcta gaggtcgagt ccctccccag 4920
caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa 4980
ctccgcccat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac 5040
taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt 5100
agtgaggagg ctttttgga ggcctaggct tttgcaaaaa gctttgcaaa gatggataaa 5160
gttttaaaca gagaggaatc tttgcagcta atggaccttc taggtcttga aaggagtggg 5220
aattggctcc ggtgcccgtc agtgggcaga gcgcacatcg cccacagtcc ccgagaagtt 5280
gggggggaggg gtcggcaatt gaaccggtgc ctagagaagg tggcgcgggg taaactggga 5340
aagtgatgtc gtgtactggc tccgcctttt tcccgagggt gggggagaac cgtatataag 5400
tgcagtagtc gccgtgaacg ttcttttttcg caacgggttt gccgccagaa cacaggtaag 5460
tgccgtgtgt ggttcccgcg ggcctggcct ctttacgggt tatggcccttt gcgtgccttg 5520
aattacttcc acctggctgc agtacgtgat tcttgatccc gagcttcggg ttggaagtgg 5580
gtgggagagt tcgaggcctt gcgcttaagg agccccttcg cctcgtgctt gagttgaggc 5640
ctggcctggg cgctggggcc gccgcgtgcg aatctggtgg caccttcgcg cctgtctcgc 5700
tgctttcgat aagtctctag ccatttaaaa ttttgatga cctgctgcga cgcttttttt 5760
ctggcaagat agtcttgtaa atgcgggcca agatctgcac actggtattt cggttttgg 5820
ggccgcgggc ggcgacgggg cccgtgcgtc ccagcgcaca tgttcggcga ggcggggcct 5880
gcgagcgcgg ccaccgagaa tcggacgggg gtagtctcaa gctggccggc ctgctctggt 5940
gcctggcctc gcgccgccgt gtatcgcccc gccctgggcg gcaaggctgg cccggtcggc 6000
accagttgcg tgagcggaaa gatggccgct tcccggccct gctgcaggga gctcaaaatg 6060
gaggacgcgg cgctcgggag agcgggcggg tgagtcaccc acacaaagga aaagggcctt 6120
tccgtcctca gccgtcgctt catgtgactc cacggagtac cgggcgccgt ccaggcacct 6180
cgattagttc tcgagctttt ggagtacgtc gtctttaggt tgggggggagg ggttttatgc 6240
gatggagttt ccccacactg agtgggtgga gactgaagtt aggccagctt ggcacttgat 6300
gtaattctcc ttggaatttg ccctttttga gtttggatct tggttcattc tcaagcctca 6360
gacagtggtt caaagttttt ttcttccatt tcaggtgtcg tgaggaattc tctagagatc 6420
cctcgacctc gagatccatt gtgcccgggc gcaccatgac ttggacccca ctcctcttcc 6480
tcaccctcct cctccactgc acaggaagct tatcg 6515

<210> 308
<211> 6519
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 308
caacccaagg ctgcccctc ggtcactctg ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc 60

aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc 120
tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa 180
agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc 240
cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc 300
cctacagaat gttcatgagc ggccgctcga ggccggcaag gccggatccc ccgacctcga 360
cctctggcta ataaaggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc 420
tctcactcgg aaggacatat gggagggcaa atcatttggt cgagatcccc cggagatctc 480
tagctagagg atcgatcccc gccccggacg aactaaacct gactacgaca tctctgcccc 540
ttcttcgcgg ggcagtgcat gtaatcccct cagttggttg gtacaacttg ccaactgggc 600
cctgttccac atgtgacacg gggggggacc aaacacaaag gggttctctg actgtagttg 660
acatccttat aaatggatgt gcacatttgc caacactgag tggctttcat cctggagcag 720
actttgcagt ctgtggactg caacacaaca ttgcctttat gtgtaactct tggctgaagc 780
tcttacacca atgctggggg acatgtacct cccaggggcc caggaagact acgggaggct 840
acaccaacgt caatcagagg ggcctgtgta gctaccgata agcggaccct caagagggca 900
ttagcaatag tgtttataag gcccccttgt taaccctaaa cgggtagcat atgcttcccg 960
ggtagtagta tatactatcc agactaaccc taattcaata gcatatgtta cccaacggga 1020
agcatatgct atcgaattag ggttagtaaa agggtcctaa ggaacagcga tatctcccac 1080
cccatgagct gtcacggttt tatttacatg gggtcaggat tccacgaggg tagtgaacca 1140
ttttagtcac aagggcagtg gctgaagatc aaggagcggg cagtgaactc tcctgaatct 1200
tcgcctgctt cttcattctc cttcgtttag ctaatagaat aactgctgag ttgtgaacag 1260
taaggtgtat gtgaggtgct cgaaaacaag gtttcaggtg acgcccccag aataaaattt 1320
ggacgggggg ttcagtggtg gcattgtgct atgacaccaa tataacccte acaaacccct 1380
tgggcaataa atactagtgt aggaatgaaa cattctgaat atctttaaca atagaaatcc 1440
atggggtggg gacaagccgt aaagactgga tgtccatctc acacgaattt atggctatgg 1500
gcaacacata atcctagtgc aatatgatac tggggttatt aagatgtgtc ccaggcaggg 1560
accaagacag gtgaaccatg ttgttacact ctatttgtaa caaggggaaa gagagtggac 1620
gccgacagca gcggactcca ctggttgtct ctaacacccc cgaaaattaa acggggctcc 1680
acgccaatgg ggcccataaa caaagacaag tggccactct ttttttgaa attgtggagt 1740
gggggcacgc gtcagccccc acacgccgcc ctgcggtttt ggactgtaaa ataagggtgt 1800
aataacttgg ctgattgtaa ccccgctaac cactgcggtc aaaccacttg cccacaaaac 1860
cactaatggc accccgggga atacctgcat aagtaggtgg gcgggccaag ataggggcgc 1920
gattgctgcg atctggagga caaattacac acacttgcgc ctgagcgcca agcacagggt 1980
tgttggtcct catattcacg aggtcgctga gagcacggtg ggctaatgtt gccatgggta 2040
gcatatacta cccaaatatc tggatagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagcat 2100
aggctatcct aatctatatc tgggtagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagtat 2160
atgctatcct aatttatatc tgggtagcat aggctatcct aatctatatc tgggtagcat 2220
atgctatcct aatctatatc tgggtagtat atgctatcct aatctgtatc cgggtagcat 2280
atgctatcct aatagagatt agggtagtat atgctatcct aatttatatc tgggtagcat 2340

atactaccca aatatctgga tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2400
tatcctaatc tatatctggg tagcataggc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2460
tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcataggc 2520
tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc 2580
tatcctaatc tgtatccggg tagcatatgc tatcctcatg ataagctgtc aaacatgaga 2640
attttcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta atgtcatgat 2700
aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaacccctat 2760
ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata 2820
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct 2880
tatttccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa 2940
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa 3000
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt 3060
taaagttctg ctatgtggcg cggtattatc ccgtgttgac gccgggcaag agcaactcgg 3120
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca 3180
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa 3240
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgcttttt 3300
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc 3360
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca atggcaacaa cgttgcgcaa 3420
actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga 3480
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc 3540
tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga 3600
tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga 3660
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga 3720
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat 3780
ctaggtgaag atccttttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt 3840
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct 3900
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc 3960
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc 4020
aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc 4080
gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc 4140
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg 4200
aacgggggtt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata 4260
cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta 4320
tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc 4380
ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg 4440
atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 4500
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt 4560

ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 4620
gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc 4680
cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg 4740
cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca 4800
ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg 4860
aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ctagctagag gtcgagtccc tccccagcag 4920
gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac catagtcccg cccctaactc 4980
cgcccatccc gcccctaact ccgcccagtt ccgcccattc tccgccccat ggctgactaa 5040
ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctcggcctc tgagctattc cagaagtagt 5100
gaggaggctt ttttggaggc ctaggctttt gcaaaaagct ttgcaaagat ggataaagtt 5160
ttaaacagag aggaatcttt gcagctaatg gaccttctag gtcttgaaag gagtgggaat 5220
tggctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg 5280
gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag 5340
tgatgtcgtg tactggctcc gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc 5400
agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc 5460
cgtgtgtggt tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat 5520
tacttccacc tggctgcagt acgtgattct tgatcccgag cttcgggttg gaagtgggtg 5580
ggagagttcg aggccttgcg cttaaggagc cccttcgcct cgtgcttgag ttgaggcctg 5640
gcctgggcgc tggggccgcc gcgtgcgaat ctggtggcac cttcgcgcct gtctcgctgc 5700
tttcgataag tctctagcca tttaaaattt ttgatgacct gctgcgacgc tttttttctg 5760
gcaagatagt cttgtaaatg cgggccaaga tctgcacact ggtatttcgg ttttgggggc 5820
cgcgggcggc gacggggccc gtgcgtccca gcgcacatgt tcggcgaggc ggggcctgcg 5880
agcgcggcca ccgagaatcg gacgggggta gtctcaagct ggccggcctg ctctggtgcc 5940
tggcctcgcg ccgccgtgta tcgccccgcc ctgggcggca aggctggccc ggtcggcacc 6000
agttgcgtga gcggaaagat ggccgcttcc cggccctgct gcagggagct caaaatggag 6060
gacgcggcgc tcgggagagc gggcgggtga gtcacccaca caaaggaaaa gggcctttcc 6120
gtcctcagcc gtcgcttcat gtgactccac ggagtaccgg gcgccgtcca ggcacctcga 6180
ttagttctcg agcttttgga gtacgtcgtc tttaggttgg ggggaggggt tttatgcgat 6240
ggagtttccc cacactgagt gggtggagac tgaagttagg ccagcttggc acttgatgta 6300
attctccttg gaatttgccc ttttgagtt tggatcttgg ttcattctca agcctcagac 6360
agtggttcaa agtttttttc ttccatttca ggtgtcgtga ggaattctct agagatccct 6420
cgacctcgag atccattgtg cccgggcgcc accatggaca tgcgcgtgcc cgcccagctg 6480
ctgggcctgc tgctgctgtg gttccccggc tcgcgatgc 6519

<210> 309
<211> 7185
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 309

gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgcgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccccatc ccgcgaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgagcggccg ctcgaggccg gcaaggccgg 1020

atcccccgac ctcgacctct ggctaataaa ggaaatttat tttcattgca atagtgtgtt 1080

ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga 1140

tccctcggag atctctagct agaggatcga tccccgcccc ggacgaacta aacctgacta 1200

cgacatctct gcccccttct cgcggggcag tgcatgtaat cccttcagtt ggttggtaca 1260

acttgccaac tgggccctgt tccacatgtg acacgggggg ggaccaaaca caaaggggtt 1320

ctctgactgt agttgacatc cttataaatg gatgtgcaca tttgccaaca ctgagtggct 1380

ttcatcctgg agcagacttt gcagtctgtg gactgcaaca caacattgcc tttatgtgta 1440

actcttggct gaagctctta caccaatgct gggggacatg tacctcccag gggcccagga 1500

agactacggg aggctacacc aacgtcaatc agaggggcct gtgtagctac cgataagcgg 1560

accctcaaga gggcattagc aatagtgttt ataaggcccc cttgttaacc ctaaacgggt 1620

agcatatgct tcccgggtag tagtatatac tatccagact aaccctaatt caatagcata 1680

tgttacccaa cgggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac 1740

agcgatatct cccaccccat gagctgtcac ggttttattt acatggggtc aggattccac 1800

gagggtagtg aaccatttta gtcacaaggg cagtggctga agatcaagga gcgggcagtg 1860

aactctcctg aatcttcgcc tgcttcttca ttctccttcg tttagctaat agaataactg 1920

ctgagttgtg aacagtaagg tgtatgtgag gtgctcgaaa acaaggtttc aggtgacgcc 1980

cccagaataa aatttggacg gggggttcag tggtggcatt gtgctatgac accaatataa 2040

ccctcacaaa ccccttgggc aataaatact agtgtaggaa tgaaacattc tgaatatctt 2100

taacaataga aatccatggg gtggggacaa gccgtaaaga ctggatgtcc atctcacacg 2160

aatttatggc tatgggcaac acataatcct agtgcaatat gatactgggg ttattaagat 2220

gtgtcccagg cagggaccaa gacaggtgaa ccatgttgtt acactctatt tgtaacaagg 2280
ggaaagagag tggacgccga cagcagcgga ctccactggt tgtctctaac acccccgaaa 2340
attaaacggg gctccacgcc aatggggccc ataaacaaag acaagtggcc actcttttt 2400
ttgaaattgt ggagtggggg cacgcgtcag cccccacacg ccgccctgcg gttttggact 2460
gtaaaataag ggtgtaataa cttggctgat tgtaaccccg ctaaccactg cggtcaaacc 2520
acttgcccac aaaaccacta atggcacccc ggggaatacc tgcataagta ggtgggcggg 2580
ccaagatagg ggcgcgattg ctgcgatctg gaggacaaat tacacacact tgcgcctgag 2640
cgccaagcac agggttgttg gtcctcatat tcacgaggtc gctgagagca cggtgggcta 2700
atgttgccat gggtagcata tactacccaa atatctggat agcatatgct atcctaatct 2760
atatctgggt agcataggct atcctaatct atatctgggt agcatatgct atcctaatct 2820
atatctgggt agtatatgct atcctaattt atatctgggt agcataggct atcctaatct 2880
atatctgggt agcatatgct atcctaatct atatctgggt agtatatgct atcctaatct 2940
gtatccgggt agcatatgct atcctaatag agattagggt agtatatgct atcctaattt 3000
atatctgggt agcatatact acccaaatat ctggatagca tatgctatcc taatctatat 3060
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagca taggctatcc taatctatat 3120
ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagta tatgctatcc taatttatat 3180
ctgggtagca taggctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc taatctatat 3240
ctgggtagta tatgctatcc taatctgtat ccgggtagca tatgctatcc tcatgataag 3300
ctgtcaaaca tgagaatttt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata 3360
ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt 3420
gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag 3480
acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca 3540
tttccgtgtc gcccttattc cctttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcaccc 3600
agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat 3660
cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc 3720
aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 3780
gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc 3840
agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat 3900
aaccatgagt gataacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga 3960
gctaaccgct ttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc 4020
ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc 4080
aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt 4140
aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc 4200
tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc 4260
agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 4320
ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 4380
ttggtaactg tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt 4440

ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta 4500
acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 4560
agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 4620
ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 4680
cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 4740
gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc ctgttaccag tggctgctgc 4800
cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 4860
gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta 4920
caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaagggag 4980
aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgagggagct 5040
tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5100
gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5160
ggcctttttа cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt 5220
atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5280
cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg 5340
caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 5400
cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc 5460
accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 5520
acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagctctagc tagaggtcga 5580
gtccctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag 5640
tcccgccccc aactccgccc atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc 5700
cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc 5760
tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctttgca 5820
aagatggata aagttttaaa cagagaggaa tctttgcagc taatggacct tctaggtctt 5880
gaaaggagtg ggaattggct ccggtgcccg tcagtgggca gagcgcacat cgcccacagt 5940
ccccgagaag ttgggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgcgg 6000
ggtaaactgg gaaagtgatg tcgtgtactg gctccgcctt tttcccgagg gtgggggaga 6060
accgtatata agtgcagtag tcgccgtgaa cgttcttttt cgcaacgggt ttgccgccag 6120
aacacaggta agtgccgtgt gtggttcccg cgggcctggc ctctttacgg gttatggccc 6180
ttgcgtgcct tgaattactt ccacctggct gcagtacgtg attcttgatc ccgagcttcg 6240
ggttggaagt gggtgggaga gttcgaggcc ttgcgcttaa ggagcccctt cgcctcgtgc 6300
ttgagttgag gcctggcctg ggcgctgggg ccgccgcgtg cgaatctggt ggcaccttcg 6360
cgcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa aatttttgat gacctgctgc 6420
gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc caagatctgc acactggtat 6480
ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtgcg tcccagcgca catgttcggc 6540
gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcggacgg gggtagtctc aagctggccg 6600
gcctgctctg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc ccgccctggg cggcaaggct 6660
ggcccggtcg gcaccagttg cgtgagcgga aagatggccg cttcccggcc ctgctgcagg 6720

gagctcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggcg ggtgagtcac ccacacaaag 6780

gaaaagggcc tttccgtcct cagccgtcgc ttcatgtgac tccacggagt accgggcgcc 6840

gtccaggcac ctcgatfagt tctcgagctt ttggagtacg tcgtctttag gttgggggga 6900

ggggttttat gcgatggagt ttccccacac tgagtgggtg gagactgaag ttaggccagc 6960

ttggcacttg atgtaattct ccttggaatt tgccctttft gagtttggat cttggttcat 7020

tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca tttcaggtgt cgtgaggaat 7080

tctctagaga tccctcgacc tcgagatcca ttgtgcccgg gcgccaccat ggagtttggg 7140

ctgagctggc tttttcttgt cgcgatttta aaaggtgtcc agtgc 7185

201211252

發明專利說明書

100年12月14日 修正補充

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：100130545 C12N 15/13 (2006.01)

※ 申請日：100.8.25 ※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

雙可變區域免疫球蛋白及其用途

DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明提供經工程改造之多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，及其用於預防、診斷及/或治療疾病之用途。

三、英文發明摘要：

Engineered multivalent and multispecific binding proteins, methods of making, and their uses in the prevention, diagnosis, and/or treatment of disease are provided.

七、申請專利範圍：

1. 一種能夠結合兩個抗原且包含第一及第二多肽鏈之結合蛋白，其中該第一多肽鏈包含第一VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為第一重鏈可變區域；

VD2為第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

X1為連接子，限制條件為X1不為CH1；及

X2為Fc區；及

其中該第二多肽鏈包含第二VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為第一輕鏈可變區域；

VD2為第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

X1為連接子；

X2不包含Fc區；及

其中n為0或1，及

其中該結合蛋白能夠結合TNF與NGF；TNF與SOST；TNF與PGE2；或TNF與LPA；

其中：

(a) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGP (SEQ ID NO: 21)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；

(b) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAP (SEQ ID NO: 13)；或

(c) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)。

2. 如請求項1之結合蛋白，其中該結合蛋白包含兩個第一多肽鏈及兩個第二多肽鏈。

3. 一種能夠結合兩個抗原且包含四個多肽鏈之結合蛋白，其中兩個多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為第一重鏈可變區域；

VD2為第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

X1為連接子，限制條件為X1不為CH1；

X2為Fc區；

且n為1；及

其中兩個多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為第一輕鏈可變區域；

VD2為第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

X1為連接子；

X2不包含Fc區；及

n為0或1；

其中該結合蛋白能夠結合TNF與NGF；TNF與SOST；TNF與PGE2；或TNF與LPA；

其中：

(a) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGP (SEQ ID NO: 21)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；

(b) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAP (SEQ ID NO: 13)；或

(c) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)。

4. 一種能夠結合兩個抗原且包含四個多肽鏈之結合蛋白，其中兩個多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為第一重鏈可變區域；

VD2為第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

X1為連接子，限制條件為X1不為CH1；

X2為Fc區；及

n為0或1；及

其中兩個多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為第一輕鏈可變區域；

VD2為第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

X1為連接子；

X2不包含Fc區；及

n為0或1；

其中該結合蛋白能夠結合TNF、NGF、SOST、PGE2或LPA，及

其中：

(a) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGP (SEQ ID NO: 21)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)；

(b) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAP (SEQ ID NO: 13)；或

(c) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)。

5. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該等重鏈可變區域中至少一者包含來自SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、

38、40、42、44或46中任一者的三個CDR序列；且其中該等輕鏈可變區域中至少一者包含來自SEQ ID NO: 29、31、33、35、37、39、41、43、45或47中任一者的三個CDR序列。

6. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該VD1重鏈可變區域及該VD2重鏈可變區域獨立地包含胺基酸序列SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44或46；且其中該VD1輕鏈可變區域及該VD2輕鏈可變區域獨立地包含胺基酸序列SEQ ID NO: 29、31、33、35、37、39、41、43、45或47。

7. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該Fc區為變異序列Fc區。

8. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該Fc區來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE或IgD。

9. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該結合蛋白具有至少一種由該第一親本抗體或其抗原結合部分或該第二親本抗體或其抗原結合部分展現之所要特性。

10. 如請求項9之結合蛋白，其中該所要特性為抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別性、穩定性、溶解度、生產效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性或直系同源抗原結合性。

11. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中如表面電漿子共振所量測，該結合蛋白對該抗原具有以下締合速率常數

(Kon)：至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$；或至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$。

12. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中如表面電漿子共振所量測，該結合蛋白對該抗原具有以下解離速率常數(Koff)：最多約10^{-3} s^{-1}；最多約10^{-4} s^{-1}；最多約10^{-5} s^{-1}；或最多約10^{-6} s^{-1}。

13. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中如表面電漿子共振所量測，該結合蛋白對該抗原具有以下解離常數(K_D)：最多約10^{-7} M；最多約10^{-8} M；最多約10^{-9} M；最多約10^{-10} M；最多約10^{-11} M；最多約10^{-12} M；或最多10^{-13} M。

14. 一種結合蛋白結合物，其包含如請求項1、3或4之結合蛋白，該結合蛋白結合物進一步包含免疫黏附分子、顯影劑、治療劑或細胞毒性劑。

15. 如請求項14之結合蛋白結合物，其中該顯影劑為放射性標記、酶、螢光標記、發光標記、生物發光標記、磁性標記或生物素。

16. 如請求項15之結合蛋白結合物，其中該放射性標記為^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm。

17. 如請求項14之結合蛋白結合物，其中該治療劑或細胞毒性劑為抗代謝物、烷基化劑、抗生素、生長因子、細胞激素、抗血管生成劑、抗有絲分裂劑、蒽環黴素(anthracycline)、毒素或細胞凋亡劑。

18. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該結合蛋白為結晶結合蛋白。

19. 如請求項18之結合蛋白，其中該晶體為無載劑醫藥控制釋放晶體。

20. 一種經分離核酸，其編碼如請求項5之結合蛋白胺基酸序列。

21. 一種載體，其包含如請求項20之經分離核酸。

22. 如請求項21之載體，其中該載體為pcDNA、pTT、pTT3、pEFBOS、pBV、pJV、pcDNA3.1 TOPO、pEF6 TOPO、pBJ或pHybE。

23. 一種宿主細胞，其包含如請求項21之載體。

24. 如請求項23之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核細胞。

25. 如請求項24之宿主細胞，其中該宿主細胞為大腸桿菌(E.coli)。

26. 如請求項23之宿主細胞，其中該宿主細胞為真核細胞。

27. 如請求項26之宿主細胞，其中該真核細胞為原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、哺乳動物細胞、禽類細胞、昆蟲細胞或酵母細胞。

28. 如請求項27之宿主細胞，其中該哺乳動物細胞為CHO細胞。

29. 如請求項27之宿主細胞，其中該哺乳動物細胞為COS細胞。

30. 如請求項27之宿主細胞，其中該酵母細胞為釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)。

31. 一種產生結合蛋白之方法，其包括由如請求項23至30中任一項之宿主細胞在培養基中，在足以產生該結合蛋白之條件下培養。

32. 如請求項31之方法，其中所產生之結合蛋白中50%至75%為雙特異性四價結合蛋白。

33. 如請求項31之方法，其中所產生之結合蛋白中75%至90%為雙特異性四價結合蛋白。

34. 如請求項31之方法，其中所產生之結合蛋白中90%至95%為雙特異性四價結合蛋白。

35. 一種結合蛋白，其藉由如請求項31之方法產生。

36. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19或35中任一項之結合蛋白及醫藥學上可接受之載劑。

37. 如請求項36之醫藥組合物，其進一步包含至少一種其他治療劑。

38. 如請求項37之醫藥組合物，其中該其他治療劑為顯影劑、細胞毒性劑、血管生成抑制劑、激酶抑制劑、協同刺激分子阻斷劑、黏附分子阻斷劑、抗細胞激素抗體或其功能片段、甲胺喋呤(methotrexate)、環孢靈(cyclosporine)、雷帕黴素(rapamycin)、FK506、可偵測標記或報導體、TNF拮抗劑、抗風濕藥、肌肉鬆弛劑、麻醉藥、非類固醇消炎藥(NSAID)、止痛劑、麻醉劑、鎮靜劑、局部麻醉劑、神經肌肉阻斷劑、抗微生物劑、抗牛皮癬藥、皮質類固醇、同化類固醇、紅血球生成素、免疫接種、免疫球蛋白、免疫抑制劑、生長激素、

激素替代藥物、放射性藥物、抗抑鬱劑、抗精神病藥、刺激劑(stimulant)、哮喘藥物、β促效劑、吸入性類固醇、腎上腺素或類似物、細胞激素或細胞激素拮抗劑。

39. 一種治療個體之疾病或病症之方法，其藉由向該個體投與如請求項1至19及35中任一項之結合蛋白以達成治療。

40. 如請求項39之方法，其中該病症為類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴性糖尿病、甲狀腺炎、哮喘、過敏性疾病、牛皮癬、皮膚炎性硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥反應、與器官移植有關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、動脈粥樣硬化、散播性血管內凝血、川崎氏病(Kawasaki's disease)、格雷氏病(Grave's disease)、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpurea)、腎顯微性血管炎、慢性活動型肝炎、葡萄膜炎、敗血性休克、中毒性休克症候群、敗血症症候群、惡病質、感染性疾病、寄生蟲病、急性橫貫性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡

性病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病(Addison's disease)、偶發性I型多腺體分泌不足症及II型多腺體分泌不足症、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑形脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、與披衣菌(chlamydia)、耶氏桿菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關之關節病、脊椎關節病、動脈粥樣瘤病/動脈硬化、異位性過敏、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、線狀IgA病、自體免疫溶血性貧血、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天惡性貧血、青少年惡性貧血、肌痛腦炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、慢性皮膚黏膜念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化性肝炎、原因不明性自體免疫肝炎、後天免疫缺乏症候群、後天免疫缺乏相關疾病、B型肝炎、C型肝炎、普通變異性免疫缺乏症(普通變異性低γ球蛋白血症)、擴張性心肌病、雌性不孕症、卵巢衰竭、卵巢早衰、纖維變性肺病、原因不明性纖維化肺泡炎、發炎後間質性肺病、間質性肺炎、結締組織病相關之間質性肺病、混合結締組織病相關之肺病、全身性硬化症相關之間質性肺病、類風濕性關節炎相關之間質性肺病、全身性紅斑狼瘡症相關之肺病、皮肌炎/多肌炎相關之肺病、休格連氏病相關之肺病(Sjögren's disease associated lung disease)、僵直性脊椎

炎相關之肺病、血管炎擴散性肺病、含鐵血黃素沈積症(haemosiderosis)相關之肺病、藥物誘發之間質性肺病、纖維化、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球性肺炎、淋巴細胞浸潤性肺病、感染後間質性肺病、痛風性關節炎、自體免疫性肝炎、1型自體免疫性肝炎(典型自體免疫或類狼瘡性肝炎)、2型自體免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、B型胰島素抗性伴黑色棘皮病、副甲狀腺低能症、與器官移植有關之急性免疫疾病、與器官移植有關之慢性免疫疾病、骨性關節病、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少病、自體免疫性嗜中性球減少症、NOS型腎病、血管球性腎炎、腎顯微性血管炎、萊姆病(lyme disease)、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS型雄性不育症、精子自體免疫、多發性硬化症(所有亞型)、交感性眼炎、結締組織病繼發之肺高血壓、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、結節性多動脈炎之肺表現、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病(Still's disease)、全身性硬化症、休格連氏症候群、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、自體免疫性血小板減少症、特發性血小板減少症、自體免疫性甲狀腺病、甲狀腺機能亢進症、甲狀腺腫性自體免疫性甲狀腺低能症(橋本氏病(Hashimoto's disease))、萎縮性自體免疫性甲狀腺低能症、原發性黏液水腫、晶狀體源性葡萄膜炎、原發性血管炎、白斑病急性肝病、慢性肝病、酒

精性肝硬化、酒精誘發之肝損傷、膽汁鬱滯、特質性肝病、藥物誘發之肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、過敏症及哮喘、B群鏈球菌(GBS)感染、精神障礙(諸如抑鬱症及精神分裂症)、Th2型及Th1型介導之疾病、急性及慢性疼痛、及諸如肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌及直腸癌之癌症及造血系統惡性疾病(白血病及淋巴瘤)、無β脂蛋白血症、手足發紺、急性及慢性寄生或感染過程、急性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、急性或慢性細菌感染、急性胰腺炎、急性腎衰竭、腺癌、心房異位搏動、AIDS癡呆複合症、酒精誘發之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、同種異體移植排斥反應、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症、肌肉萎縮性側索硬化、貧血、心絞痛、前角細胞退化、抗cd3療法、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈及周邊動脈瘤、主動脈剝離、動脈性高血壓、動脈硬化症、動靜脈瘺、共濟失調、心房纖維性顫動(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、B細胞淋巴瘤、骨移植物排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、束枝傳導阻滯、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、燒傷、心律不整、心臟頓抑症候群、心臟腫瘤、心肌病、心肺繞道發炎反應、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂性或多灶性心房心動過速、與化學療法有關之病症、慢性髓細胞白血病(CML)、慢性酒精中毒、慢性發炎性病

變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸中毒、結腸直腸癌、充血性心臟衰竭、結膜炎、接觸性皮膚炎、肺原性心臟病、冠狀動脈疾病、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、培養物陰性敗血症、囊腫性纖維化、細胞激素療法相關之病症、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever)、皮膚炎、皮膚病病狀、糖尿病(diabete、diabetes mellitus)、糖尿病性動脈硬化病、彌漫性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型充血性心肌病、基底神經節病症、中年唐氏症候群(Down's Syndrome in middle age)、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發之運動障礙、藥物敏感、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、會厭炎、EB病毒感染(epstein-barr virus infection)、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺移植排斥反應、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、功能性周邊動脈病症、真菌性敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、任何器官或組織的移植物排斥反應、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)、革蘭氏陽性敗血症、胞內生物體引起之肉芽腫、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏症(Hallervorden-Spatz disease)、喬本氏甲狀腺炎(hashimoto's thyroiditis)、枯草熱、心臟移植排斥反應、血色素沈著症、血液透析、溶血性尿毒癥候群/血栓溶解性血小板減少性紫癜、出血、A型肝炎、希氏束

心律不整(His bundle arrythmias)、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、過動性運動病症、過敏反應、過敏性肺炎、高血壓、運動不足運動病症、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、特發性艾迪森氏病、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、衰弱(Asthenia)、嬰兒脊髓性肌萎縮症、主動脈發炎、a型流感、電離輻射曝露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、缺血再灌注損傷、缺血性中風、青少年類風濕性關節炎、青少年脊髓性肌萎縮症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎臟移植排斥反應、退伍軍人病(legionella)、利什曼體病(leishmaniasis)、麻風病、皮質脊髓系統病變、脂性水腫、肝移植排斥反應、淋巴水腫、癆疾、惡性淋巴瘤、惡性組織細胞增多病、惡性黑素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、代謝性/特發性疾病、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合結締組織病、單株γ球蛋白症、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫(Mencel Dejerine-Thomas Shy-Drager and Machado-Joseph))、重症肌無力、禽細胞內分枝桿菌(mycobacterium avium intracellulare)、結核分枝桿菌(mycobacterium tuberculosis)、骨髓發育不良症候群、心肌缺血病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、神經退化性疾病、I型神經性肌肉萎縮、嗜中性球減少性發熱、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、腹主動脈及其分支閉塞、阻塞性動脈病症、okt3療法、睾

丸炎/副睾丸炎、睾丸炎/輸精管復通術、器官腫大、骨質疏鬆症、胰腺移植排斥反應、胰腺癌、副腫瘤症候群/惡性高血鈣症、副甲狀腺移植排斥反應、骨盆發炎疾病、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周邊血管疾病、腹膜炎、惡性貧血、卡氏肺囊蟲肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia)、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單株γ球蛋白症及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群、MI心切開術後症候群、子癇前症、進行性核上性麻痺、原發性肺高血壓、放射性療法、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)及疾病、雷諾氏病(Raynoud's disease)、雷弗素姆氏病(Refsum's disease)、規則性狹窄QRS心動過速、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制型心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年癡呆(senile dementia of Lewy body type)、血清陰性關節病、休克、鐮形細胞性貧血、皮膚同種異體移植排斥反應、皮膚變化症候群、小腸移植排斥反應、實體腫瘤、特異性心律不整、脊椎共濟失調、脊髓小腦退化、鏈球菌肌炎、小腦結構病變、亞急性硬化性全腦炎、昏厥、心血管系統梅毒、全身性過敏、全身性發炎反應症候群、全身發作型青少年類風濕性關節炎、T細胞或Fab ALL、毛細管擴張、血栓閉塞性血管炎、血小板減少症、中毒、移植、創傷/出血、III型過敏反應、IV型過敏、不穩定型心絞痛、尿毒癥、尿敗血病、蕁麻疹、心臟瓣膜病、靜脈曲

張、血管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關之噬血細胞症候群、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織的異種移植物排斥反應、急性冠狀動脈症候群、急性特發性多發性神經炎、急性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、急性局部缺血、成人史提爾氏病(adult Still's disease)、全身性過敏反應、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、異位性濕疹、異位性皮膚炎、自體免疫性皮膚炎、與鏈球菌感染有關之自體免疫病症、自體免疫性腸病、自體免疫性聽力損失、自體免疫淋巴組織增生症候群(ALPS)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢早衰、瞼炎、支氣管擴張、大皰性類天疱瘡、心血管疾病、災難性抗磷脂症候群、乳糜瀉、頸椎關節病、慢性局部缺血、瘢痕性類天疱瘡、具有多發性硬化症風險之臨床單一症候群(CIS)、兒童期初發型精神病症、淚囊炎、皮肌炎、糖尿病性視網膜病變、椎間盤突出症、椎間盤脫垂、藥物誘發之免疫性溶血性貧血、子宮內膜異位、眼內炎、上鞏膜炎、多形性紅斑、重症多形性紅斑、妊娠類天疱瘡、格-巴氏症候群(Guillain-Barre syndrome)(GBS)、枯草熱、休斯症候群(Hughes syndrome)、特發性帕金森氏病、特發性間質性肺炎、IgE介導之過敏症、免疫性溶血性貧血、包涵體肌炎、感染性眼發炎疾病、發炎性脫髓鞘疾病、發炎性

心臟病、發炎性腎病、IPF/UIP、虹膜炎、角膜炎、乾燥性角膜結膜炎、庫斯毛爾氏病(Kussmaul disease)或庫斯毛爾-米爾氏病(Kussmaul-Meier disease)、蘭德里氏麻痺(Landry's paralysis)、朗格罕氏細胞組織細胞增多病(Langerhan's cell histiocytosis)、網狀青斑、黃斑變性、顯微性多血管炎、白赫鐵列夫症(morbus bechterev)、運動神經元病症、黏膜類天疱瘡、多器官衰竭、骨髓發育不良症候群、心肌炎、神經根病症、神經病、非A非B型肝炎、視神經炎、骨質溶解、卵巢癌、少關節型JRA(pauciarticular JRA)、周邊動脈閉塞性疾病(PAOD)、周邊血管疾病(PVD)、周邊動脈疾病(PAD)、靜脈炎、結節性多動脈炎(或結節性動脈周圍炎)、多軟骨炎、風濕性多肌痛、白髮症、多關節型JRA、多內分泌缺乏症候群、多肌炎、泵後症候群、原發性帕金森氏症、前列腺及直腸癌及造血惡性病(白血病及淋巴瘤)、前列腺炎、純紅血球發育不全、原發性腎上腺機能不全、復發性視神經脊髓炎、再狹窄、風濕性心臟病、sapho(滑膜炎、痤瘡、膿皰病、骨肥厚及骨炎)、硬皮病、繼發性澱粉樣變性病、休克肺、鞏膜炎、坐骨神經痛、繼發性腎上腺機能不全、聚矽氧相關之結締組織疾病、史奈登-威爾金森皮膚病(sneddon-wilkinson dermatosis)、強直性脊椎炎、史蒂芬-瓊森症候群(Stevens-Johnson syndrome，SJS)、全身性發炎反應症候群、顳動脈炎、弓形蟲性視網膜炎、中毒性表皮壞死溶

解、橫貫性脊髓炎、TRAPS(腫瘤壞死因子受體)、1型過敏反應、II型糖尿病、尋常性間質性肺炎(UIP)、春季結膜炎、病毒性視網膜炎、沃格特-小柳-原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)(VKH症候群)、濕式黃斑變性或創傷癒合。

41. 如請求項40之方法，其中向該個體之該投與為皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、結腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊椎內、滑膜內、胸腔內、子宮內、膀胱內、快速注射、經陰道、經直腸、經頰、舌下、鼻內或經皮投與。

42. 一種產生能夠結合兩個抗原之結合蛋白之方法，該方法包括以下步驟

a) 獲得能夠結合第一抗原之第一親本抗體或其抗原結合部分；

b) 獲得能夠結合第二抗原之第二親本抗體或其抗原結合部分；

c) 建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第一及第三多肽鏈，其中

VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；

VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第

二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

X1為連接子，限制條件為X1不為CH1；

X2為Fc區；及

n為0或1；及

d) 建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第二及第四多肽鏈，其中

VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；

VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

X1為連接子；

X2不包含Fc區；及

n為0或1；及

e) 表現該第一多肽鏈、該第二多肽鏈、該第三多肽鏈及該第四多肽鏈，使得產生能夠結合兩個抗原之結合蛋白；

其中該結合蛋白能夠結合TNF、NGF、SOST、PGE2或LPA，及

其中：

(a) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGP (SEQ ID NO: 21)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP

(SEQ ID NO: 14)；

(b) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAP (SEQ ID NO: 13)；或

(c) 該第一重鏈可變區域與該第二重鏈可變區域之間的X1為ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)且該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的X1為TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14)。

43. 如請求項42之方法，其中該結合蛋白能夠結合TNF與NGF；TNF與SOST；TNF與PGE2；或TNF與LPA。

44. 如請求項43之方法，其中該等重鏈可變區域中至少一者包含來自SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44或46的三個CDR序列；且其中該等輕鏈可變區域中至少一者包含來自SEQ ID NO: 29、31、33、35、37、39、41、43、45或47的三個CDR序列。

45. 如請求項43之方法，其中該VD1重鏈可變區域及該VD2重鏈可變區域獨立地包含胺基酸序列SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44或46；且其中該VD1輕鏈可變區域及該VD2輕鏈可變區域獨立地包含胺基酸序列SEQ ID NO: 29、31、33、35、37、39、41、43、45或47。

46. 一種藉由免疫分析法測定測試樣品中至少一種抗原或其片段之存在的方法，

其中該免疫分析法包括使該測試樣品與至少一種結合蛋白及至少一種可偵測標記接觸，

其中該至少一種結合蛋白包含如請求項1至19或35中任一項之結合蛋白。

47. 如請求項46之方法，其進一步包括：

(i) 使該測試樣品與該至少一種結合蛋白接觸，其中該結合蛋白結合於該抗原或其片段上之抗原決定基，而形成第一複合物；

(ii) 使該複合物與該至少一種可偵測標記接觸，其中該可偵測標記結合於該結合蛋白，或該抗原或其片段上未與該結合蛋白結合之抗原決定基，而形成第二複合物；及

(iii) 基於該第二複合物中該可偵測標記所產生之信號偵測該測試樣品中該抗原或其片段之存在，其中該抗原或其片段之存在與該可偵測標記所產生之信號直接相關。

48. 如請求項46之方法，其進一步包括：

(i) 使該測試樣品與該至少一種結合蛋白接觸，其中該結合蛋白結合於該抗原或其片段上之抗原決定基，而形成第一複合物；

(ii) 使該複合物與該至少一種可偵測標記接觸，其中該可偵測標記與該抗原或其片段競爭結合於該結合蛋白，而形成第二複合物；及

(iii) 基於該第二複合物中該可偵測標記所產生之信號

偵測該測試樣品中該抗原或其片段之存在，其中該抗原或其片段之存在與該可偵測標記所產生之信號間接相關。

49. 如請求項46至48中任一項之方法，其中該測試樣品來自患者，且該方法進一步包括診斷、預測或評估該患者之治療性/預防性治療之效率，及

其中若該方法進一步包括評估該患者之治療性/預防性治療之功效，則該方法視情況進一步包括根據需要修改該患者之該治療性/預防性治療，以改良功效。

50. 如請求項46至48中任一項之方法，其中該方法經修改配合用於自動化系統或半自動化系統中。

51. 如請求項46至48中任一項之方法，其中該方法測定該樣品中一種以上抗原之存在。

52. 一種藉由免疫分析法測定測試樣品中抗原或其片段之量或濃度的方法，

其中該免疫分析法(a)採用至少一種結合蛋白及至少一種可偵測標記，及(b)包括比較該可偵測標記所產生之信號與包含該抗原或其片段之對照組或校準物(calibrator)，

其中該校準物視情況為一系列校準物的一部分，其中各校準物與該系列中其他校準物不同之處在於該抗原或其片段之濃度，

其中該至少一種結合蛋白包含如請求項1至19或35中任一項之結合蛋白。

53. 如請求項52之方法，其進一步包括：

(i) 使該測試樣品與該至少一種結合蛋白接觸，其中該結合蛋白結合於該抗原或其片段上之抗原決定基，而形成第一複合物；

(ii) 使該複合物與該至少一種可偵測標記接觸，其中該可偵測標記結合於該抗原或其片段上未與該結合蛋白結合之抗原決定基，而形成第二複合物；及

(iii) 基於該第二複合物中該可偵測標記所產生之信號測定該測試樣品中該抗原或其片段之量或濃度，其中該抗原或其片段之量或濃度與該可偵測標記所產生之信號成正比。

54. 如請求項52之方法，其進一步包括：

(i) 使該測試樣品與該至少一種結合蛋白接觸，其中該結合蛋白結合於該抗原或其片段上之抗原決定基，而形成第一複合物；

(ii) 使該複合物與該至少一種可偵測標記接觸，其中該可偵測標記與該抗原或其片段競爭結合於該結合蛋白，而形成第二複合物；及

(iii) 基於該第二複合物中該可偵測標記所產生之信號測定該測試樣品中該抗原或其片段之量或濃度，其中該抗原或其片段之存在與該可偵測標記所產生之信號成反比。

55. 如請求項52至54中任一項之方法，其中該測試樣品來自患者，且該方法進一步包括診斷、預測或評估該患者之治療性/預防性治療之效率，及

其中若該方法進一步包括評估該患者之治療性/預防性治療之功效，則該方法視情況進一步包括根據需要修改該患者之該治療性/預防性治療，以改良功效。

56. 如請求項52至54中任一項之方法，其中該方法經修改配合用於自動化系統或半自動化系統中。

57. 如請求項52至54中任一項之方法，其中該方法測定該樣品中一種以上抗原之量或濃度。

58. 一種分析測試樣品中抗原或其片段之存在、量或濃度之套組，該套組包含

(a) 關於分析該測試樣品中該抗原或其片段之說明書；及

(b) 至少一種結合蛋白，其包含如請求項1至19或35中任一項之結合蛋白。

59. 如請求項1、3或4之結合蛋白，其中該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的(X1)n不為CL。

60. 如請求項42之方法，其中該第一輕鏈可變區域與該第二輕鏈可變區域之間的(X1)n不為CL。

八、圖式：

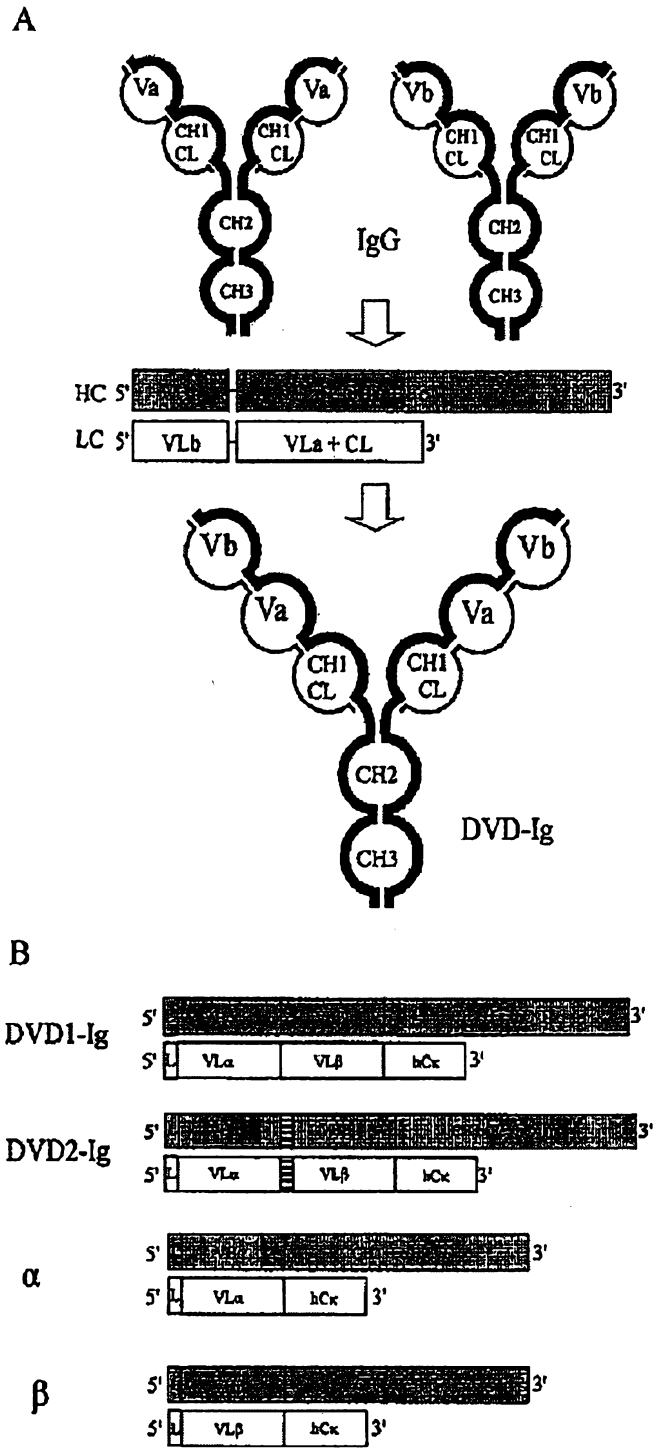

A
Va
Va
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
IgG
Vb
Vb
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
HC 5'
3'
LC 5'
VLb
VLa + CL
3'
Vb
Vb
Va
Va
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
DVD-Ig
B
DVD1-Ig
5'
3'
5'
VLα
VLβ
hCκ
3'
DVD2-Ig
5'
3'
5'
VLα
VLβ
hCκ
3'
α
5'
3'
5'
VLα
hCκ
3'
β
5'
3'
5'
VLβ
hCκ
3'

圖1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1A ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)