I782898

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I782898 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：105137703 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 11 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P31/04 (2006.01) *A61P31/10 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/11/18 美國 62/256,985

(71)申請人：美商默沙東有限責任公司 (美國) MERCK SHARP & DOHME LLC (US)
美國

(72)發明人：普農諾 朱哈 PUNNONEN, JUHA (US)；柏曼 艾德華 BOWMAN, EDWARD (US)；畢蒙特 瑪力柏 BEAUMONT, MARIBEL (FR)；拜司 瑪麗 安己 BUYSE, MARIE-ANGE (BE)；巴頓 卡羅 BOUTTON, CARLO (BE)；東布奇 布魯諾 DOMBRECHT, BRUNO (BE)；維克特 比約 VICTOR, BJORN (BE)；維樂客 大衛 VLERICK, DAVID (BE)；凱斯特林 羅伯 A KASTELEIN, ROBERT A. (NL)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201321405A1 WO 2008071447A2
WO 2015044386A1

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：17 共 480 頁

(54)名稱

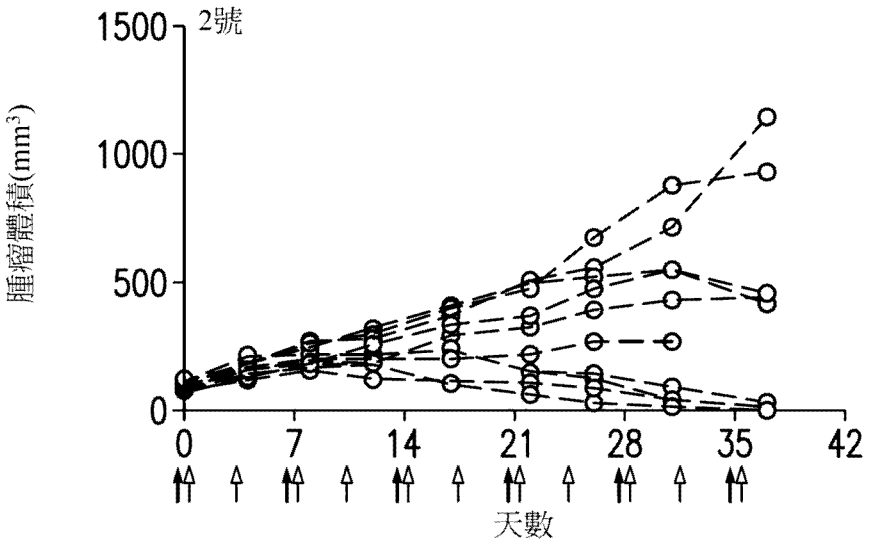
PD1／CTLA4 結合劑

(57)摘要

本發明提供結合至 PD1 及 CTLA4 之多特異性分子，例如包含多於一種 ISVD 或奈米抗體。此等分子已經工程改造以減少投與此分子之個體身體中預先存在抗體之結合發生。提供用此分子增加免疫反應、治療癌症及/或治療感染性疾病之方法。

The present invention provides multispecific molecules, e.g., comprising more than one ISVD or Nanobody, that bind to PD1 and CTLA4. These molecules have been engineered so as to reduce the incidence of binding by pre-existing antibodies in the bodies of a subject administered such a molecule. Methods for increasing immune response, treating cancer and/or treating an infectious disease with such molecules are provided.

指定代表圖：



【圖13J】

申請案號：105137703

公告本

申請日：105年11月17日

IPC分類：*C07K 16/28* (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

I782898

【發明摘要】

【中文發明名稱】

PD1／CTLA4結合劑

【英文發明名稱】

PD1/CTLA4 BINDERS

【中文】

本發明提供結合至PD1及CTLA4之多特異性分子，例如包含多於一種ISVD或奈米抗體。此等分子已經工程改造以減少投與此分子之個體身體中預先存在抗體之結合發生。提供用此分子增加免疫反應、治療癌症及/或治療感染性疾病之方法。

【英文】

The present invention provides multispecific molecules, *e.g.,* comprising more than one ISVD or Nanobody, that bind to PD1 and CTLA4. These molecules have been engineered so as to reduce the incidence of binding by pre-existing antibodies in the bodies of a subject administered such a molecule. Methods for increasing immune response, treating cancer and/or treating an infectious disease with such molecules are provided.

【指定代表圖】

圖13J

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PD1／CTLA4結合劑

【英文發明名稱】

PD1/CTLA4 BINDERS

【技術領域】

本發明部分係關於結合至漸進式細胞死亡蛋白質1 (「*PD1*」)及細胞毒性T-淋巴細胞相關蛋白質4 (「*CTLA4*」)之雙特異性多肽。特定言之，本發明部分係關於包含至少一個(諸如一個或兩個)結合至PD1之重鏈免疫球蛋白單一可變域(在本文中亦稱為「*ISV*」或「*ISVD*」)及至少一個(諸如一個或兩個)結合至CTLA4之重鏈免疫球蛋白單一可變域的雙特異性多肽。

【先前技術】

消除免疫調節分子(諸如細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA4))代表藉由操縱免疫系統誘導腫瘤消退、穩定疾病及延長存活率之新穎及有前景的策略。抗CTLA4抗體伊匹單抗(ipilimumab)目前出售用於包括黑素瘤之適應症。已經在接受CTLA4抗體之有黑素瘤之患者中發現腫瘤消退之跡象，伴隨達至進程之時間延長，且在伊匹單抗之情況下在有黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌及腎細胞癌之患者中已觀測到持久反應。

漸進式死亡受體1 (PD1)為主要在活化T及B細胞上表現之免疫抑制性受體。與其配位體之相互作用已顯示活體外及活體內減弱T細胞反應。阻斷PD1與其配位體中之一者PD-L1之間的相互作用已顯示增強腫瘤特異性CD8+ T細胞免疫性且可因此有助於藉由免疫系統清除腫瘤細胞。

阻斷PD1/PD-L1相互作用可引起腫瘤特異性T細胞免疫性增強且因此有助於藉由免疫系統清除腫瘤細胞。為了解決此問題，進行了許多研究。在鼠侵襲性胰臟癌模型中，T. Nomi等人 (Clin.Cancer Res. 13: 2151-2157 (2007))展現PD1/PD-L1阻斷之治療功效。投與針對PD1或PD-L1任一者之抗體顯著抑制腫瘤生長。抗體阻斷有效促進腫瘤反應性CD8+ T細胞浸潤至腫瘤中，引起包括IFN γ、顆粒酶B及穿孔蛋白之抗腫瘤效應子上調。另外，作者顯示PD1阻斷可有效地與化學療法組合產生協同效應。在另一研究中，使用小鼠中之鱗狀細胞癌模型，PD1或PD-L1之抗體阻斷顯著抑制腫瘤生長(Tsushima F.等人, Oral Oncol. 42: 268-274 (2006))。

抑制CTLA4及PD1介導之免疫反應下調的一種方法為藉由經由使其與多特異性奈米抗體結合來干擾其與其配位體之相互作用。存在源於駱馬之奈米抗體可引起不需要的抗藥物免疫反應(例如藉由經由患者血清中預先存在之抗體結合奈米抗體)之可能性。因此，使奈米抗體人類化以便減少或消除此類反應之新穎方法及藉由此類方法產生之奈米抗體為尤其有價值的。

【發明內容】

本發明提供多特異性免疫球蛋白單一可變域(ISVD) (諸如奈米抗體)，其藉由在以下殘基VRVTVL (SEQ ID NO:195之胺基酸33-38)、ADSQVTEVC (SEQ ID NO:195之胺基酸41-49)及CKVELMYPPPYYLG (SEQ ID NO:195之胺基酸93-106)中之一或多者(例如所有三個位點)處接觸人類CTLA4而結合至人類PD1及人類CTLA4。舉例而言，結合劑防止殘基在氘源(諸如D_2O)存在下進行氫-氘交換。在本發明之一實施例中，ISVD結合至人類CTLA4且產生基本上如圖17中所述之結合熱圖(例如如在

氫-氘交換分析中產生)。

本發明提供結合至PD1及CTLA4之多特異性結合劑(例如多特異性ISVD，諸如奈米抗體)，其包含：(i)結合至PD1之結合部分，其包含SEQ ID NO: 1或2中所述之胺基酸序列，但相對於SEQ ID NO: 1或2中之胺基酸序列在位置11、89、110及112中之一或多者處進一步包含突變，其中該等位置根據Kabat編號，且視情況進一步包含本文或另外所述之多種其他突變，例如至多10 (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)種其他突變(例如點突變、取代、缺失、插入)；及(ii)結合至CTLA4之結合部分，其包含SEQ ID NO: 9中所述之胺基酸序列，但相對於SEQ ID NO: 9中之胺基酸序列在位置11、89、110及112中之一或多者處進一步包含突變，其中該等位置根據Kabat編號，視情況進一步包含本文或另外所述之多種其他突變，例如至多10 (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)種其他突變(例如點突變、取代、缺失、插入)。在本發明之一實施例中，結合至PD1之結合部分相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列包含一或多種突變，其中：位置11處之胺基酸殘基選自L或V；位置89處之胺基酸殘基選自T、V、I或L；位置110處之胺基酸殘基選自T、K或Q；及/或位置112處之胺基酸殘基選自S、K或Q；且其中結合至CTLA4之結合部分相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列包含一或多種突變，其中：位置11處之胺基酸殘基選自L或V；位置89處之胺基酸殘基選自T、V或L；位置110處之胺基酸殘基選自T、K或Q；及/或位置112處之胺基酸殘基選自S、K或Q。在本發明之一實施例中，結合至PD1之結合部分相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列包含一或多種突變，其中：位置89為L且位置11為V；或位置89為L且位置110為K或Q；或位置89為L且位置112為K或Q；或位置89為L且位置

11為V且位置110為K或Q；或位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；或位置11為V且位置110為K或Q；或位置11為V且位置112為K或Q；及/或其中結合至CTLA4之結合部分相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列包含一或多種突變，其中：位置89為L且位置11為V；或位置89為L且位置110為K或Q；或位置89為L且位置112為K或Q；或位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；或位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；或位置11為V且位置110為K或Q；或位置11為V且位置112為K或Q。在本發明之一實施例中，多特異性結合劑相對於SEQ ID NO: 1、2及/或9在位置11、89、110及112處包含突變，其如下表中闡述之彼等中之任一者：

	位置					位置			
組合	11	89	110	112	組合	11	89	110	112
	L	T	T	S		V	T	T	S
	L	T	T	K		V	T	T	K
	L	T	T	Q		V	T	T	Q
	L	T	K	S		V	T	K	S
	L	T	Q	S		V	T	Q	S
	L	V	T	K		V	V	T	K
	L	V	T	Q		V	V	T	Q
	L	V	K	S		V	V	K	S
	L	V	Q	S		V	V	Q	S
	L	I	T	K		V	I	T	K
	L	I	T	Q		V	I	T	Q
	L	I	K	S		V	I	K	S
	L	I	Q	S		V	I	Q	S
						V	L	T	S
	L	L	T	K		V	L	T	K
	L	L	T	Q		V	L	T	Q
	L	L	K	S		V	L	K	S
	L	L	Q	S		V	L	Q	S

在本發明之一實施例中，(i)結合至PD1之結合部分相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列在選自由1、14、41、74、83及87組成之群的位置處進一步包含一或多種突變，其中該等位置根據Kabat編號；及/或(ii)結合至CTLA4之結合部分相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列在選自由1、14、41、74、83及87組成之群的位置處進一步包含一或多種突變，其中

該等位置根據Kabat編號。在本發明之一實施例中，多特異性結合劑包含例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之C端延長部分。舉例而言，在本發明之一實施例中，C端延長部分具有式-X(n)，其中X及n如下：(a)n = 1且X = Ala；(b)n = 2且各X = Ala；(c)n = 3且各X = Ala；(d)n = 2且至少一個X = Ala且其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；(e)n = 3且至少一個X = Ala且其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；(f)n = 3且至少兩個X = Ala且其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；(g)n = 1且X = Gly；(h)n = 2且各X = Gly；(i)n = 3且各X = Gly；(j)n = 2且至少一個X = Gly，其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；(k)n = 3且至少一個X = Gly，其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；(l)n = 3且至少兩個X = Gly，其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；(m)n = 2且各X =Ala或Gly；(n)n = 3且各X = Ala或Gly；(o)n = 3且至少一個X = Ala或Gly，其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸；或(p)n = 3且至少兩個X = Ala或Gly，其中其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，例如C端延長部分選自由A、AA、AAA、G、GG、GGG、AG、GA、AAG、AGG、AGA、GGA、GAA及GAG組成之群。

本發明亦包含多特異性結合劑(例如多特異性ISVD，諸如奈米抗體)，其包含(i)結合至PD1之結合部分，其包含與選自由SEQ ID NO: 1、2及16-47組成之群的成員中所述之胺基酸序列具有至少85% (例如85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或100%)序列一致性的胺基酸序列，包

含有包含SEQ ID NO: 1或2中所述之胺基酸序列的免疫球蛋白之CDR1、CDR2及CDR3，其中該結合部分相對於SEQ ID NO: 1或2中所述之胺基酸序列包含至少一種突變，其中該至少一種突變在選自由11、89、110及112組成之群的位置處，其中該等位置根據Kabat編號；及/或(ii)結合至CTLA4之結合部分，其包含與選自由SEQ ID NO: 9及48-83組成之群的成員中所述之胺基酸序列具有至少85%序列一致性的胺基酸序列，包含有包含SEQ ID NO: 9中所述之胺基酸序列的免疫球蛋白之CDR1、CDR2及CDR3，其中該結合部分相對於SEQ ID NO: 9中所述之胺基酸序列包含至少一種突變，其中該至少一種突變在選自由11、89、110及112組成之群的位置處，其中該等位置根據Kabat編號。

本發明提供包含選自由SEQ ID NO: 16-83及103-134組成之群的胺基酸序列的多特異性結合劑或多肽。

本發明包括多特異性結合劑，其包含：(i)結合至PD1之結合部分，其包含選自由SEQ ID NO: 16-47組成之群的胺基酸序列；及(ii)結合至CTLA4之結合部分，其包含選自由SEQ ID NO: 48-83組成之群的胺基酸序列。

在本發明之一實施例中，多特異性結合劑(例如多特異性ISVD，諸如奈米抗體)進一步連接至一或多個免疫球蛋白單一可變域、奈米抗體、抗體或其抗原結合片段。在本發明之一實施例中，多特異性結合劑包括一或多個其他結合部分(例如免疫球蛋白單一可變域、奈米抗體、抗體或其抗原結合片段)，其結合至CD27、LAG3、PD1、BTLA、TIM3、ICOS、B7-H3、B7-H4、CD137、GITR、PD-L1、PD-L2、ILT1、ILT2 CEACAM1、CEACAM5、TIM3、TIGIT、VISTA、ILT3、ILT4、

ILT5、ILT6、ILT7、ILT8、CD40、OX40、CD137、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKG2C、NKG2E、IL-10、IL-17或TSLP。

本發明包括多特異性結合劑與另一治療劑(諸如派立珠單抗(pembrolizumab))之組合。本發明亦包括注射裝置或容器，其包含多特異性結合劑，及視情況與另一治療劑(諸如派立珠單抗)之組合。本發明亦提供編碼如本文所述之多特異性結合劑的聚核苷酸，以及包含此類聚核苷酸之載體及包括此類聚核苷酸及載體之宿主細胞(例如CHO細胞或畢赤酵母(*Pichia*)細胞)。

本發明提供製備如本文所述之多特異性結合劑之方法，其包含將編碼免疫球蛋白之聚核苷酸引入至宿主細胞中且在培養基中在對自該聚核苷酸表現該免疫球蛋白有利的條件下培養宿主細胞(例如CHO細胞或畢赤酵母細胞)，及視情況自該宿主細胞及/或該培養基純化免疫球蛋白。藉由此類方法產生之多特異性結合劑為本發明之一部分。

本發明亦提供防止PD1結合至PD-L1及/或PD-L2及防止T細胞上之CTLA4結合至抗原呈遞細胞上之CD80及/或CD86之方法，其包含使PD1與如本文所描述之該多特異性結合劑視情況與另一治療劑之組合接觸。

本發明提供增強個體(例如哺乳動物，諸如人類)之免疫反應之方法，其包含向個體投與有效量之如本文所述之多特異性結合劑，視情況與另一治療劑組合。

本發明亦提供治療或預防個體之癌症或感染性疾病之方法，其包含向個體投與有效量之如本文所述之多特異性結合劑，視情況與另一治療劑

組合。舉例而言，在本發明之一實施例中，癌症為轉移性癌症、實體腫瘤、血液癌、白血病、淋巴瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、腎癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、威爾姆氏癌症(Wilm's Cancer)、卵巢癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉瘤、頭頸癌、鱗狀細胞癌、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、肝母細胞瘤、肝細胞癌、黑素瘤、腎臟之桿狀腫瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、軟骨肉瘤、腦癌、神經膠母細胞瘤、腦膜瘤、垂體腺瘤、前庭神經鞘瘤、原始神經外胚層瘤、神經管胚細胞瘤、星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、少突神經膠質瘤、室管膜瘤、脈絡叢乳頭狀瘤、真性紅血球增多症、血小板增多症、特發性骨髓纖維化、軟組織肉瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、類癌或肝癌、乳癌或胃癌。在本發明之一實施例中，感染性疾病為細菌感染、病毒感染或真菌感染。在本發明之一實施例中，其中向個體投與另一治療劑及/或治療程序與多特異性結合劑之組合。

本發明提供結合至PD1及CTLA4之PD1/CTLA4結合劑(例如免疫球蛋白單一可變域(ISVD)，例如奈米抗體)，其包含一或多種PD1結合劑，包含：包含胺基酸序列IHAMG (SEQ ID NO: 3)或GSIASIHAMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1；包含胺基酸序列VITXSGGITYYADSVKG (SEQ ID NO: 4；其中X為W或V)或VITXSGGITY (SEQ ID NO: 7；其中X為W或V)之CDR2；及包含胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)之CDR3；及一或多種CTLA4結合劑，包含：包含胺基酸序列FYGMG (SEQ ID NO: 10)或GGTFSFYGMG (SEQ ID NO: 13)之CDR1；包含胺基酸序列DIRTSAGRTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)或

DIRTSAGRTY (SEQ ID NO: 14)之CDR2；及包含胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)之CDR3；及視情況存在之半衰期延長劑；例如：其中PD1結合劑包含如下胺基酸序列：

DVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCAASGSIAS IHAMGWFRQA PGKEREFVAV ITWSGGITYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTVY LQMNSLRPED TALYYCAGDK HQSSWYDYWG QGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 135)；及CTLA4結合劑包含如下胺基酸序列：

XVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**

WFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDNSKNT VYLQMNSLRPEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 143)，其中X為D或E；及視情況存在之半衰期延長劑。在本發明之一實施例中，各結合劑之間存在肽連接子；例如包含胺基酸序列GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 86)。在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑例如以此順序包含如下部分：

- PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；
- 肽連接子；
- CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；
- 肽連接子；
- 人類血清白蛋白結合劑；及視情況，
- C端延長劑丙胺酸；

或

● PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

● PD1結合劑102C12 (L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

●CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●人類血清白蛋白結合劑；及視情況，

●C端延長劑丙胺酸；

或

● PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

●CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●人類血清白蛋白結合劑；及視情況，

●C端延長劑丙胺酸；

或

● PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

● PD1結合劑102C12 (L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

● CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

● CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●人類血清白蛋白結合劑；及視情況，

●C端延長劑丙胺酸。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含SEQ ID NO: 146、149、151或153中所述之胺基酸序列。在本發明之一實施例中，半衰期延長劑為人類血清白蛋白結合劑ALB11002。在本發明之一實施例中，人類血清白蛋白結合劑包含：包含胺基酸序列GFTFSSFGMS (SEQ ID NO: 177)之CDR1；包含胺基酸序列SISGSGSDTL (SEQ ID NO: 178)之CDR2；及包含胺基酸序列GGSLSR (SEQ ID NO: 179)之CDR3，例如包含胺基酸序列 EVQLVESGGG VVQPGNSLRL SCAASGFTFS SFGMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLY LQMNSLRPED TALYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA

(SEQ ID NO: 144)。本發明亦包括注射裝置或容器，其包含本發明之結合劑中之任一者視情況與另一治療劑之組合。編碼結合劑之聚核苷酸亦為本發明之一部分，例如包含SEQ ID NO: 145、148、150或152中闡述之核苷酸序列。包含聚核苷酸中之任一者之載體以及包含此類結合劑、聚核苷酸或載體之宿主細胞(例如CHO或畢赤酵母細胞，例如甲醇酵母(*P.pastoris*))為本發明之一部分。

本發明亦提供製備本發明之PD1/CTLA4結合劑之方法，其包含將編碼PD1/CTLA4結合劑之聚核苷酸引入至宿主細胞(例如CHO或畢赤酵母細胞，例如甲醇酵母)中且在培養基中在對自該聚核苷酸表現該結合劑有利之條件下培養宿主細胞，及視情況自該宿主細胞及/或該培養基純化結合劑。任何藉由此類方法產生之結合劑為本發明之一部分。

本發明提供防止PD1結合至PD-L1及/或PD-L2之方法，其包含使該PD1與本發明之PD1/CTLA4結合劑視情況與另一治療劑之組合接觸。此外，本發明提供防止CTLA4結合至B7-1或B7-2之方法，其包含使該CTLA4與本發明之PD1/CTLA4結合劑視情況與另一治療劑之組合接觸。本發明亦提供增強個體(例如人類)體內之免疫反應之方法，其包含向個體投與有效量之本發明之PD1/CTLA4結合劑，視情況與另一治療劑組合。本發明提供治療或預防個體體內之癌症(例如轉移性癌症、實體腫瘤、血液癌)或感染性疾病(例如細菌感染、病毒感染或真菌感染)之方法，其包含向個體投與有效量之本發明之PD1/CTLA4結合劑，視情況與另一治療劑組合。此等方法可與另一治療劑或治療程序組合投與。

【圖式簡單說明】

圖1.列舉一些將在本文中特定提及之胺基酸位置及其根據一些替代編

號系統(諸如Aho及IMGT)之編號的表。

圖2.奈米抗體102C12及參考A序列(參見WO 2008/071447，SEQ ID NO: 348)。

圖3(A-B). (A-1至A-4)本發明之PD1結合部分之序列。(B-1及B-2)PD1結合部分與SEQ ID NO: 1及2之胺基酸序列之比對。

圖4 (A-B). (A-1至A-4)本發明之CTLA4結合部分之序列。(B-1及B-2)CTLA4結合部分與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之比對。

圖5.可連接至本發明之結合劑的序列。

圖6(1-9).本發明之PD1/CTLA4結合劑之序列。

圖7.中國倉鼠卵巢細胞(CHO N-連接聚糖)及經工程改造之酵母細胞(經工程改造之酵母N-連接聚糖)中產生之單株抗體之主要N-連接聚糖：正方形：N-乙醯基葡糖胺(GlcNac)；圓形：甘露糖(Man)；菱形：半乳糖(Gal)；三角形：海藻糖(Fuc)。

圖8.奈米抗體F023700925、F023700918及F023700912及對照奈米抗體與表現人類CTLA4之CHO-K1細胞結合之bFACS。

圖9.奈米抗體F023700925、F023700912及對照奈米抗體與表現人類PD1之CHO-K1細胞結合之bFACS。

圖 10(A-B). 藉由F023700906、F023701051、F023701054及F023701061阻斷人類CTLA4 (在CHO-K1細胞上)與(A)人類CD80或(B)人類CD86結合(EC30)之bFACS。

圖11 (A-H).奈米抗體F023700912或F023700925或對照奈米抗體與(A)陰性對照L細胞、(B)陰性對照CHO-K1細胞、(C) huCD28+ L細胞、(D) huCD8α+ L細胞、(E) huLAG3+CHO-K1細胞、(F) huBTLA+CHO-

K1細胞、(G) huCTLA-4+CHO-K細胞或(H) huPD-1+CHO-K1細胞結合之bFACS。

圖12 (A-B).藉由奈米抗體F02370906、F02371051、F023701054或F023701061阻斷人類CTLA4 (在CHO-K1細胞上)與(A)人類CD80或(B)人類CD86結合(EC30)之bFACS。

圖13(A-J).平均panc08/.13腫瘤體積±SEM (A)，及第37天之個別腫瘤體積(B)，及用(C)同型對照抗體、(D)伊匹單抗(N297A)、(E)伊匹單抗、(F)派立珠單抗、(G)伊匹單抗+派立珠單抗、(H)CTLA4奈米抗體F023700912 (5 mpk)、(I)CTLA4奈米抗體F023700912 (15 mpk)或(J)派立珠單抗+CTLA4奈米抗體F023700912 (15 mpk)處理之小鼠中歷經實驗過程之個別人類化小鼠中之腫瘤體積。

圖14 (A-B).來自(A)96名無偏差健康人類個體及(B)87份人類癌症患者血清之預先存在之抗體與奈米抗體F023700912、F023700925或參考奈米抗體T013700112之結合。

圖15(A-D).本發明之序列。

圖16(A-B).本發明之結合劑構築體之描述。

圖17.藉由F023700912 CTLA4結合劑之人類CTLA4結合之氘標記差異熱圖。

【實施方式】

本發明提供包含突變之ISVD，該等突變阻斷ISVD內預先存在之抗體(預抗體)對新抗原決定基之反應性。新抗原決定基為蛋白質內當蛋白質經突變(例如截斷)或其摺疊改變時顯露之抗原決定基。預先存在之抗體為在接受ISVD之前患者體內存在之抗體。本發明之ISVD部分基於駱馬抗體，其C端恆定域已經移除；因此，將所得VHH之C端中之新抗原決定基

曝露於預抗體結合。已發現殘基11及89之突變(例如L11V及I89L或V89L)之組合引起預抗體結合之出人意料的缺乏。殘基112中之突變亦已顯示顯著減少預抗體結合。Buyse及Boutton (WO2015/173325)包括顯示L11V及V89L突變之組合與僅L11V突變或僅V89L突變相比在減少預抗體結合中提供顯著改良之資料。舉例而言，Buyse及Boutton第97頁之表H顯示僅具有V89L突變之ISVD (有或無C端延長部分)及具有V89L突變與L11V突變之組合的相同ISVD (同樣，有或無C端延長部分)之比較資料。此外，儘管在兩個單獨實驗中產生，與僅L11V突變(在相同ISVD中)之在表B中給出之資料相比，L11V/V89L組合之在表H中顯示之資料顯示藉由L11V/V89L組合獲得之預抗體結合減少大於僅L11V突變。因為駱馬抗體骨架結構已知為極高度保守，對於任何ISVD，位置11及89處之突變之效果極可能存在。實際上，在圖14中，在顯示為展示極低水準之預抗體結合的本發明結合劑F023700912、F023700925之情況下展現效果。

在本申請案中，免疫球蛋白重鏈可變域中之胺基酸殘基/位置將用根據Kabat之編號指示。為方便起見，圖1給出表，其列舉一些將在本文中特定提及之胺基酸位置及其根據一些替代編號系統(諸如Aho及IMGT。註釋：除非另外明確指示，否則對於本說明書及申請專利範圍，Kabat編號為決定性；其他編號系統僅為了參考而給出)的編號。

關於CDR，如此項技術中熟知，存在多種定義及描述VH或VHH片段之CDR的慣例，諸如Kabat定義(其係基於序列變異性且最常用)及Chotia定義(其係基於結構環區之位置)。參考例如網站www.bioinf.org.uk/abs/。出於本說明書及申請專利範圍的目的，即使亦可提及根據Kabat之CDR，CDR最佳基於Abm定義(其係基於Oxford Molecular之AbM抗體建模軟體)

來定義，因為此視為Kabat與Chotia定義之間的最佳折衷。同樣參考網站www.bioinf.org.uk/abs/。

如所論述，本發明之「PD1結合劑」為本文中描述之結合至PD1之分子中之任一者(例如ISVD，諸如奈米抗體)以及結合至PD1且包括本文中描述之PD1結合部分中之任一者之任何抗體或其抗原結合片段。PD1結合劑可對於PD1具有選擇性或其可另外包括結合至LAG3、CD27、CTLA4、HSA、BTLA、TIM3、ICOS、B7-H3、B7-H4、CD137、GITR、PD-L1、PD-L2、ILT1、ILT2 CEACAM1、CEACAM5、TIM3、TIGIT、VISTA、ILT3、ILT4、ILT5、ILT6、ILT7、ILT8、CD40、OX40、CD137、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKG2C、NKG2E、IL-10、IL-17、TSLP之結合劑，例如包含LAG3結合部分及CTLA4結合部分；LAG3結合部分及BTLA結合部分；1或2個PD1結合部分、1或2個LAG3結合部分及HSA結合部分；或LAG3結合部分及BTLA結合部分。若個別PD1結合劑為較大分子(例如多價分子，諸如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之一部分，則其可稱為PD1結合部分。

如所論述，本發明之「CTLA4結合劑」為本文中描述之結合至CTLA4之分子中之任一者(例如ISVD，諸如奈米抗體)以及結合至CTLA4且包括本文中描述之CTLA4結合部分中之任一者之任何抗體或其抗原結合片段。CTLA4結合劑可包括結合至PD1、LAG3、CD27、HSA、BTLA、TIM3、ICOS、B7-H3、B7-H4、CD137、GITR、PD-L1、PD-L2、ILT1、ILT2 CEACAM1、CEACAM5、TIM3、TIGIT、VISTA、

ILT3、ILT4、ILT5、ILT6、ILT7、ILT8、CD40、OX40、CD137、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKG2C、NKG2E、IL-10、IL-17、TSLP之結合劑，例如包含LAG3結合部分及PD1結合部分；LAG3結合部分及BTLA結合部分；1或2個PD1結合部分、1或2個LAG3結合部分及HSA結合部分；或LAG3結合部分及BTLA結合部分。若個別CTLA4結合劑為較大分子(例如多價分子，諸如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之一部分，則其可稱為CTLA4結合部分。

如所論述，本發明之「PD1/CTLA4結合劑」為本文中描述之結合至PD1及CTLA4之分子中之任一者(例如ISVD，諸如奈米抗體)以及結合至PD1及CTLA4且包括本文中描述之PD1及CTLA4結合部分中之任一者之任何抗體或其抗原結合片段。PD1/CTLA4結合劑可另外包括亦結合至LAG3、CD27、HSA、BTLA、TIM3、ICOS、B7-H3、B7-H4、CD137、GITR、PD-L1、PD-L2、ILT1、ILT2 CEACAM1、CEACAM5、TIM3、TIGIT、VISTA、ILT3、ILT4、ILT5、ILT6、ILT7、ILT8、CD40、OX40、CD137、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKG2C、NKG2E、IL-10、IL-17、TSLP之結合劑，例如包含LAG3結合部分、CTLA4結合部分及PD1結合部分。F023700910、F023700918、F023700920或F023700925為PD1/CTLA4結合劑之實例。

一般而言，基本抗體結構單元包含四聚體。各四聚體包括兩對相同

之多肽鏈，各對具有一個「輕」鏈(約25 kDa)及一個「重」鏈(約50-70 kDa)。各鏈之胺基端部分包括主要負責抗原識別之具有約100至110個或更多個胺基酸之可變區。重鏈之羧基端部分可界定主要負責效應功能之恆定區。通常，人類輕鏈分類為κ及λ輕鏈。此外，人類重鏈通常分類為μ、δ、γ、α或ε，且將抗體之同型分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區由具有約12個或更多個胺基酸之「J」區接合，其中重鏈亦包括具有多於約10個胺基酸之「D」區。通常參見**Fundamental Immunology** 第7章 (Paul, W.編, 第2版 Raven Press, N.Y. (1989)。抗原結合片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段，及單鏈Fv分子。

術語「免疫球蛋白單一可變域」(亦稱為「ISV」或「ISVD」)大體上用以指可在不與另一可變域相互作用的情況下(例如在無如習知4-鏈單株抗體之VH及VL域之間所需要的VH/VL相互作用的情況下)形成功能性抗原結合位點之免疫球蛋白可變域(其可為重鏈或輕鏈域，包括VH、VHH或VL域)。ISVD之實例將為熟習此項技術者所瞭解且例如包括奈米抗體(包括VHH、人類化VHH及/或駱駝化VH，諸如駱駝化人類VH)、IgNAR、域、為VH域或衍生自VH域之(單域)抗體(諸如dAbs™)及為VL域或衍生自VL域之(單域)抗體(諸如dAbs™)。基於及/或衍生自重鏈可變域(諸如VH或VHH域)之ISVD大體上較佳。最佳，ISVD將為奈米抗體。

術語「奈米抗體」大體上如WO 2008/020079或WO 2009/138519中所定義，且因此在一特定態樣中，大體上表示VHH、人類化VHH或駱駝化VH (諸如駱駝化人類VH)或大體上為序列優化之VHH (諸如針對化學穩定性及/或溶解性、與已知人類構架區之最大重疊及最大表現經優化)。應

注意術語奈米抗體(Nanobody/Nanobodies)為Ablynx N.V.之註冊商標且因此亦可稱為Nanobody®及/或Nanobodies®。

多特異性結合劑為包含第一及第二CTLA4及PD1 (或PD1及CTLA4)結合部分(例如ISVD或奈米抗體)及視情況，一或多個(例如1、2、3、4、5個)結合至除CTLA4及PD1結合部分之抗原決定基外的抗原決定基(例如CD27、LAG3及/或BTLA)之其他結合部分(例如ISVD或奈米抗體)的分子。

結合部分或結合域或結合單元為結合至抗原之分子，諸如ISVD或奈米抗體。結合部分或結合域或結合單元可為包括多於一個部分、域或單元及/或包含另一功能元件(諸如半衰期延長劑(HLE)、靶向單元及/或小分子(諸如聚乙二醇(PEG))之較大分子(諸如多價或多特異性結合劑)之一部分。

單價CTLA4或PD1結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)為包含單一抗原結合域之分子。二價CTLA4/PD1結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)包含兩個結合至CTLA4及PD1之抗原結合域(例如包括雙特異性抗體之習知抗體)。多價結合劑包含多於一個抗原結合域。三價結合劑包含三個抗原結合域。

單特異性CTLA4或PD1結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)結合單一抗原(CTLA4或PD1)；雙特異性CTLA4/PD1結合劑結合至兩種不同抗原(PD1及CTLA4)且多特異性結合劑結合至多於一種抗原。三特異性結合劑結合至三種不同抗原(例如PD1及CTLA4及例如，CD27、LAG3或BTLA)。

雙互補位結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)為單特異性，但結合至

同一抗原之兩個不同抗原決定基。多互補位結合劑結合同一抗原但結合至抗原中之多於一個抗原決定基。

此外，如本文中已指示，奈米抗體之胺基酸殘基根據用於VH之通用編號來編號，該通用編號由Kabat等人(「Sequence of proteins of immunological interest」, US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, 出版號91)給出，如適用於Riechmann及Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195之文章中之駱駝的VHH域；或在本文中提及。根據此編號，奈米抗體之FR1包含在位置1-30處之胺基酸殘基，奈米抗體之CDR1包含在位置31-35處之胺基酸殘基，奈米抗體之FR2包含在位置36-49處之胺基酸，奈米抗體之CDR2包含在位置50-65處之胺基酸殘基，奈米抗體之FR3包含在位置66-94處之胺基酸殘基，奈米抗體之CDR3包含在位置95-102處之胺基酸殘基，且奈米抗體之FR4包含在位置103-113處之胺基酸殘基。[就此而言，應注意如此項技術中對於VH域及VHH域所熟知，CDR中之每一者中之胺基酸殘基之總數可變化且可不對應於由Kabat編號指示之胺基酸殘基之總數(亦即，在實際序列中可不佔據一或多個根據Kabat編號之位置，或實際序列可含有比Kabat編號所允許之數目多的胺基酸殘基)。此意謂一般而言，根據Kabat之編號可或可不對應於實際序列中之胺基酸殘基之實際編號。然而一般而言，可認為根據Kabat編號且與CDR中之胺基酸殘基之數目無關，根據Kabat編號之位置1對應於FR1之起點且反之亦然，根據Kabat編號之位置36對應於FR2之起點且反之亦然，根據Kabat編號之位置66對應於FR3之起點且反之亦然，且根據Kabat編號之位置103對應於FR4之起點且反之亦然。]。

將VH域之胺基酸殘基編號之替代方法(該等方法亦可以類似方式應用

於來自駱駝之VHH域及奈米抗體)為Chothia等人(Nature 342, 877-883 (1989)描述之方法，所謂的「AbM定義」及所謂的「接觸定義」。然而，在本說明書、態樣及圖式中，除非另外指示，否則將遵循根據Kabat之如適用於Riechmann及Muyldermans之VHH域的編號。

如本文關於結合劑(諸如PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))所用之術語「半衰期」可大體上如WO 2008/020079之第57頁之段落o)中所描述及如其中所提及來定義，係指胺基酸序列、化合物或多肽之血清濃度活體內例如由於藉由天然機制，序列或PD1/CTLA4結合劑之降解及/或序列或PD1/CTLA4結合劑之清除或螯合作用而減少50%所花費的時間。本發明之PD1/CTLA4結合劑之活體內半衰期可以本身已知之任何方式，諸如藉由藥物動力學分析測定。適合之技術將為熟習此項技術者所瞭解，且可例如大體上如WO 2008/020079之第57頁之段落o)中所描述。如亦在WO 2008/020079之第57頁之段落o)中提及，半衰期可使用諸如t1/2-α、t1/2-β及曲線下面積(AUC)之參數表示。就此而言，應注意如本文所用之術語「半衰期」尤其係指t1/2-β或終半衰期(其中t1/2-α及/或AUC或兩者可不考慮)。參考例如以下實驗部分，以及標準手冊，諸如Kenneth, A等人: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists及Peters等人, Pharmacokinete analysis: A Practical Approach (1996)。亦參考「Pharmacokinetics」, M Gibaldi及D Perron, 由Marcel Dekker出版, 第2修訂版(1982)。類似地，術語「半衰期增加」或「增加之半衰期」亦如WO 2008/020079之第57頁之段落o)中所定義且尤其係指t1/2-β增加，伴隨或不伴隨t1/2-α及/或AUC或兩者增加。

片語「控制序列」係指在特定宿主生物體中表現可操作地連接之編碼序列所需之聚核苷酸。適合於原核生物之控制序列例如包括啟動子、視情況選用之操縱序列及核糖體結合位點。已知真核細胞使用啟動子、聚腺苷酸化信號及強化子。

當核酸或聚核苷酸置於與另一聚核苷酸之功能關係中時，其為「可操作地連接」。舉例而言，若前序列或分泌性前導序列之DNA表現為參與多肽分泌之前蛋白，則其與該多肽之DNA可操作地連接；若啟動子或強化子影響編碼序列之轉錄，則其與該序列可操作地連接；或若核糖體結合位點經定位以便有助於轉譯，則其與編碼序列可操作地連接。一般而言，但未必總是，「可操作地連接」意謂連接之DNA序列相鄰，且在分泌前導序列之情況下，相鄰且在閱讀相中。然而，強化子不必為相鄰的。連接係藉由在適宜限制性位點處接合來實現。若此類位點不存在，則根據慣例使用合成寡核苷酸接附子或連接子。

「經分離」PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))、多肽、聚核苷酸及載體至少部分不含來自產生其之細胞或細胞培養物的其他生物分子。此類生物分子包括核酸、蛋白質、脂質、碳水化合物或其他物質，諸如細胞碎片及生長培養基。「經分離」PD1/CTLA4結合劑可進一步至少部分不含表現系統組分，諸如來自宿主細胞或其生長培養基之生物分子。一般而言，術語「經分離」不意欲指此類生物分子完全不存在或水、緩衝液或鹽不存在，或包括抗體或片段之醫藥調配物之組分。

亦應注意除非本文中另外明確指示，否則圖式、任何序列表及實驗部分/實例僅為了進一步說明本發明而給出且不應解釋或理解為以任何方

式限制本發明及/或所附申請專利範圍之範疇。

當術語在本文中未特定定義時，其具有其在此項技術中之常用含義，其將為熟習此項技術者所瞭解。參考例如標準手冊，諸如Sambrook等人，「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」 (第2版), 第1-3卷, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)；F. Ausubel等人，編，「Current protocols in molecular biology」, Green Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)；Lewin, 「Genes II」, John Wiley & Sons, New York, N.Y., (1985)；Old等人，「Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering」，第2版，University of California Press, Berkeley, CA (1981)；Roitt等人，「Immunology」 (第6版), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001)；Roitt等人, Roitt's Essential Immunology, 第10版 Blackwell Publishing, UK (2001)；及Janeway等人, 「Immunobiology」 (第6版), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, New York (2005)，以及本文中引用之通用先前技術。

出於以下目的進行抗PD1結合劑102C12之變異體中之突變：

E1D：防止在構築體E1之第一胺基酸中形成焦麩胺酸

L11V：減少預抗體結合

A14P：人類化

W52aV：防止W52a氧化

N73P：防止N73去醯胺

N73Q：防止N73去醯胺

N73S：防止N73去醯胺

A74S：人類化

K83R：人類化

I89L：減少預抗體結合

W100aF：防止W100a氧化

出於以下目的進行抗CTLA4結合劑11F1之變異體中之突變：

E1D：防止在構築體E1之第一胺基酸中形成焦麩胺酸

L11V：減少預抗體結合

A14P：人類化

Q45R：突變以增加穩定性

A74S：人類化

K83R：人類化

I89L：減少預抗體結合

M96P、Q或R：防止M96氧化

Q108L：人類化

本發明之範疇包括圖15中闡述或包含圖16中闡述之部分之排列的多價PD1/CTLA4結合劑。本發明之範疇亦包括PD1/CTLA4結合劑，其包含圖15中闡述之PD1結合劑中之任一者(或任何包含此類PD1結合劑之CDR1、CDR2及CDR3的PD1結合劑)或包含圖16中闡述之PD1結合部分之排列的多價PD1結合劑中之任一者(或其任何PD1結合部分中之一或多者)及/或圖15中闡述之任何CTLA4結合劑(或任何包含此類LAG3結合劑之CDR1、CDR2及CDR3的CTLA4結合劑)或包含圖16中闡述之CTLA4結合部分之排列的多價CTLA4結合劑中之任一者(或其任何CTLA4結合部分中之一或多者)。在本發明之一實施例中，圖15中闡述之結合劑不包括C端

延長劑(例如A)、其中之FLAG及/或HIS標籤(例如HHHHHH (SEQ ID NO: 176之胺基酸148-153)；AAHHHHHH (SEQ ID NO: 176之胺基酸146-153) ； 或 AAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHHHHH (SEQ ID NO: 176之胺基酸120-153))。在本發明之一實施例中，任何此類結合劑或CDR可為圖15中所述者之變異體，例如包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10種點突變(例如保守性取代或缺失)。

在本發明之一實施例中，CTLA4為人類CTLA4。在本發明之一實施例中，人類CTLA4包含如下胺基酸序列：

MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS
RGIASFVCEY ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD
SICTGTSSGN QVNLTIQGLR AMDTGLYICK VELMYPPPYY LGIGNGTQIY
VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL LTAVSLSKML KKRSPLTTGV
YVKMPPTEPE CEKQFQPYFI PIN

(SEQ ID NO: 197)

在本發明之一實施例中，PD1為人類PD1。在本發明之一實施例中，人類PD1包含如下胺基酸序列：

MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA
TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL
PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE
VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI
GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT
IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL

(SEQ ID NO: 198)

PD1結合部分

本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD(例如奈米抗體))中存在之一或多個(諸如一個或兩個) PD1結合部分較佳如本文所描述。亦應注意當兩個或多於兩個PD1結合部分存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中時，其可相同或不同，且當其不同時，其較佳皆在如本文所描述之位置11、89、110及/或112處含有適合之突變組合，且較

佳亦具有如本文所描述之相同CDR。可存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分之一些較佳但非限制性實例之胺基酸序列列於圖3A中。圖3B給出此等PD1結合部分與SEQ ID NO: 1及2之胺基酸序列之比對。在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含SEQ ID NO: 103或119-125或198-229中所述之胺基酸序列。

如所提及，本文中描述之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合部分可結合(且詳言之，可特異性結合)至PD1。特定言之，其可結合至PD1且抑制PD1與PD-L1及/或PD-L2之間的結合。舉例而言，在本發明之一實施例中，本發明之PD1/CTLA4結合劑結合至PD1且自PD1路徑介導之對T細胞介導免疫反應之抑制釋放T細胞(例如藉由自PD1介導之對增殖及細胞因子產生之抑制釋放T細胞)。

作為本發明之一部分的PD1結合劑如下：

表A-1.抗PD1結合劑102C12.

SEQ ID NO	描述	序列
1	WO 2008/071447，SEQ ID NO: 348 (102C12) (可在本文中稱為「1PD102C12」)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS**GSIAS**IHAMGWFRQAPGKEREFVA**V** **ITWSGGITY**YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAG**DK** **HQSSWYDY**WGQGTQVTVSS
2	參考A	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS**GSIAS**IHAMGWFRQAPGKEREFVA**V** **ITWSGGITY**YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAG**DK** **HQSSWYDY**WGQGTLVTVSS

表A-2序列優化之102C12抗PD1結合劑

SO 1PD102C12單體 102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L) 標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 135	DVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCAAS**GSIAS** **IHAMG**WFRQA PGKEREFVA**V** **ITWSGGITY**Y ADSVKGRFTI SRDNSKNTVY LQMNSLRPED TALYYCAG**DK HQSSWYDY**WG QGTLVTVSS	
SEQ ID NO: 3	PD1結合劑CDR1 (Kabat)	IHAMG

SEQ ID NO: 4	PD1結合劑CDR2 (Kabat)	VITXSGGITYYADSVKG 其中X為W或V (例如VITwSGGITYYADSVKG或VITvSGGITYYADSVKG)
SEQ ID NO: 5	PD1結合劑CDR3 (Kabat/Abm)	DKHQSSXYDY 其中X為W或F (例如DKHQSSwYDY或DKHQSSfYDY)
SEQ ID NO: 6	PD1結合劑CDR1 (Abm)	**GSIASIHAMG**
SEQ ID NO: 7	PD1結合劑CDR2 (Abm)	**VITXSGGITY** 其中X為W或V (例如VITwSGGITY或VITvSGGITY)
SEQ ID NO: 8	PD1結合劑CDR3 (Kabat/Abm)	**DKHQSSXYDY** 其中X為W或F (例如DKHQSSwYDY或DKHQSSfYDY)
名稱：F023700275 描述：1PD102C12 (A14P、A74S、K83R) 標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 136	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT WSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAIYYCAG**DKHQSS WYDY**WGQGTLVTVSS	
SO 1PD102C12單體 名稱：F023700706 描述：1PD102C12 (L11V、A14P、A74S、K83R、I89L) 標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 137	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT WSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSS WYDY**WGQGTLVTVSS	
單價SO 1PD102C12 + ALB201 名稱：F023701127 描述：1PD102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)-35GS-ALB11002-A	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT WSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSS WYDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSSA	

標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 138	
二價SO 1PD102C12 + ALB201 名稱：F023700933 描述：1PD102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)-35GS-1PD102C12(L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)-35GS-ALB11002-A 標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 139	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT WSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSS WYDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VITWS GGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSSWY DY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGS DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQG TLVTVSSA
強化之SO 1PD102C12單體 名稱：F023701190 描述：1PD102C12(E1D、L11V、A14P、W52aV、A74S、K83R、I89L、W100aF) 標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 140	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT VSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSS FYDY**WGQGTLVTVSS
強化之SO 1PD102C12單體 名稱：F023701192 描述：1PD102C12(E1D、L11V、A14P、W52aV、N73Q、A74S、K83R、I89L、W100aF) 標靶：hPD-1	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT VSGGITY**YADSVKGRFTISRDQSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSS FYDY**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 141	
強化之SO 1PD102C12單體 名稱：F023701193 描述：1PD102C12(E1D、L11V、A14P、W52aV、N73P、A74S、K83R、I89L、W100aF) 標靶：hPD-1 SEQ ID NO: 142	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VIT VSGGITY**YADSVKGRFTISRDPSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSS FYDY**WGQGTLVTVSS

本發明包括如下實施例：其中PD1結合劑之CDR中之一個、兩個或三個在上文在表A-1或A-2 (例如其中結合劑包含SEQ ID NO: 1、2、135、136、137、138、139、140、141、142或16-47之胺基酸序列))或圖3中所述，其中相對於表A-1或A-2中闡述之CDR序列各CDR包含0、1、2、3、4或5種胺基酸取代，例如保守性取代，及/或包含100%、99%、98%、97%、96%或95%序列一致性，其中具有此類CDR之PD1結合劑保留結合至PD1之能力。在本發明之一實施例中，本發明之PD1結合劑之第一胺基酸為E。在本發明之一實施例中，本發明之PD1結合劑之第一胺基酸為D。

表A中闡述之PD1結合劑之某些殘基的Kabat殘基編號顯示在以下序列中：

E_1VQLVESGGG**$L_{11}V_{12}Q_{13}A_{14}$**GGSLRLSCAAS**$G_{26}S_{27}I_{28}A_{29}S_{30}$**IHAMG**$W_{36}F_{37}R_{38}Q_{39}A P_{41}$GKER**$E_{46}F_{47}V_{48}A_{49}$**VITWSGGITYYADSVKG**$R_{66}F_{67}T_{68}I_{69}S_{70}$**RDN$A_{74}$KNTVYLQ$M_{82}N_{82a}S_{82b}L_{82c}K_{83}P_{84}EDT_{87}A_{88}I_{89}Y_{90}Y_{91}$CAG**DKHQSSWYDY**$W_{103}G_{104}Q_{105}G_{106}T_{107}L_{108}V_{109}T_{110}V_{111}S_{112}S_{113}$ (SEQ ID NO: 2)

102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)之某些殘基之Kabat殘基編號顯示在以下序列中：

D_1VQLVESGGG **V_{11}**VQ**P_{14}**GGSLRL SCAASGSIAS IHAMGWFRQA PGKEREFVAV ITWSGGITYY ADSVKGRFTI SRDN**S_{74}**KNTVY LQMNSL**R_{83}**PED TA**L_{89}**YYCAG**DK HQSSWYDY**WG QGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 135)

WO 2008/071447描述可結合至PD1之奈米抗體及其用途。WO 2008/071447之SEQ ID NO: 348揭示PD1特異性奈米抗體，稱作102C12，其序列在本文中以SEQ ID NO: 1或2給出。此序列及其CDR亦在下表A中給出(亦參見圖2)。SEQ ID NO: 1或2為基於SEQ ID NO: 1但具有人類化Q108L突變之參考序列。

突變可在本文中提及且由如上所示之其Kabat編號指定。

WO 2008/071447亦描述可結合至CTLA4之奈米抗體及其用途。WO 2008/071447之SEQ ID NO: 1306揭示CTLA4特異性奈米抗體，稱作11F01，其序列在本文中以SEQ ID NO: 9給出(亦參見圖2)。此序列及其CDR亦在下表B中給出。

本發明包括PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))，該等結合劑包含一或多個PD1結合部分，其為SEQ ID NO: 1或2之變異體(102C12，WO 2008/071447：SEQ ID NO: 348；參考A)，該等變異體包含SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列但相對於SEQ ID NO: 1或2之序列包含以下突變中之一或多者：

- 1D或1E；
- 11V；
- 14P；
- 52aV；
- 73Q、73P或73S；
- 74S；

- 83R；

- 89T；

- 89L；或

- 100aF；

舉例而言，其中PD1結合部分包含以下突變組中之一或多者：

- 1D或1E與11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 1D與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L及100aF之組合；

- 1E與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L及100aF之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R及100aF及視情況，1D之組合；

- 89L與11V之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與11V、14P、74S、83R及視情況，1D之組合；

- 110K或110Q與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L及100aF及1D或1E之組合；

- 112K或112Q與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L及100aF及1D或1E之組合；

- 1D或1E與11V、14P、74S、83R及89L及112K或112Q之組合；

- 1D或1E與11V、14P、74S、83R及89L及110K或110Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；或

- 11V與112K或112Q之組合。

特定言之，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合部分包含SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列，其中：

-位置1處之胺基酸殘基係選自E及D；

-位置11處之胺基酸殘基係選自L及V；

-位置14處之胺基酸殘基係選自A及P；

-位置52a處之胺基酸殘基係選自W及V；

-位置73處之胺基酸殘基係選自P、S、N及Q；

-位置74處之胺基酸殘基係選自A及S；

-位置83處之胺基酸殘基係選自K及R；

-位置89處之胺基酸殘基係選自T、V、I及L；

-位置100a處之胺基酸殘基係選自W及F；

-位置110處之胺基酸殘基係選自T、K及Q；及

-位置112處之胺基酸殘基係選自S、K及Q；

使得例如以下中之一或多者為真：

(i)位置1為D；

(ii)位置1為E；

(iii)位置11為V；

(iv)位置14為P；

(v)位置52a為V；

(vi)位置73為Q、P或S；

(vii)位置74為S；

(viii)位置83為R；

(ix)位置89為T；

(x)位置89為L；

(xi)位置100a為F；

舉例而言，其中，PD1結合部分包含以下突變組中之一或多者：

a.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R；且位置89為L；

b.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V；位置73為Q、P或S；位置74為S，位置83為R；位置89為L；且位置100a為F；

c.位置89為L且位置11為V；

d.位置89為L且位置110為K或Q；

e.位置89為L且位置112為K或Q；

f.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V；位置73為Q、P或S；位置74為S，位置83為R；位置89為L；位置100a為F且位置110為K或Q；

g.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V；位置73為Q、P或S；位置74為S，位置83為R；位置89為L；位置100a為F且位置112為K或Q；

h.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R；位置89為L且位置110為K或Q；

i.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為

R；位置89為L；且位置112為K或Q；

j.位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；

k.位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；

l.位置11為V且位置110為K或Q；或

m.位置11為V且位置112為K或Q；

此係相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列。

在特定實施例中，本發明之PD1結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)包含作為SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2之變異體的胺基酸序列，其中位置89為T或L；或其中1為D或E，11為V，14為P，52a為V；73為S、Q或P；74為S，83為R及89為L及/或100a為F；或其中1為D或E，11為V，14為P，74為S，83為R及89為L；或其中位置11為V且位置89為L (視情況與110K或110Q突變及/或112K或112Q突變適合的組合，且詳言之與110K或110Q突變組合)尤其較佳。本發明包括位置11為V且位置89為L，視情況具有110K或110Q突變之胺基酸序列。

存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳包含以下CDR (根據Kabat慣例)：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列IHAMG (SEQ ID NO: 3)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列VITXSGGITYYADSVKG (SEQ ID NO: 4；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)。

替代地，當根據Abm慣例給出CDR時，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳包含以下

CDR：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GSIASIHAMG (SEQ ID NO: 6)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列VITWSGGITY (SEQ ID NO: 7)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 8，其與SEQ ID NO: 5相同；其中X為W或F)。

以上較佳CDR與102C12 (SEQ ID NO: 1)、參考A (SEQ ID NO: 2)或包含SEQ ID NO: 16-47或135-142之胺基酸序列的結合劑中存在之CDR相同。具有此類結合劑之CDR1、CDR2及CDR3的結合劑為本發明之一部分。

在本發明之一實施例中存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)亦具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之參考胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；及/或

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之參考胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，

且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在，可存在於構架及/或CDR中，但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)。

關於存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)之各種態樣及較佳態樣，就相對於SEQ ID NO: 1或2之序列一致性程度及/或可存在於本發明之此類結合劑中之「胺基酸差異」(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比)之數目及種類而論，應注意，當據稱

(i) PD1結合部分與SEQ ID NO: 1或2之序列之序列一致性程度為至少85%，較佳至少90%，更佳至少95% (其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)時；及/或當據稱

(ii) PD1結合部分與SEQ ID NO: 1或2之序列之「胺基酸差異」不超過7種，較佳不超過5種，諸如僅3、2或1種(同樣，不考慮任何可能存在之C端延長部分及不考慮涉及之特定態樣所需要之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)時，

則此亦包括除涉及之特定態樣所需要之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變及任何可能存在之C端延長部分外，與SEQ ID NO: 1或2之序列不具有胺基酸差異的序列。

因此，在本發明之一個特定態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)可與SEQ ID NO: 1或2

具有100%序列一致性(包括CDR，但不考慮在本文所揭示之位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變或突變組合及/或任何可能存在之C端延長部分)及/或可不具有與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸差異(亦即除在本文所揭示之位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變或突變組合及任何可能存在之C端延長部分外)。

當存在任何胺基酸差異(亦即除了任何C端延長部分及涉及之本發明特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變以外)時，此等胺基酸差異可存在於CDR及/或構架區中，但其較佳僅存在於構架區中(如由Abm慣例所定義，即不在如根據Abm慣例所定義之CDR中)，即，使得存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有與存在於SEQ ID NO: 1或2中之CDR相同的CDR (根據Abm慣例定義)。

此外，當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)與SEQ ID NO: 1或2之序列具有一或多種胺基酸差異(除了涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變以外)時，則可能存在之此類突變/胺基酸差異(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比)之一些特定但非限制性實例為例如P41A、P41L、P41S或P41T (且詳言之P41A)及/或T87A。突變之其他實例為一或多種適合之「人類化」取代(其適合組合)；參考例如WO 2009/138519 (或在WO 2009/138519中引用之先前技術中)及WO 2008/020079 (或在WO 2008/020079中引用之先前技術中)，以及WO 2008/020079之表A-3至A-8 (其為顯示可能人類化取代的清單)。

此外，當PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端部分及/或形成N端部分時，則其較佳在位置1處含有D (亦即與參考A或102C12相比之E1D突變)。此類N端PD1結合部分之較佳但非限制性實例以SEQ ID NO: 31給出(但亦可使用其他具有E1D突變之PD1結合部分)。類似地，當SEQ ID NO: 31之PD1結合部分不存在於N端但存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之其他某處時，其較佳含有D1E突變。因此，在另一態樣中，本發明係關於本發明之在其N端具有PD1結合部分(其如本文中所進一步描述)之PD1/CTLA4結合劑(其如本文中所進一步描述)，其中該PD1結合部分在位置1處具有D，且較佳為SEQ ID NO: 31、135、140、141或142。

根據本文中描述之態樣，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳為使得其含有L11V突變、A14P突變、A74S突變、K83R突變及/或I89L突變及視情況，E1D突變之適合的組合，且較佳地此等突變中之任何兩者之適合的組合，諸如所有此等突變。當PD1結合部分存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳地，亦存在相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的E1D突變。藉助於較佳但非限制性實例，SEQ ID NO: 30、31、46、47、135、136、137、138、139、140、141或142為與SEQ ID NO: 1或2具有其他胺基酸差異，即，A14P、A74S及K83R之PD1結合部分之實例(此外，如先前段落中所指示，SEQ ID NO: 31及47及135為亦具有E1D突變之彼等部分之實例)。

因此，在第一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

-CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列IHAMG (SEQ ID NO: 3)；及

-CDR2（根據Kabat），其為胺基酸序列VITXSGGITYYADSVKG (SEQ ID NO: 4；其中X為W或V)；及

-CDR3（根據Kabat），其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

-C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5(且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地

選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

其中：

- PD1結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E或D；
- PD1結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；
- PD1結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；
- PD1結合部分之位置52a處之胺基酸殘基係選自W或V；
- PD1結合部分之位置73處之胺基酸殘基係選自N、P、S或Q；
- PD1結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；
- PD1結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；
- PD1結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、V、I或L；
- PD1結合部分之位置100a處之胺基酸殘基係選自W或F；
- PD1結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q；及
- PD1結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q；

使得例如PD1結合部分具有以下中之一或多者：

(i)位置1為E或D；

(ii)位置11為V；

(iii)位置14為P；

(iv)位置52a為V；

(v)位置73為Q、P或S；

(vi)位置74為S；

(vii)位置83為R；

(viii)位置89為L或T；或

(ix)位置100a為F；

舉例而言，其中PD1結合部分包含以下突變組中之一或多者：

a.位置89為L且位置11為V；

b.位置89為L且位置110為K或Q；

c.位置89為L且位置112為K或Q；

d.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V；位置73為S、Q或P；位置74為S，位置83為R，位置89為L且位置100a為F；

e.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R且位置89為L；

f.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R且位置89為L；

g.位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；

h.位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；

i.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L且位置112為K或Q；

j.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L且位置112為K或Q；

k.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L，且位置110為K或Q；

l.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73為

S、Q或P，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置100a為F且位置110為K或Q；

m.位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73為S、Q或P，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置100a為F且位置112為K或Q；

n.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L且位置112為K或Q；

o.位置11為V且位置110為K或Q；或

p.位置11為V且位置112為K或Q。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列IHAMG (SEQ ID NO: 3)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列VITXSGGITYYADSVKG (SEQ ID NO: 4；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分，以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字

長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112位置處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中，但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

使得該PD1結合部分在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下胺基酸殘基中之一或多者(亦即與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列相比之突變)：

- 89T或89L；

- 1D或1E；

- 14P；

- 52aV；

- 73Q、73S或73P；

- 74S；

- 83R；

- 89L；或

- 100aF；

舉例而言，其中，PD1結合部分包含以下突變組中之一或多者：

- 89L與1D、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與1D、11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R及/或100aF之組合；

- 89L與1E、11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R及/或100aF之組合；

- 89L與11V之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

- 112K或112Q與1D、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 110K或110Q與1D、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 112K或112Q與1E、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 110K或110Q與1E、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 112K或112Q與1D、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、

83R、89L、100aF之組合；

- 110K或110Q與1D、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、83R、89L、100aF之組合；

- 112K或112Q與1E、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、83R、89L、100aF之組合；

- 110K或110Q與1E、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、83R、89L、100aF之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；或

- 11V與112K或112Q之組合。

如所提及，當PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中時(在C端，PD1結合部分(且因此，所得本發明PD1/CTLA4結合劑)較佳具有如本文所描述及/或如WO 2012/175741或PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述之C端延長部分X(n)。

如所提及，在本發明中，如下PD1結合部分較佳：其中位置1為E或D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，且位置89為L；或其中位置89為T或其中位置1為E或D，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73為S、Q或P，位置74為S，位置83為R，位置89為L及/或位置100a為F；或其中位置11為V且位置89為L (視情況與110K或110Q突變及/或112K或112Q突變適合的組合，且詳言之與110K或110Q突變組合)。甚至更佳為位置11為V且位置89為L，視情況具有110K或110Q突變之PD1結合部分。

因此，在一個較佳態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列IHAMG (SEQ ID NO: 3)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列VITXSGGITYYADSVKG (SEQ ID NO: 4；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或

5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

其中：

- PD1結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E及D；

- PD1結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L及V；

- PD1結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A及P；

- PD1結合部分之位置52a處之胺基酸係選自W及V；

- PD1結合部分之位置73處之胺基酸係選自N、P、S及Q；

- PD1結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A及S；

- PD1結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K及R；

- PD1結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、L、I及V；

- 位置100a處之胺基酸較佳選自W及F；

- PD1結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K及Q (且較佳為T)；及

- PD1結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K及Q (且較佳S)。

在另一較佳態樣中，存在於本發明之結合至PD1及CTLA4之PD1/CTLA4結合劑中的PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列IHAMG (SEQ ID NO: 3)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列VITXSGGITYYADSVKG

(SEQ ID NO: 4；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺

酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，其中以下中之一或多者為真：

- PD1部分之位置1處之胺基酸殘基為E或D；
- PD1部分之位置11處之胺基酸殘基為V；
- PD1部分之位置14處之胺基酸殘基為P；
- PD1部分之位置52a處之胺基酸殘基為V；
- PD1部分之位置73處之胺基酸殘基為S、Q或P；
- PD1部分之位置74處之胺基酸殘基為S；
- PD1部分之位置83處之胺基酸殘基為R
- PD1部分之位置89處之胺基酸殘基為L；
- PD1部分之位置100a處之胺基酸殘基為F；
- PD1部分之位置110處之胺基酸殘基較佳選自T、K或Q；或
- PD1部分之位置112處之胺基酸殘基較佳選自S、K或Q。

在一個特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 11V與89L之組合；
- 11V與89L、1E、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R及100aF之組合；
- 11V與89L、1D、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R及100aF之組合；

- 11V與89L、1D、14P、74S及83R之組合；

- 11V與89L、1E、14P、74S及83R之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；

- 11V與112K或112Q之組合；

- 11V與89L、1D、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 11V與89L、1D、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 11V與89L、1E、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 11V與89L、1E、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 11V與89L、1E、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF及110K或110Q之組合；

- 11V與89L、1E、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF及112K或112Q之組合；

- 11V與89L、1D、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF及110K或110Q之組合；

- 11V與89L、1D、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF及112K或112Q之組合；

- 11V與89L及110K或110Q之組合；或

- 11V與89L及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat

之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 89L與11V之組合；

- 89L與89L、1D、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與89L、1E、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF及/或1D或1E之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與89L、1D、11V、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 89L與89L、1E、11V、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L、100aF、110K或110Q及/或1D或1E之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L、100aF、112K或112Q及/或1D或1E之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；或

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 110K或110Q與1E之組合；

- 110K或110Q與1D之組合；

- 110K或110Q與11V之組合；

- 110K或110Q與14P之組合；

- 110K或110Q與52aV之組合；

- 110K或110Q與73S或73Q或73P之組合；

- 110K或110Q與74S之組合；

- 110K或110Q與83R之組合；

- 110K或110Q與89L之組合；

- 110K或110Q與100aF之組合；或

- 110K或110Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、116-47或135-142中闡述之彼等CDR的CDR (根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 112K或112Q與1D之組合；

- 112K或112Q與1E之組合；

- 112K或112Q與11V之組合；

- 112K或112Q與14P之組合；

- 112K或112Q與52aV之組合；

- 112K或112Q與73S或73Q或73P之組合；

- 112K或112Q與74S之組合；

- 112K或112Q與83R之組合；

- 112K或112Q與89L之組合；

- 112K或112Q與100aF之組合；或

- 112K或112Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置89處包含T且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置11處包含V及在位置89處包含L且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

如所提及，根據本文中描述之態樣的存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳為使得其含有L11V突變、A14P突變、A74S突變、K83R突變及/或I89L突變及視情況E1D突變之適合的組合，且較佳此等突變中之任何兩者之適合的組合，諸如所有此等突變(且同樣，當PD1結合部分存在於本發明之多肽之N端時，較佳亦E1D突變) (相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列)。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GSIASIHAMG (SEQ ID NO: 6)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列VITXSGGITY (SEQ ID NO: 7；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延

長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

其中：

- PD1結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E或D；
- PD1結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；
- PD1結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；
- PD1結合部分之位置52a處之胺基酸殘基係選自W及V；
- PD1結合部分之位置73處之胺基酸殘基係選自P、S、N及Q；
- PD1結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；
- PD1結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；
- PD1結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、V、I或L；
- PD1結合部分之位置100a處之胺基酸殘基係選自W及F；
- PD1結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q；及
- PD1結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q；

使得例如PD1結合部分包含以下突變或突變組中之一或多者：

(i)位置89為T或L；

(ii)位置89為L且位置11為V；

(iii)位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R且位置89為L；

(iv)位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R且位置89為L；

(v)位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73為S、Q或P，位置74為S，位置83為R，位置89為L且位置100a為F；

(vi)位置89為L且位置110為K或Q；

(vii)位置89為L且位置112為K或Q；

(viii)位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；

(ix)位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；

(x)位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L；且位置110為K或Q；

(xi)位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L；且位置110為K或Q；

(xii)位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L；且位置112為K或Q；

(xiii)位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R，位置89為L；且位置112為K或Q；

(xiv)位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73為S、P或Q，位置74為S，位置83為R，位置89為L；位置100a為F且位置110為K或Q；

(xv)位置1為D或E，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73

為S、P或Q，位置74為S，位置83為R，位置89為L；位置100a為F且位置112為K或Q；

(xvi)位置11為V且位置110為K或Q；或

(xvii)位置11為V且位置112為K或Q。

在另一態樣中，存在於本發明之結合部分中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GSIASIHAMG (SEQ ID NO: 6)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列VITXSGGITY (SEQ ID NO: 7；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與

SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

使得該PD1結合部分在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列相比之突變)：

- 89T或89L；

- 89L與11V之組合；

- 89L與1D、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與1D、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、83R及100aF之組合；

- 89L與1E、11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R及100aF之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、83R、100aF及110K或110Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、52aV、73S或73P或73Q、74S、83R、100aF及112K或112Q之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；或

- 11V與112K或112Q之組合。

如所提及，當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)以單價形式使用及/或存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(如本文所定義)之C端時，PD1結合部分(且因此所得本發明PD1/CTLA4結合劑)較佳具有C端延長部分X(n)，該C端延長部分可如本文中關於本發明之PD1/CTLA4結合劑所描述及/或如WO 2012/175741或PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述。

如所提及，在本發明中，如下PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳：其中位置1為E或D，位置11為V，位置14為P，位置74為S，位置83為R且位置89為L，或其中位置89為T或其中位置1為E或D，位置11為V，位置14為P，位置52a為V，位置73為S、P或Q，位置74為S，位置

83為R，位置89為L及/或位置100a為F或其中位置11為V且位置89為L (視情況與110K或110Q突變及/或112K或112Q突變適合的組合，且詳言之與110K或110Q突變組合)。亦較佳為位置11為V且位置89為L，視情況具有110K或110Q突變(相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列)之PD1結合部分。

因此，在一個較佳態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GSIASIHAMG (SEQ ID NO: 6)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列VITXSGGITY (SEQ ID NO: 7；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDRs、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異(若存在)可存在於構架及/或CDRs中，但較佳僅存在於構架中且不存在於CDRs中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時，較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

其中

- PD1結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E或D；
- PD1結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；
- PD1結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；
- PD1結合部分之位置52a處之胺基酸殘基係選自W及V；
- PD1結合部分之位置73處之胺基酸殘基係選自P、N、S及Q；
- PD1結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；
- PD1結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；
- PD1結合部分之位置89處之胺基酸殘基為T、V、I或L；
- PD1結合部分之位置100a處之胺基酸殘基係選自W及F；

- PD1結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q (且較佳為T)；及

- PD1結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q (且較佳為S)。

在另一較佳態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GSIASIHAMG (SEQ ID NO: 6)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列VITXSGGITY (SEQ ID NO: 7；其中X為W或V)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列DKHQSSXYDY (SEQ ID NO: 5；其中X為W或F)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與

SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處之突變中的任一者及不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 1或2相比之E1D突變)，

其中以下中之一或多者為真：

- PD1結合部分之位置1處之胺基酸殘基為D或E；
- PD1結合部分之位置11處之胺基酸殘基為V；
- PD1結合部分之位置14處之胺基酸殘基為P；
- PD1結合部分之位置52a處之胺基酸殘基為V；
- PD1結合部分之位置73處之胺基酸殘基為S、P或Q；
- PD1結合部分之位置74處之胺基酸殘基為S；
- PD1結合部分之位置83處之胺基酸殘基為R；
- PD1結合部分之位置89處之胺基酸殘基為L；
- PD1結合部分之位置100a處之胺基酸殘基為F；
- PD1結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K及Q；或

- PD1結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K及Q。

在一個特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 11V與89L之組合；

- 11V與1D、14P、74S、83R及89L之組合；

- 11V與1E、14P、74S、83R及89L之組合；

- 11V與14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L、100aF及1E或1D之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；

- 11V與112K或112Q之組合；

- 11V與14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L、100aF、110K或110Q及1E或1D之組合；

- 11V與14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L、100aF、112K或112Q及1E或1D之組合；

- 11V與89L及110K或110Q之組合；

- 11V與89L及112K或112Q之組合；

- 110K或110Q與1D、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 110K或110Q與1E、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 112K或112Q與1D、11V、14P、74S、83R及89L之組合；或

- 112K或112Q與1E、11V、14P、74S、83R及89L之組合

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142 (例如根據Abm)中

闡述之彼等CDR的CDR且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 89L與11V之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與1D、11V、14P、74S及83R之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF及1E或1D之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、74S、83R及110K或110Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、74S、83R及112K或112Q之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF、110K或110Q及1E或1D之組合；

- 89L與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、100aF、112K或112Q及1E或1D之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；或

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142 (例如根據Abm)中

闡述之彼等CDR的CDR且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO:2之序列相比之突變)：

- 110K或110Q與11V之組合；

- 110K或110Q與1E、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 110K或110Q與1D、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 110K或110Q與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、89L及100aF及1E或1D之組合。

- 110K或110Q與89L之組合；或

- 110K或110Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142 (例如根據Abm)中闡述之彼等CDR的CDR且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 1或2之序列相比之突變)：

- 112K或112Q與11V之組合；

- 112K或112Q與1E、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 112K或112Q與1D、11V、14P、74S、83R及89L之組合；

- 112K或112Q與11V、14P、52aV、73S或73Q或73P、74S、83R、

89L及100aF及1E或1D之組合；

- 112K或112Q與89L之組合；或

- 112K或112Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142 (例如根據Abm)中闡述之彼等CDR的CDR且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合劑在位置89處包含T或L且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142 (例如根據Abm)中闡述之彼等CDR的CDR且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置11處包含V且在位置89處包含L且具有諸如SEQ ID NO: 1、2、16-47或135-142 (例如根據Abm)中闡述之彼等CDR的CDR且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

如所提及，根據本文中描述之態樣之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳為使得其含有視情況存在之E1D突變、L11V突變、A14P突變、A74S突變、K83R突變及/或I89L突變之適合的組合；及較佳此等突變中之任何兩者之適合的組合，諸如此等突變中之所有五種或六種(當PD1結合部分存在於本發明之多肽之N端時，較佳亦E1D突變) (相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列)。

可存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1結合部分之一些較佳

但非限制性實例以SEQ ID NO: 16至47或135至142給出，且本發明之適合地包含此等序列中之一或多者的PD1/CTLA4結合劑形成本發明之其他態樣。

可存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之一些較佳PD1結合部分為SEQ ID NO: 30、31、16-47或135-142之序列。在此等中，SEQ ID NO: 31尤其適合於存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端，且SEQ ID NO: 46尤其適合於存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端。

當PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端及/或形成C端時，其較佳具有式$(X)_n$之C端延長部分，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；且各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自天然存在之胺基酸殘基(但根據一個較佳態樣，其不包含任何半胱胺酸殘基)，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群。

根據此類C端延長部分$X_{(n)}$之一些較佳但非限制性實例，X及n可如本文中關於本發明之PD1/CTLA4結合劑 (例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))進一步描述。

在本發明之一實施例中，當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置110或112處含有突變(相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列) (視情況與如本文所描述之位置1、11、14、74、83及/或89處之突變組合)時，構架4之5個C端胺基酸殘基(自位置109開始)可如下經取代：

(i)若不存在C端延長部分：VTVKS (SEQ ID NO: 88)、VTVQS (SEQ ID NO: 89)、VKVSS (SEQ ID NO: 90)或VQVSS (SEQ ID NO: 91)；或

(ii)若存在C端延長部分：$VTVKSX_{(n)}$ (SEQ ID NO: 92)、VTVQSX(n) (SEQ ID NO: 93)、VKVSSX(n) (SEQ ID NO: 94)或$VQVSSX_{(n)}$ (SEQ ID NO: 95)，諸如VTVKSA (SEQ ID NO: 96)、VTVQSA (SEQ ID NO: 97)、VKVSSA (SEQ ID NO: 98)或VQVSSA (SEQ ID NO: 99)。

在本發明之一實施例中，當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之PD1結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)不在位置110或112處含有突變(但僅在如本文所描述之位置1 (視情況)、11、14、74、83及/或89處含有突變) (相對於SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列)時，構架4之5個C端胺基酸殘基(自位置109開始)將通常如下經取代：

(i)當不存在C端延長部分時：VTVSS (SEQ ID NO: 100) (如在SEQ ID NO:2之序列中)；或

(ii)當存在C端延長部分時：$VTVSSX_{(n)}$ (SEQ ID NO: 101)，諸如VTVSSA (SEQ ID NO: 102)。在此等C端序列中，X及n如本文關於C端延長部分所定義。

CTLA4結合部分

存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之一或多個(諸如一個或兩個)CTLA4結合部分較佳如本文所描述。亦應注意當兩個或多於兩個CTLA4結合部分存在於

本發明之PD1/CTLA4結合劑中時，其可相同或不同，且在本發明之一實施例中，相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列其均含有如本文所描述之位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變之適合的組合且較佳亦具有如本文所描述之相同CDR，例如與SEQ ID NO: 104中相同之CDR。可存在於本發明之多肽中之CTLA4結合劑之一些較佳但非限制性實例之胺基酸序列為SEQ ID NO: 104，且列於圖4A中。圖4B給出此等CTLA4結合部分與SEQ ID NO: 9之序列之比對。

本發明之CTLA4結合劑如下：

表B.抗CTLA4奈米抗體11F1.

SEQ ID NO	**描述**	**序列**
9	參考A WO 2008/071447 SEQ ID NO: 1306 (11F01或 4CTLA011F01)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**WFRQAPGKEQEFVA**DI** **RTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA**EMSG** **ISGWDY**WGQGTQVTVSS
143	11F01 (E1D、 L11V、A14P、 Q45R、A74S、 K83R、V89L、 M96P、Q108L)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG** WFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSS
10	CDR1 (Kabat)	FYGMG
11	CDR2 (Kabat)	DIRTSAGRTYYADSVKG
12	CDR3 (Kabat/Abm)	EXSGISGWDY；其中X為M或P (例如EMSGISGWDY或EPSGISGWDY)
13	CDR1 (Abm)	**GGTFSFYGMG**
14	CDR2 (Abm)	**DIRTSAGRTY**
15	CDR3 (Kabat/Abm)	**EXSGISGWDY**；其中X為M或P (例如EMSGISGWDY或EPSGISGWDY)
196	11F01(L11V、 A14P、Q45R、 N73X、A74S、 K83R、V89L、 M96P、Q108L)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**WFRQAPGKEREFVA**DI** **RTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDXSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAA**EPSG** **ISGWDY**WGQGTLVTVSS； 其中X為S、V、G、R、Q、M、H、T、D、E、W、F、K、A、Y或P
註釋：SEQ ID NO:12與SEQ ID NO:15一致		

本發明包括如下實施例，其中CTLA4結合劑之CDR (例如11F01或

11F01 (E1D、L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L))中之一個、兩個或三個上文在表B中闡述，其中相對於表B中闡述之CDR序列各CDR包含0、1、2、3、4或5種胺基酸取代，例如保守性取代，及/或包含100%、99%、98%、97%、96%或95%序列一致性，其中具有此類CDR之CTLA4結合劑保留結合至CTLA4之能力。在本發明之一實施例中，本發明之CTLA4結合劑之第一胺基酸為E。在本發明之一實施例中，本發明之PD1結合劑之第一胺基酸為D。

殘基1或SEQ ID NO: 104可為D或E。若殘基1為D，則CTLA4結合劑可稱為1D且若殘基1為E，則CTLA4結合劑可稱為1E。

基於奈米抗體11F01之在本文所述之CTLA4結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)之某些殘基之Kabat殘基編號顯示在以下序列中：

E_1VQLVESGGG**$L_{11}$$V_{12}$$Q_{13}$$A_{14}$**GGSLRLSCAAS**$G_{26}$$G_{27}$$T_{28}$$F_{29}$$S_{30}$**FYGMG**$W_{36}$$F_{37}$$R_{38}$$Q_{39}$**AP
GKE$Q_{45}$$E_{46}$$F_{47}$$V_{48}$$A_{49}$**DIRTSAGRTY**YADSVKG$R_{66}$$F_{67}$$T_{68}$$I_{69}$$S_{70}$**RDN$_{73}$$A_{74}$**KNTVYLQMN$_{82a}$$S_{82b}$$L_{82c}$$K_{83}$$P_{84}$**EDT$_{87}$$A_{88}$$V_{89}$$Y_{90}$$Y_{91}$**CAA**EM$_{96}$SGISGWDY**$W_{103}$$G_{104}$$Q_{105}$$G_{106}$**TQ$_{108}$$V_{109}$$T_{110}$
$V_{111}$$S_{112}$$S_{113}$**

(SEQ ID NO: 9；CDR加底線)

CTLA4結合劑11F01 (E1D、L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)之在本文所述之某些殘基之Kabat殘基編號顯示在以下序列中：

D_1VQLVESGGG**V_{11}**VQ**P_{14}**GGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**
WFRQAPGKE**R_{45}**EFVA**DIRTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDN**$_{73}$$S_{74}$**KNTVYLQMNSL**$R_{83}$**
PEDTA**L_{89}**YYCAA**EP$_{96}$**SGISGWDYWGQGT**L_{108}**VTVSS

(SEQ ID NO: 143；CDR加底線)

突變可在本文中提及且由如上所示之其Kabat編號指定。

在本發明之一實施例中，CTLA4結合劑11F01在位置73處包含突變，例如N73X，其中X為S、V、G、R、Q、M、H、T、D、E、W、F、

K、A、Y或P。

如所提及，本文中描述之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)可結合(且詳言之，可特異性結合)至CTLA4。特定言之，其可結合至CTLA4且藉此防止例如抗原呈遞細胞上之CD80及/或CD86結合至例如T細胞上之CTLA4。在本發明之一實施例中，CTLA4信號傳導之所得阻斷延長T細胞活化，恢復T細胞增殖，且因此擴增T細胞介導之免疫性，其理論上增強患者建立抗腫瘤免疫反應之能力。

一般而言，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)為SEQ ID NO: 9 (11F01，WO 2008/071447：SEQ ID NO: 1306)之變異體，其包含以下突變或突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 89T或89L；
- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P及108L之組合；
- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P及108L之組合；
- 89L與11V之組合；
- 89L與110K或110Q之組合；
- 89L與112K或112Q之組合；
- 89L與11V及110K或110Q之組合；
- 89L與11V及112K或112Q之組合；
- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；
- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及

110K或110Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；或

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；或

- 11V與112K或112Q之組合。

在本發明之一實施例中，在存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)中：

- 位置1處之胺基酸殘基係選自E或D；

- 位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；

- 位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；

- 位置45處之胺基酸殘基係選自Q或R；

- 位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；

- 位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；

- 位置89處之胺基酸殘基係選自T、V或L；

- 位置96處之胺基酸殘基係選自M或P；

- 位置108處之胺基酸殘基係選自Q或L；

- 位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q；及

- 位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q；

使得例如CTLA4結合部分包含以下突變或突變組中之一或多者：

(i)位置89為T或L；

(ii)位置89為L且位置11為V；

(iii)位置89為L，位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置96為P且位置108為L；

(iv)位置89為L，位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置96為P且位置108為L；

(v)位置89為L且位置110為K或Q；

(vi)位置89為L且位置112為K或Q；

(vii)位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；

(viii)位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；

(ix)位置89為L，位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置96為P，位置108為L且位置110為K或Q

(x)位置89為L，位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置96為P，位置108為L且位置110為K或Q

(xi)位置89為L，位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置96為P，位置108為L且位置112為K或Q；

(xii)位置89為L，位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置96為P，位置108為L且位置112為K或Q；

(xiii)位置11為V且位置110為K或Q；或

(xiv)位置11為V且位置112為K或Q。

存在如下CTLA4結合部分為較佳的：其中位置89為T或其中位置1為E或D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L或其中位置11為V且位置89為L (視情況與110K或110Q突變及/或112K或112Q突變適合的組合，且詳言之與

110K或110Q突變組合)。亦較佳為位置11為V且位置89為L，視情況具有110K或110Q突變之CTLA4結合部分。

存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳包含以下CDR (根據Kabat慣例)：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列FYGMG (SEQ ID NO: 10)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)。

替代地，當根據Abm慣例給出CDR時，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳包含以下CDR：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GGTFSFYGMG (SEQ ID NO: 13)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTY (SEQ ID NO: 14)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 15，其與SEQ ID NO: 4相同；其中X為M或P)。

以上較佳CDR與11F01 (SEQ ID NO: 9)中存在之CDR相同。

存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳亦具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳

至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變)，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；及/或

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分)(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)。

關於何時藉由BLAST演算法進行比較之各種態樣及較佳態樣，其中演算法之參數經選擇以跨越由本發明提供之本發明之各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)，就相對於SEQ ID NO: 9之序列一致性程度及/或可存在於本發明之此類結合劑中之「胺基酸差異」(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比)之數目及種類而論，應注意，當據稱

(i)CTLA4結合部分與SEQ ID NO: 9之序列的序列一致性程度為至少85%，較佳至少90%，更佳至少95% (其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位

置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變)時；及/或當據稱

(ii) CTLA4結合部分與SEQ ID NO: 9之序列的「胺基酸差異」不超過7種，較佳不超過5種，諸如僅3、2或1種(同樣不考慮任何可能存在之C端延長部分且不考慮涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變)時，

則此亦包括除涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變及任何可能存在之C端延長部分外，與SEQ ID NO: 9之序列不具有胺基酸差異的序列。

因此，在本發明之一個特定態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)可與SEQ ID NO: 9具有100%序列一致性(包括CDR，但不考慮本文所揭示之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變或突變之組合及/或任何可能存在之C端延長部分)及/或可不與SEQ ID NO: 9具有胺基酸差異(亦即除本文所揭示之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變或突變之組合及任何可能存在之C端延長部分外)。

當存在任何胺基酸差異(亦即除任何C端延長部分及涉及之本發明之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變以外)時，此等胺基酸差異可存在於CDR及/或構架區中，但其較佳僅存在於構架區中(如Abm慣例所定義，即不在如根據Abm慣例所定義之CDR中)，即使得存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分具有與存在於SEQ ID NO: 48-83或143中之CDR相同的CDR (根據Abm慣例定義)。

此外，當根據本發明之任何態樣之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有一或多種與SEQ ID NO: 9之序列的胺基酸差異(除涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變以外)時，則可能存在之此類突變/胺基酸差異(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比)之一些特定但非限制性實例為例如P41A、P41L、P41S或P41T (且詳言之P41A)及/或T87A (相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列)。突變之其他實例為一或多種適合之「人類化」取代(諸如Q108L) (其適合組合)；參考例如WO 2009/138519 (或在WO 2009/138519中引用之先前技術中)及WO 2008/020079 (或在WO 2008/020079中引用之先前技術中)，以及WO 2008/020079之表A-3至A-8 (其為顯示可能人類化取代的清單)。較佳地，存在於本發明之多肽中的CTLA4結合劑至少含有Q108L人類化取代。此外，位置96 (Kabat編號)處之甲硫胺酸殘基可經另一天然存在之胺基酸殘基(諸如Pro) (除Cys、Asp或Asn外)置換。

此外，當CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端部分及/或形成N端部分時，則其較佳在位置1處含有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)。此類N端CTLA4結合部分之較佳但非限制性實例以SEQ ID NO: 64及65及143給出(但亦可使用其他具有E1D突變之CTLA4結合部分)。類似地，當SEQ ID NO: 64或65或143之CTLA結合部分不存在於N端但存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之其他某處時，其較佳含有D1E突變(1E)。因此，在另一態樣中，本發明係關於本發明之在其N端具有CTLA4結合部分(其如本文中所進一步描述)之PD1/CTLA4結合劑(其如本文中所進一步描述)，其中該CTLA4結合

部分在位置1處具有D (1D)，且較佳為SEQ ID NO :64或65或143。

根據本文中描述之態樣之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之CTLA4結合部分較佳為使得其含有視情況存在之E1D突變、L11V突變、A14P突變、Q45R突變、A74S突變、K83R突變、V89L突變、M96P突變及Q108L突變之適合的組合。在本發明之一實施例中，此類CTLA4結合部分包含Q108L與其他E1D (視情況)、L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L突變中之任一者之適合的組合。較佳地CTLA4結合部分包含此類突變中之任一者之組合，例如此等其他突變中之任何兩者，更佳具有此等突變中之任何三者(諸如具有組合A14P、A74S及K83R)，諸如具有此等突變中之所有四種或九種或10種(且同樣，當CTLA4結合部分為單價或存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時，較佳亦E1D突變) (相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列)。此外，在本發明之一實施例中，CTLA4結合部分之在位置96 (Kabat編號)處之甲硫胺酸殘基可經另一天然存在之胺基酸殘基(諸如Pro) (除例如Cys、Asp或Asn外)置換。藉助於較佳但非限制性實例，SEQ ID NO: 62至65及80至83及143為與SEQ ID NO: 9具有其他胺基酸差異之CTLA4結合部分之實例，例如E1D (視情況)、L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P及Q108L (此外，如先前段落中所指示，SEQ ID NO: 64、65及82及83亦具有E1D突變)。

因此，在第一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列FYGMG (SEQ ID NO: 10)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置11、89、110或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺

酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

其中：

- CTLA4結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E或D；
- CTLA4結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；
- CTLA4結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；
- CTLA4結合部分之位置45處之胺基酸殘基係選自Q或R；
- CTLA4結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；
- CTLA4結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；
- CTLA4結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、V或L；
- CTLA4結合部分之位置96處之胺基酸殘基係選自M或P；
- CTLA4結合部分之位置108處之胺基酸殘基係選自Q或L；
- CTLA4結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q；及
- CTLA4結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q；

使得例如CTLA4結合部分包含以下突變中之一或多者：

(i)位置1為E或D；

(ii)位置11為V；

(iii)位置14為P；

(iv)位置45為R；

(v)位置74為S；

(vi)位置83為R；

(vii)位置89為L或T；

(viii)位置96為P；

(ix)位置108為L；

例如，其中，CTLA4結合部分包含以下突變組中之一或多者：

a.位置89為L且位置11為V；

b.位置89為L且位置110為K或Q；

c.位置89為L且位置112為K或Q；

d.位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；

e.位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；

f.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P且位置108為L位置；

g.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P且位置108為L；

h.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L位置且110為K或Q；

i.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L位置且110為K或Q；

j.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L且位置112為K或Q；

k.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L且位置112為K或Q；

l.位置11為V且位置110為K或Q；或

m.位置11為V且位置112為K或Q。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至

PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之CTLA4結合部分具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列FYGMG (SEQ ID NO: 10)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置11、89、110或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

使得該CTLA4結合部分在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下胺基酸殘基中之一或多者(亦即與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列相比之突變)：

- 1D或1E；
- 11V；
- 14P；
- 45R；
- 74S；
- 83R；
- 89L或8T；
- 96P；
- 108L；

例如，其中CTLA4結合部分包含以下突變組中之一或多者：

- 1E與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；
- 1D與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；
- 89L與11V之組合；
- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

- 1E與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 1D與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 1E與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108 L及112K或112Q之組合；

- 1D與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；或

- 11V與112K或112Q之組合。

如所提及，當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)以單價形式使用及/或存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(如本文所定義)之C端時，CTLA4結合部分(且因此，所得本發明PD1/CTLA4結合劑)較佳具有如所描述及/或如WO 2012/175741或PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述之C端延長部分X(n)。

如所提及，在本發明中，如下CTLA4結合部分較佳：其中位置89為T或其中位置1為E或D，位置11為V；位置14為P；位置45為R；位置74為S；位置83為R；位置89為L；位置96為P；且位置108為L或其中位置11為V且位置89為L (視情況與110K或110Q突變及/或112K或112Q突變適合的

組合，且詳言之與110K或110Q突變組合)。亦較佳為位置11為V且位置89為L，視情況具有110K或110Q突變之CTLA4部分。

因此，在一個較佳態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列FYGMG (SEQ ID NO: 10)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、

110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分)(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

其中：

- CTLA4結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E或D
- CTLA4結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；
- CTLA4結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；
- CTLA4結合部分之位置45處之胺基酸殘基係選自Q或R；
- CTLA4結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；
- CTLA4結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；
- CTLA4結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、V或L；
- CTLA4結合部分之位置96處之胺基酸殘基係選自M或P；
- CTLA4結合部分之位置108處之胺基酸殘基係選自Q或L；
- CTLA4結合部分之位置110處之胺基酸殘基較佳選自T、K或Q (且較佳為T)；及
- CTLA4結合部分之位置112處之胺基酸殘基較佳選自S、K或Q (且

較佳為S)。

在另一較佳態樣中，存在於PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Kabat)，其為胺基酸序列FYGMG (SEQ ID NO: 10)；及

- CDR2 (根據Kabat)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)；及

- CDR3 (根據Kabat)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置11、89、110或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分) (其中該等胺基酸差異若存在可存在

於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，其中以下中之一或多者為真：

- CTLA4結合部分之位置1處之胺基酸殘基為E或D；
- CTLA4結合部分之位置11處之胺基酸殘基為V；
- CTLA4結合部分之位置14處之胺基酸殘基為P；
- CTLA4結合部分之位置45處之胺基酸殘基為R；
- CTLA4結合部分之位置74處之胺基酸殘基為S；
- CTLA4結合部分之位置83處之胺基酸殘基為R；
- CTLA4結合部分之位置89處之胺基酸殘基為L；
- CTLA4結合部分之位置96處之胺基酸殘基為P；
- CTLA4結合部分之位置108處之胺基酸殘基為L；
- CTLA4結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q；或
- CTLA4結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q。

在一個特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 11V與89L之組合；

- 11V與1D、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 11V與1E、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；

- 11V與112K或112Q之組合；

- 11V與1D、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 11V與1E、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 11V與1D、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與1E、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與89L及110K或110Q之組合；或

- 11V與89L及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 89L與11V之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P及108L之組合；

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P及108L之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；或

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 110K或110Q與11V之組合；

- 110K或110Q與1D、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 110K或110Q與1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 110K或110Q與89L之組合；或

- 110K或110Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 112K或112Q與11V之組合；

- 112K或112Q與1D、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 112K或112Q與1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 112K或112Q與89L之組合；或

- 112K或112Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置89處包含T或L (例如1D或1E、

11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L)且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR (根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置11處包含V且在位置89處包含L (例如1D或1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L)且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Kabat)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

如所提及，根據本文中描述之態樣之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)較佳為使得其含有視情況存在之E1D突變、L11V突變、A14P突變、Q45R突變、A74S突變、K83R突變、V89L突變、M96P突變及/或Q108L突變之適合的組合，且較佳Q108L與其他A14P、Q45R、A74S及K83R突變中之任一者之適合的組合，且較佳與此等其他突變中之任兩者的組合，更佳與此等突變中之任何三者(諸如具有組合A14P、A74S及K83R)，諸如與此等突變中之所有四者(且同樣，當CTLA4結合劑為單價或存在於本發明之化合物或多肽之N端時，較佳亦E1D突變) (相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列)。此外，位置96 (Kabat編號)處之甲硫胺酸殘基可經另一天然存在之胺基酸殘基(諸如Pro) (除Cys、Asp或Asn外)置換。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GGTFSFYGMG (SEQ ID NO:

13)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTY (SEQ ID NO: 14)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分)(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或

5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

其中：

- CTLA4結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E或D；
- CTLA4結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L或V；
- CTLA4結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A或P；
- CTLA4結合部分之位置45處之胺基酸殘基係選自Q或R；
- CTLA4結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A或S；
- CTLA4結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K或R；
- CTLA4結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、V或L；
- CTLA4結合部分之位置96處之胺基酸殘基係選自M或P；
- CTLA4結合部分之位置108處之胺基酸殘基係選自Q或L；
- CTLA4結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K或Q；及
- CTLA4結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K或Q；

使得例如以下中之一或多者為真：

(i)位置1為E或D；

(ii)位置11為V；

(iii)位置14為P；

(iv)位置45為R；

(v)位置74為S；

(vi)位置83為R；

(vii)位置89為L或T；

(viii)位置96為P；

(ix)位置108為L；

例如，其中CTLA4結合劑包含以下突變組中之一或多者：

a.位置89為L且位置11為V；

b.位置89為L且位置110為K或Q；

c.位置89為L且位置112為K或Q；

d.位置89為L且位置11為V且位置110為K或Q；

e.位置89為L且位置11為V且位置112為K或Q；

f.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P且位置108為L位置；

g.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P且位置108為L；

h.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L位置且110為K或Q；

i.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L位置且110為K或Q；

j.位置1為D，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L且位置112為K或Q；

k.位置1為E，位置11為V，位置14為P，位置45為R，位置74為S，位置83為R，位置89為L，位置96為P，位置108為L且位置112為K或Q；

l.位置11為V且位置110為K或Q；或

m.位置11為V且位置112為K或Q。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GGTFSFYGMG (SEQ ID NO: 13)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTY (SEQ ID NO: 14)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分)

(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之多肽之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

使得該CTLA4結合部分在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下胺基酸殘基中之一或多者(亦即與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列相比之突變)：

- 1E或1D；
- 11V；
- 14P；
- 45R；
- 74S；
- 83R；
- 89L或89T；
- 96P；或
- 108L；

例如，其中CTLA4結合部分包含以下突變組中之一或多者：

- 89L與11V之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

- 1E與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 1D與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 1E與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 1D與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 1E與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108 L及112K或112Q之組合；

- 1D與11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；或

- 11V與112K或112Q之組合。

如所提及，當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)以單價形式使用及/或存在於本發明之多肽(如本文所定義)之C端時，CTLA4結合劑(且因此，所得本發明多肽)較佳具有C端延長部分X(n)，該C端延長部分可如本文關於存在於本發明之多肽中之CTLA4結合劑所描述及/或如WO 2012/175741或PCT/EP2015/060643(WO2015/173325)中所描述。

如所提及，在本發明中，如下CTLA4部分較佳：其中位置89為T或

其中位置11為V且位置89為L (視情況與110K或110Q突變及/或112K或112Q突變適合的組合，且詳言之與110K或110Q突變組合)。亦較佳為如下CTLA4結合劑，其中位置11為V且位置89為L，視情況具有110K或110Q突變；或其中位置1為D或E，位置11為V；位置14為P；位置45為R；位置74為S；位置83為R；位置89為L；位置96為P且位置108為L。

因此，在一個較佳態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GGTFSFYGMG (SEQ ID NO: 13)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTY (SEQ ID NO: 14)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分)(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

其中

- CTLA4結合部分之位置1處之胺基酸殘基係選自E及D；
- CTLA4結合部分之位置11處之胺基酸殘基係選自L及V；
- CTLA4結合部分之位置14處之胺基酸殘基係選自A及P；
- CTLA4結合部分之位置45處之胺基酸殘基係選自Q及R；
- CTLA4結合部分之位置74處之胺基酸殘基係選自A及S；
- CTLA4結合部分之位置83處之胺基酸殘基係選自K及R；
- CTLA4結合部分之位置89處之胺基酸殘基係選自T、V及L；
- CTLA4結合部分之位置96處之胺基酸殘基係選自M及P；
- CTLA4結合部分之位置108處之胺基酸殘基係選自Q及L；

- CTLA4結合部分之位置110處之胺基酸殘基係選自T、K及Q (且較佳為T)；及

- CTLA4結合部分之位置112處之胺基酸殘基係選自S、K及Q (且較佳為S)。

在另一較佳態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)具有：

- CDR1 (根據Abm)，其為胺基酸序列GGTFSFYGMG (SEQ ID NO: 13)；及

- CDR2 (根據Abm)，其為胺基酸序列DIRTSAGRTY (SEQ ID NO: 14)；及

- CDR3 (根據Abm)，其為胺基酸序列EXSGISGWDY (SEQ ID NO: 12；其中X為M或P)；

且具有：

-當藉由BLAST演算法進行比較時，至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮CDR、任何可能存在之C端延長部分以及涉及之特定態樣所需之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變，其中演算法之參數經選擇以跨越各別參考序列之整個長度給出各別序列之間的最大匹配(例如預期臨限值：10；字長：3；查詢範圍內之最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；空位罰分：存在11，延長1；條件性組成分數矩陣調節)；

及/或具有：

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與

SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的「胺基酸差異」(如本文所定義，且不考慮以上列出之可能存在之在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之突變中的任一者且不考慮任何可能存在之C端延長部分)(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

且當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端時較佳具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；及各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群；

且當存在於本發明之多肽之N端時較佳在位置1處具有D (亦即與SEQ ID NO: 9相比之E1D突變)，

其中以下中之一或多者為真：

- CTLA4結合部分之位置1處之胺基酸殘基為E或D；
- CTLA4結合部分之位置11處之胺基酸殘基為V；
- CTLA4結合部分之位置14處之胺基酸殘基為P；
- CTLA4結合部分之位置45處之胺基酸殘基為R；
- CTLA4結合部分之位置74處之胺基酸殘基為S；
- CTLA4結合部分之位置83處之胺基酸殘基為R；
- CTLA4結合部分之位置89處之胺基酸殘基為L；
- CTLA4結合部分之位置96處之胺基酸殘基為P；
- CTLA4結合部分之位置108處之胺基酸殘基為L；
- CTLA4結合部分之位置110處之胺基酸殘基較佳選自T、K及Q；或

- CTLA4結合部分之位置112處之胺基酸殘基較佳選自S、K及Q。

在一個特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 11V與89L之組合；

- 11V與1D、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 11V與1E、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 11V與110K或110Q之組合；

- 11V與112K或112Q之組合；

- 11V與1D、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 11V與1E、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 11V與1D、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與1E、14P、45R、74S、83R、89L、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 11V與89L及110K或110Q之組合；或

- 11V與89L及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Abm)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 89L與11V之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P及108L之組合；

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P及108L之組合；

- 89L與110K或110Q之組合；

- 89L與112K或112Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及110K或110Q之組合；

- 89L與1D、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 89L與1E、11V、14P、45R、74S、83R、96P、108L及112K或112Q之組合；

- 89L與11V及110K或110Q之組合；或

- 89L與11V及112K或112Q之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Abm)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑

中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 110K或110Q與11V之組合；

- 110K或110Q與1D、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 110K或110Q與1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 110K或110Q與89L之組合；或

- 110K或110Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Abm)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一特定但非限制性態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在所提及之位置(根據Kabat之編號)處包含以下突變組(亦即與SEQ ID NO: 9之序列相比之突變)：

- 112K或112Q與11V之組合；

- 112K或112Q與1D、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 112K或112Q與1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L之組合；

- 112K或112Q與89L之組合；或

- 112K或112Q與11V及89L之組合；

且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR(例如根據Abm)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置89處包含T或L (例如1D或1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L)且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Abm)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

在另一態樣中，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置11處包含V且在位置89處包含L(例如1D或1E、11V、14P、45R、74S、83R、89L、96P及108L)且具有諸如SEQ ID NO: 9或48-83或143中闡述之彼等CDR的CDR (例如根據Abm)且具有與如本文所描述之SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的整體序列一致性程度。

如所提及，根據本文中描述之態樣之存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分較佳為使得其含有視情況存在之E1D突變、L11V突變、A14P突變、Q45R突變、A74S突變、K83R突變、V89L突變、M96P突變及Q108L突變之適合的組合，且較佳Q108L與其他A14P、Q45R、A74S及K83R突變中之任一者之適合的組合，且較佳與此等其他突變中之任兩者之組合，更佳與此等突變中之任何三者(諸如具有組合A14P、A74S及K83R)，諸如與此等突變中之所有四者(且同樣，當CTLA4結合部分為單價或存在於本發明之化合物或多肽之N端時，較佳亦

E1D突變) (相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列)。此外，位置96 (Kabat編號)處之甲硫胺酸殘基可經另一天然存在之胺基酸殘基(諸如Pro) (除Cys、Asp或Asn外)置換。

可存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)之一些較佳但非限制性實例以SEQ ID NO: 50至83及143給出，且本發明之適合地包含此等序列中之一或多者的PD1/CTLA4結合劑形成本發明之其他態樣。

可存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)之實例為SEQ ID NO: 62至65及80至83及143之序列。在此等中，SEQ ID NO: 64及65尤其適合於存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之N端，且SEQ ID NO: 80及81尤其適合於存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端。

當CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)存在於存在其之PD1/CTLA4結合劑之C端及/或形成C端時(或當其另外在此類PD1/CTLA4結合劑中具有「曝露」C端時，其大體上意謂ISVD之C端不與恆定域(諸如CH1域)結合或連接；同樣參考WO 2012/175741及PCT/EP2015/06043)，較佳亦具有式$(X)_n$之C端延長部分，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；且各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自天然存在之胺基酸殘基(但根據一個較佳態樣，其不包含任何半胱胺酸殘基)，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群。

根據此類C端延長部分$X_{(n)}$之一些較佳但非限制性實例，X及n可如本文中關於本發明之PD1/CTLA4結合劑 (例如包含結合至PD1及CTLA4之

ISVD (例如奈米抗體))進一步描述。

當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置110或112處含有突變(視情況與如本文所描述之在位置11及/或89處之突變組合) (相對於SEQ ID NO: 9之胺基酸序列)時，構架4之5個C端胺基酸殘基(自位置109開始)可如下經取代：

(i)若不存在C端延長部分：VTVKS (SEQ ID NO: 88)、VTVQS (SEQ ID NO: 89)、VKVSS (SEQ ID NO: 90)或VQVSS (SEQ ID NO: 91)；或

(ii)若存在C端延長部分：$VTVKSX_{(n)}$ (SEQ ID NO: 92)、VTVQSX(n) (SEQ ID NO: 93)、VKVSSX(n) (SEQ ID NO: 94)或$VQVSSX_{(n)}$ (SEQ ID NO: 95)，諸如VTVKSA (SEQ ID NO: 96)、VTVQSA (SEQ ID NO: 97)、VKVSSA (SEQ ID NO: 98)或VQVSSA (SEQ ID NO: 99)。

當存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)在位置110或112處不含有突變(但僅在如本文所描述之位置1、11、14、45、74、83、89、96及/或108處含有突變時)，構架4之C端胺基酸殘基(自位置109開始)將通常為任一者：

(i)當不存在C端延長部分時：VTVSS (SEQ ID NO: 100) (如在SEQ ID NO:2之序列中)；或

(ii)當存在C端延長部分時：$VTVSSX_{(n)}$ (SEQ ID NO: 101)，諸如VTVSSA (SEQ ID NO: 102)。在此等C端序列中，X及n如本文關於C端延長部分所定義。

PD1/CTLA4結合劑

如本文中所進一步描述，本發明提供之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))包含至少一個(諸如一個或兩個)如本文所描述之PD1結合部分及至少一個(諸如一個或兩個)如本文所描述之CTLA4結合部分及視情況，半衰期延長劑，諸如結合至血清蛋白質(諸如血清白蛋白，例如人類血清白蛋白(HSA))之ISVD (例如ALB11002)。本發明提供如本文所述之PD1/CTLA4結合劑F023700910、F023700918、F023700920及F023700925。

本發明旨在提供改良之PD1/CTLA4結合劑，特定言之，改良之PD1/CTLA4雙特異性ISVD且更特定言之，改良之抗PD1/CTLA4雙特異性奈米抗體。本發明之PD1/CTLA4結合劑包括彼等結合劑：該等結合劑包括如下PD1及CTLA4結合部分：其包括作為包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的多肽之變異體，在位置11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處突變之多肽(例如SEQ ID NO: 143)；及如下PD1結合部分：其包括作為包含SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的多肽之變異體，在位置1、11、14、52a、73、74、83、89、100a、110及/或112處突變之多肽(例如SEQ ID NO: 135、136、137、138、139、140、141或142)。在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含SEQ ID NO: 103-134、146、149、151或153中闡述之胺基酸序列。

特定言之，存在於本發明之多肽中之PD1結合劑以及存在於本發明之多肽中之CTLA4結合劑兩者均將包含在位置1、11、14、45、74、83、89、96、108、110及/或112處之如本文中所進一步描述(使用Kabat編號)之突變之組合。

在本發明之一實施例中，本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合

至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))亦包含如本文中所進一步描述之C端延長部分X(n)。如WO 2012/175741中(以及例如WO 2013/024059及PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325中))所描述，C端丙胺酸延長部分可防止所謂的「預先存在之抗體」(假設為IgG)與位於PD1/CTLA4結合劑(例如ISVD，例如奈米抗體)之C端區之推定抗原決定基結合。假設此抗原決定基尤其包括C端序列VTVSS (SEQ ID NO: 100)之表面曝露胺基酸殘基以及位置14處之胺基酸殘基(及在胺基酸序列中緊接著/接近其之胺基酸殘基，諸如位置11、13及15)且亦可包含位置83處之胺基酸殘基(及在胺基酸序列中緊接著/接近其之胺基酸殘基，諸如位置82、82a、82b及84)及/或位置108處之胺基酸殘基(及在胺基酸序列中緊接著/接近其之胺基酸殘基，諸如位置107)。

然而，儘管此類C端丙胺酸(或一般而言C端延長部分)之存在可極大地減少(且在一些情況下，基本上完全防止)可在來自一系列個體(健康個體及患者)之血清中發現之「預先存在的抗體」之結合，已發現即使當ISVD含有此類C端丙胺酸(或更一般而言，此類C端延長部分)時，來自一些個體之血清(諸如來自患有一些免疫疾病(諸如SLE)之患者的血清)可含有可結合至ISVD之C端區(當此類區曝露時)的預先存在的抗體。同樣參考受讓人於2015年5月13日申請且名稱為「*Improved immunoglobulin variable domains*」之同在申請中之未預先公開之PCT申請案PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)。

因此，本發明之一個特定目標為提供具有與所謂「預先存在的抗體」，且詳言之PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中描述之種類之抗體(例如，甚至在C端延長部分存在下可結合至ISV之經曝露C端區的彼

等預先存在的抗體)的低(或減少之)結合的PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))。

根據本發明，此目標藉由以下實現：

(i)在本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中，存在C端延長部分X(n)；以及

(ii)在本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)中之一或多者且較佳所有中，在PD1/CTLA4結合劑之位置11、89、110及/或112處存在某些胺基酸殘基/突變(相對於上文所述之SEQ ID NO: 1、2及9)，該等殘基/突變如本文中所進一步描述。較佳地，該等突變至少存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑之C端PD1或CTLA4結合部分中，且更佳所有存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之結合部分中，即PD1結合部分中及CTLA4結合部分中以及血清白蛋白結合部分(若存在)中。

表C列舉可存在於本發明之多肽中所存在之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之位置11、89、110及112處之胺基酸殘基之一些可能的較佳但非限制性組合。

表C：SEQ ID NO: 1、2及/或9之PD1及CTLA4結合部分中之胺基酸位置11、89、110及112處的突變之可能的組合.

	位置					位置			
組合	11	89	110	112	組合	11	89	110	112
	L	T	T	S		V	T	T	S
	L	T	T	K		V	T	T	K
	L	T	T	Q		V	T	T	Q
	L	T	K	S		V	T	K	S
	L	T	Q	S		V	T	Q	S
	L	V(*)	T	K		V	V(*)	T	K
	L	V(*)	T	Q		V	V(*)	T	Q
	L	V(*)	K	S		V	V(*)	K	S
	L	V(*)	Q	S		V	V(*)	Q	S
						V	L	T	S

	L	L	T	K		V	L	T	K
	L	L	T	Q		V	L	T	Q
	L	L	K	S		V	L	K	S
	L	L	Q	S		V	L	Q	S
(*)註釋：在PD1結合劑中，位置89處之胺基酸殘基亦可為I而非V。									

在本發明之一實施例中，結合至PD1及/或CTLA4之結合部分包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10或更多種其他突變，例如各自獨立地選自取代、插入及缺失。

存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之C端延長部分可如WO 2012/175741及PCT/EP2015/06043中所描述，且較佳具有式$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；且各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立地選自天然存在之胺基酸殘基(但根據一個較佳態樣，其不包含任何半胱胺酸殘基)，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群。

根據此類C端延長部分$X_{(n)}$之一些較佳但非限制性實例，X及n可為如下：

(a) n = 1且X = Ala；

(b) n = 2且各X = Ala；

(c) n = 3且各X = Ala；

(d) n = 2且至少一個X = Ala (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

(e) n = 3且至少一個X = Ala (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

(f) n = 3且至少兩個X = Ala (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

(g) n = 1且X = Gly；

(h) n = 2且各X = Gly；

(i) n = 3且各X = Gly；

(j) n = 2且至少一個X = Gly (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

(k) n = 3且至少一個X = Gly (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

(l) n = 3且至少兩個X = Gly (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

(m) n = 2且各X = Ala或Gly；

(n) n = 3且各X = Ala或Gly；

(o) n = 3且至少一個X = Ala或Gly (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；或

(p) n = 3且至少兩個X = Ala或Gly (其餘胺基酸殘基X獨立地選自任何天然存在之胺基酸，但較佳獨立地選自Val、Leu及/或Ile)；

其中態樣(a)、(b)、(c)、(g)、(h)、(i)、(m)及(n)較佳，其中n =1或2之態樣較佳且其中n = 1之態樣較佳。

亦應注意，較佳地，任何存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之C端延長部分不含有(游離)半胱胺酸殘基(除非該半胱胺酸殘基用於或意欲用於進一步功能化，例如用於聚乙二醇化)。

適用之C端延長部分之一些特定但非限制性實例為以下胺基酸序列：A、AA、AAA、G、GG、GGG、AG、GA、AAG、AGG、AGA、

GGA、GAA或GAG。

在本發明之一實施例中，本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))亦在位置1處包含天冬胺酸殘基(D) (亦即在多肽之N端處之第一胺基酸殘基較佳為D)。

在本發明之一實施例中，半衰期延長劑為結合至血清蛋白質(諸如血清白蛋白，例如人類血清白蛋白(HSA))之ISVD (例如奈米抗體)。特定言之，此類血清白蛋白結合ISVD或奈米抗體可為如例如EP 2 139 918、WO 2011/006915、WO 2012/175400、WO 2014/111550中所描述之針對人類血清白蛋白之(單)域抗體或dAb，且可特定言之為如WO 2004/041865、WO 2006/122787、WO 2012/175400或PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述之血清白蛋白結合奈米抗體。較佳血清白蛋白結合ISVD為奈米抗體Alb-1 (參見WO 2006/122787)或其人類化變異體(諸如Alb-8 (WO 2006/122787，SEQ ID NO:62)、Alb-23 (WO 2012/175400，SEQ ID NO: 1))及Alb-1之其他人類化(且較佳亦經序列優化)變異體及/或Alb-8或Alb-23之變異體(或更一般而言具有與Alb-1、Alb-8及Alb-23基本上相同之CDR的ISVD)。可存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之一些較佳但非限制性血清白蛋白結合劑之胺基酸序列在圖中以SEQ ID NO: 84及85給出。在本發明之一實施例中，HSA結合ISVD為ALB11002。

當存在時，此類血清白蛋白結合ISVD可在其序列內含有一或多種減少預先存在之抗體之結合的構架突變。特定言之，當此類血清白蛋白結合ISVD為奈米抗體或作為VH域、基本上由VH域組成及/或衍生自VH域之(單)域抗體時，血清白蛋白結合ISVD可含有如PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述及/或基本上如本文關於存在於本發明之

PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))中之CTLA4及PD1結合部分所描述之在位置11、89、110及/或112處之胺基酸殘基/突變(其適合的組合)。舉例而言，PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)描述許多Alb-1、Alb-8及Alb-23變異體，其含有在位置11、89、110及/或112處之減少預先存在抗體之結合的可在本發明化合物中使用之胺基酸殘基/突變。

當此類血清白蛋白結合ISVD存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之C端時，在本發明之一實施例中，血清白蛋白結合ISVD (且因此，本發明化合物)具有C端延長部分X(n)，該C端延長部分可如本文關於存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之PD1或CTLA4結合部分所描述及/或如WO 2012/175741或PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述。在本發明之一實施例中，其亦具有減少預先存在抗體之結合的突變，如PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中描述之在位置11、89、110及/或112處之胺基酸殘基/突變(其適合的組合)。

儘管存在/使用血清白蛋白結合ISVD為提供具有增加之半衰期的本發明PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之較佳方式，其他增加本發明之PD1/CTLA4結合劑之半衰期之方式(諸如使用其他結合至血清白蛋白之結合域、使用結合至其他血清蛋白質(諸如轉鐵蛋白或IgG)之ISVD、聚乙二醇化、融合至人類白蛋白(例如HSA)或其適合的片段或使用適合的血清白蛋白結合肽)亦包括於本發明之範疇中。

因此，在另一態樣中，本發明係關於包含至少一個(諸如一個或兩個)

如本文所描述之PD1結合部分及至少一個(諸如一個或兩個)如本文所描述之CTLA4結合部分及視情況，一或多種(諸如一種或兩種)半衰期延長劑(諸如一種或兩種結合至血清蛋白質(諸如血清白蛋白，例如HSA)之ISVD(例如ALB11002))的PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))，其中該PD1/CTLA4結合劑具有在人類個體中至少1天、較佳至少3天、更佳至少7天(諸如至少10天)之半衰期(如本文所定義)。

如所提及，本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))較佳亦具有增加之半衰期(如本文所定義)，其大體上意謂多肽具有比存在於本發明之多肽中之單價PD1結合劑之半衰期大至少2倍、較佳至少5倍(例如至少10倍或大於20倍)之半衰期(如本文所定義)以及比存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之單價CTLA4結合部分之半衰期大至少2倍、較佳至少5倍(例如至少10倍或大於20倍)之半衰期(如本文所定義) (如在人類及/或適合的動物模型，諸如小鼠或食蟹獼猴中量測)。

在本發明之一實施例中，半衰期延長劑為結合至人類血清白蛋白之ISVD (例如奈米抗體)，例如ALB11002，以下在表D或圖5中概述。

表D.抗人類血清白蛋白(HSA)奈米抗體ALB11002

SEQ ID NO	描述	序列
144	ALB11002	EVQLVESGGG XVQPGNSLRL SCAASGFTFS SFGMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGSDTLY ADSVKGRFTI SRDNAKTTLY LQMNSLRPED TAXYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA；其中殘基11及93處之X為L或V
177	CDR1	GFTFSSFGMS (視情況，其中CDR之殘基5由S突變成R)
178	CDR2	SISGSGSDTL
179	CDR3	GGSLSR
84	HAS結合劑	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

85	HSA結合劑	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF**R**SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLS RSSQGTLVTVSS

*視情況，ALB11002缺乏C端丙胺酸。視情況，HSA結合劑包含在SEQ ID NO: 144中所述但包含11L及/或93V之胺基酸序列，例如，EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 144)

在本發明之一實施例中，半衰期延長劑為包含以下之抗HSA ISVD(例如奈米抗體)：

-包含胺基酸序列GFTFSSFGMS (SEQ ID NO: 177)之CDR1；及

-包含胺基酸序列SISGSGSDTL (SEQ ID NO: 178)之CDR2；及

-包含胺基酸序列GGSLSR (SEQ ID NO: 179)之CDR3；

及視情況具有：

-至少85%，較佳至少90%，更佳至少95%之與SEQ ID NO: 84、85或144之胺基酸序列的序列一致性程度(其中對於測定序列一致性程度，不考慮任何可能存在之C端延長部分以及CDR)；

及/或

-不超過7種，諸如不超過5種，較佳不超過3種，諸如僅3、2或1種與SEQ ID NO: 84、85或144之胺基酸序列的「胺基酸差異」(其中該等胺基酸差異若存在可存在於構架及/或CDR中但較佳僅存在於構架中且不存在於CDR中)；

及視情況具有：

- C端延長部分$(X)_n$，其中n為1至10，較佳1至5，諸如1、2、3、4或5 (且較佳1或2，諸如1)；且各X為(較佳天然存在之)胺基酸殘基，其獨立

地選自，且較佳獨立地選自由丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)或異白胺酸(I)組成之群。

在本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD(例如奈米抗體))中，PD1結合部分、CTLA4結合部分(及若存在，血清白蛋白結合ISV)可直接彼此連接或經由一或多個適合的連接子連接。一些較佳但非限制性連接子為9GS、15GS或35GS連接子(9、15或35個G及S胺基酸之任何組合，諸如GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS)(SEQ ID NO: 86)。在本發明之一實施例中，連接子為$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 180)，其中n為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

本發明包括本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))，其除一或多個PD1結合部分、一或多個CTLA4結合部分及視情況存在之血清白蛋白結合ISVD (若存在)以外，可含有一或多個其他胺基酸序列、化學實體或部分。此等其他胺基酸序列、化學實體或部分可向本發明之(所得) PD1/CTLA4結合劑賦予一或多種所需特性及/或可以所需方式改變本發明之(所得) PD1/CTLA4結合劑之特性，例如以向本發明之(所得) PD1/CTLA4結合劑提供所需生物及/或治療活性(例如以與PD1及CTLA4相比，向所得本發明化合物提供針對另一治療相關標靶之親和力且較佳效能，使得就PD1、CTLA4及該另一治療相關標靶而言，所得化合物變為「三特異性」，以改變或改良藥物動力學及/或藥效學特性，以將本發明之PD1/CTLA4結合劑靶向至特定細胞、組織或器官(包括癌細胞及癌組織)，以提供細胞毒性效果及/或充當可偵測標籤或標記。此類其他胺基酸序列、化學實體或部分之一些非限制性實例為：

-一或多個針對除PD1及CTLA4外之治療相關標靶的結合域或結合單

元(亦即以便提供本發明之對PD1、CTLA4及另一治療相關標靶(例如CD27、LAG3、BTLA、TIM3、ICOS、B7-H3、B7-H4、CD137、GITR、PD-L1、PD-L2、ILT1、ILT2 CEACAM1、CEACAM5、TIM3、TIGIT、VISTA、ILT3、ILT4、ILT5、ILT6、ILT7、ILT8、CD40、OX40、CD137、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKG2C、NKG2E、IL-10、IL-17或TSLP)具有三特異性之PD1/CTLA4結合劑)；及/或

-一或多個將本發明之PD1/CTLA4結合劑靶向至所需細胞、組織或器官(諸如癌細胞)之結合域或結合單元；及/或

-一或多個提供針對PD1之增加之特異性的結合域或結合單元(通常，此等將能夠結合至PD1但將一般而言自身基本上不對PD1具有功能性)；及/或

-一或多個提供針對CTLA4之增加之特異性的結合域或結合單元(通常，此等將能夠結合至CTLA4但將一般而言自身基本上不對CTLA4具有功能性)；及/或

-允許本發明之PD1/CTLA4結合劑內化至(所需)細胞中之結合域、結合單元或其他化學實體(例如，如WO 2005/044858中所描述之內化抗EGFR奈米抗體)；及/或

-有效負載物，諸如細胞毒性有效負載物；及/或

-可偵測標記或標籤，諸如放射性標記或螢光標記；及/或

-可幫助本發明之PD1/CTLA4結合劑之固定、偵測及/或純化之標籤，諸如HIS或FLAG3標籤；及/或

-可功能化之標籤，諸如C端GGC或GGGC標籤。

本發明之範疇包括本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))亦可含有(較佳人類)習知抗體之一或多個部分或片段(諸如Fc部分或其功能片段或一或多個恆定域)及/或駱駝僅重鏈抗體之一或多個部分或片段(諸如一或多個恆定域)。

當本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))含有一或多個其他結合域或結合單元(例如如先前段落中所描述)時，此等其他結合域或結合單元較佳包含一或多種ISVD，且更佳為所有ISVD。舉例而言且非限制性地，此一或多個其他結合域或結合單元可為一或多種奈米抗體(包括VHH、人類化VHH及/或駱駝化VH，諸如駱駝化人類VH)、作為VH域或衍生自VH域之(單域)抗體、作為VH域或基本上由VH域組成或衍生自VH域之dAb或甚至作為VL域或基本上由VL域組成之(單)域抗體或dAb。特定言之，當存在時，此一或多個結合域或結合單元可包含一或多種奈米抗體，且更特定言之為所有奈米抗體。

當本發明之PD1/CTLA4結合劑在其C端具有ISVD (該C端結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體)可為PD1結合部分、CTLA4結合部分、人類血清白蛋白結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體，例如ABL1002)或另一如先前段落中所提及之ISVD)時，則本發明之PD1/CTLA4結合劑(亦即該C端ISVD)較佳具有如本文所描述之C端延長部分X(n)。

當本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))除一或多個PD1結合部分、一或多個CTLA4結合部分及血清白蛋白結合結合部分(例如ISVD，諸如奈米抗體) (若存在)以

外，含有任何其他結合部分(例如ISVD) (如先前段落中所提及)時，且當此類其他ISVD為奈米抗體或為基本上由VH序列組成及/或衍生自VH序列之ISVD時，則根據本發明之一較佳態樣，存在於本發明之PD1/CTLA4結合劑中之此類ISVD中之一或多者(且較佳所有)將在其序列內含有一或多種減少預先存在抗體之結合的構架突變。特定言之，根據本發明之此態樣，此類其他ISVD可含有如PCT/EP2015/060643 (WO2015/173325)中所描述及/或基本上如本文關於PD1結合部分及CTLA4結合部分所描述之在位置11、89、110及/或112處之胺基酸殘基/突變(其適合的組合)。在一個特定態樣中，當本發明之多肽在其C端具有ISVD (該C端ISVD可為PD1結合劑、CTLA4結合部分、血清白蛋白結合部分(例如ISVD)或另一如在先前段落中所提及之ISVD)時，則至少存在於及/或形成C端之該ISVD具有減少預先存在抗體之結合的構架突變(且該C端ISVD將較佳亦具有如本文所描述之C端延長部分X(n))。

在另一態樣中，本發明係關於包含至少一個PD1結合部分(例如ISVD)及至少一個CTLA4結合部分(例如ISVD)之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVDs (例如奈米抗體)) (該PD1/CTLA4結合劑如本文中進一步描述)，其中PD1結合部分(例如ISVD)係選自SEQ ID NO: 16至47及135-142且其中CTLA4結合部分(例如ISVD)係選自SEQ ID NO: 50至83及143。

在另一態樣中，本發明係關於包含至少一個PD1結合部分(例如ISVD)及至少一個CTLA4結合部分(例如ISVD)之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVDs (例如奈米抗體))(該PD1/CTLA4結合劑如本文中進一步描述)，其中PD1結合部分(例如ISVD)係選自SEQ ID

NO: 30、31、46、47及135且其中CTLA4結合部分(例如ISVD)係選自SEQ ID NO: 62至65及/或80至83及/或143。

同樣，所有此等PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVDs (例如奈米抗體))較佳含有C端延長部分X(n) (如本文所描述)及位置1之D，且如本文中進一步描述可含有血清白蛋白結合部分(例如ISVD)。

將自本文中之揭示瞭解本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVDs (例如奈米抗體))包含至少兩個結合部分(例如ISVDs，諸如奈米抗體) (亦即至少二價)且至少針對PD1及CTLA4 (亦即至少雙特異性)。PD1/CTLA4結合劑可進一步具有不同「形式」，即基本上為二價、三價或多價，可為雙特異性、三特異性或多特異性，且可相對於PD1及/或CTLA4為雙互補位(如本文及例如WO 2009/068625中所定義)。舉例而言且非限制性地，本發明之PD1/CTLA4結合劑可：

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)及一個CTLA結合部分(如本文所描述)組成；

-基本上由兩個PD1結合部分(如本文所描述)及一個CTLA結合部分(如本文所描述)組成；

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)及兩個CTLA結合部分(如本文所描述)組成；

-基本上由兩個PD1結合部分(如本文所描述)及兩個CTLA結合部分(如本文所描述)組成；

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)、一個CTLA結合部分(如本文所描述)及一個針對人類血清白蛋白之結合部分(例如ISVD) (如本

文所描述)組成；

-基本上由兩個PD1結合部分(如本文所描述)、一個CTLA結合部分(如本文所描述)及一個針對人類血清白蛋白之ISVD結合部分(例如ISVD)(如本文所描述)組成；

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)、兩個CTLA結合部分(如本文所描述)及一個針對人類血清白蛋白之結合部分(例如ISVD) (如本文所描述)組成；

-基本上由兩個PD1結合部分(如本文所描述)、兩個CTLA結合部分(如本文所描述)及一個針對人類血清白蛋白之結合部分(例如ISVD) (如本文所描述)組成；

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)、一個CTLA結合部分(如本文所描述)及另一針對PD1之結合部分(例如ISVD) (相對於PD1其可為或可不為功能性)組成；

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)、一個CTLA結合部分(如本文所描述)及另一針對CTLA4之結合部分(例如ISVD) (相對於CTLA4其可為或可不為功能性)組成；

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)、一個CTLA結合部分(如本文所描述)、另一針對PD1之結合部分(例如ISVD) (相對於PD1其可為或可不為功能性)及一個針對人類血清白蛋白之結合部分(例如ISVD)(如本文所描述)組成；或

-基本上由一個PD1結合部分(如本文所描述)、一個CTLA結合部分(如本文所描述)、另一針對CTLA4之結合部分(例如ISVD) (相對於CTLA4其可為或可不為功能性)及一個針對人類血清白蛋白之結合部分(例如

ISVD) (如本文所描述)組成。

本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之其他合適形式將為熟習此項技術者基於本文中之揭示內容所瞭解。

如熟習此項技術者將瞭解，當本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))意欲用於局部用途(亦即皮膚上或眼睛中)或例如意謂在例如胃腸道中(亦即在經口投與或藉由栓劑投與之後)或在肺中(亦即在藉由吸入投與之後)某處具有(局部)治療作用或另外意謂直接施用至其預期作用位置(例如，藉由直接注射)時，本發明之PD1/CTLA4結合劑將通常不需要半衰期延長。在此等情況下，使用無半衰期延長的本發明之二價雙特異性PD1/CTLA4結合劑或本發明之另一PD1/CTLA4結合劑可為較佳。

無半衰期延長的本發明多肽之一些較佳但非限制性實例示意性地表示在下表C-1中，且此等中之每一者形成本發明之另一態樣。本發明之無半衰期延長的適合多肽之其他實例將為熟習此項技術者基於本文中之揭示內容所瞭解。同樣，此等多肽較佳在位置1處具有D。

表C-1.本發明之無半衰期延長ISVD的CTLA4/PD1結合劑之示意性表示.

[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合劑]-X(n)

[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[CTLA4結合劑]-[PD1結合部分]-[PD1結合部分]
[CTLA4結合部分]-[PD1結合劑]-[PD1結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[其他PD1結合部分] -[CTLA4結合部分]
[PD1結合部分]-[其他PD1結合部分] -[CTLA4結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[其他PD1結合部分]
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[其他PD1結合部分] -X(n)
[其他PD1結合部分] -[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[其他PD1結合部分] -[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[其他PD1結合部分] -[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[其他PD1結合部分] -[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[其他CTLA4結合部分] -[PD1結合部分]
[CTLA4結合部分]-[其他CTLA4結合部分] -[PD1結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[其他CTLA4結合部分]
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[其他CTLA4結合部分] -X(n)
[其他CTLA4結合部分] -[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[其他CTLA4結合部分] -[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[其他CTLA4結合部分] -[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[其他CTLA4結合部分] -[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[靶向域]-[CTLA4結合部分]
[PD1結合部分]-[靶向域]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[靶向域]
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[靶向域]-X(n)
[靶向域]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[靶向域]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[靶向域]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[靶向域]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[靶向域]-[PD1結合部分]
[CTLA4結合部分]-[靶向域]-[PD1結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[靶向域]
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[靶向域]-X(n)
[靶向域]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[靶向域]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[靶向域]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[靶向域]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
圖例： - 「*[PD1結合部分]*」= PD1結合域或單元(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如如本文所述，例如SEQ ID NO: 16-47或135-142中之任一者。 - 「*[CTLA4結合部分]* 」 = CTLA4結合域或單元(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如如本文所述，例如SEQ ID NO: 48-83或143中之任一者 - 「*[其他PD1結合部分]*」 =針對PD1之(功能性或非功能性)結合單元或域(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如除如本文所描述之PD1結合部分外 - 「*[其他CTLA4結合部分]*」 =針對CTLA4之(功能性或非功能性)結合單元或域(例如

ISVD，諸如奈米抗體)，例如除如本文所描述之CTLA4結合部分外 - 「*[靶向域]*」 = 將本發明之PD1/CTLA4結合劑靶向至特定細胞、組織或器官之結合域或單元(諸如ISVD，例如奈米抗體) - 「-」 = *適合的連接子(諸如9GS、15GS或35GS)*

如熟習此項技術者將瞭解，當本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))意欲用於全身性投與及/或預防及/或治療慢性疾病或病症時，將通常較佳為本發明之該PD1/CTLA4結合劑具有增加之半衰期(如本文所定義)，即與存在於本發明之此類PD1/CTLA4結合劑中之CTLA4及PD1結合部分相比。更佳地，本發明之此類PD1/CTLA4結合劑將含有延長半衰期之結合部分，諸如較佳地，結合至人類血清白蛋白之ISVD且詳言之奈米抗體(如本文所描述)。

本發明之此類PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))之一些較佳但非限制性實例示意性地表示在下表C-2中，且此等中之每一者形成本發明之另一態樣。本發明之具有半衰期延長的適合PD1/CTLA4結合劑之其他實例將為熟習此項技術者基於本文中之揭示內容所瞭解。一般而言，對於本發明之具有半衰期延長之PD1/CTLA4結合劑，存在C端延長部分較佳得多。同樣，此等多肽較佳在位置1處具有D。

表C-2.本發明之具有半衰期延長部分的一些CTLA4/PD1結合劑之示意性表示.

[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[HLE]
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[PD1結合部分]-[HLE]-[CTLA4結合部分]
[PD1結合部分]-[HLE]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[HLE]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]
[HLE]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]- [HLE]
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[HLE]-X(n)
[CTLA4結合部分]- [HLE]-[PD1結合部分]
[CTLA4結合部分]-[HLE]-[PD1結合部分]-X(n)

[HLE]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]
[HLE]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-X(n)
[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[HLE]-X(n)
[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合劑]-[HLE]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[PD1結合劑]-[PD1結合部分]-[HLE]-X(n)
[PD1結合部分]-[其他針對PD1之ISVD]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]- [CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[HLE]-X(n)
[CTLA4結合部分]-[其他針對CTLA4之ISVD]-[PD1結合部分]-[HLE]-X(n)
[PD1結合部分]-[靶向域]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
[靶向域]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[HLE]-X(n)
圖例： - *「[PD1結合部分]」* = PD1結合域或單元(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如如本文所述，例如SEQ ID NO: 16-47或135-142中之任一者。 - *「[CTLA4結合部分]」* = CTLA4結合域或單元(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如如本文所述，例如SEQ ID NO: 48-83或143中之任一者 - *「[HLE]」* = 血清白蛋白結合部分，例如ISVD，諸如奈米抗體 - *「[其他針對PD1之ISVD]」* = 針對PD1之(功能性或非功能性)結合單元或域(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如除PD1結合部分外 - *「[其他針對CTLA4之ISVD]」* =針對CTLA4之(功能性或非功能性)結合單元或域(例如ISVD，諸如奈米抗體)，例如除CTLA4結合部分外 - *「[靶向域]」* = 將本發明之PD1/CTLA4結合劑靶向至特定細胞、組織或器官之域(諸如ISVD，例如奈米抗體) - *「-」= 適合的連接子(諸如9GS、15GS或35GS)*

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含以下結構：

- [PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[白蛋白結合部分]；
- [CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[白蛋白結合部分]；
- [PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[白蛋白結合部分]；
- [CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[白蛋白結合部分]；
- [PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[白蛋白結合部分]；

- [CTLA4結合部分]-[CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[白蛋白結合部分]；
- [PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[CTLA4結合部分]-[白蛋白結合部分]；或
- [CTLA4結合部分]-[PD1結合部分]-[PD1結合部分]-[白蛋白結合部分]

本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD(例如奈米抗體))之一些較佳但非限制性實例給出在圖6或SEQ ID NO: 103-134、146、149、151或153中。

在本發明之一實施例中，本發明之PD1/CTLA4結合劑為如下F023700910、F023700918、F023700920或F023700925。

F023700910由包含以下核苷酸序列之聚核苷酸編碼：

```
        10        20        30        40        50        60
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gacgtgcaattggtggagtctggtggcggagttgtccagcctggcggcagtctgcggtta

         70        80        90        100       110       120
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tcttgcgccgcttctggcagcattgccagtattcacgctatgggttggttcaggcaggct

         130       140       150       160       170       180
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cctggtaaagaacgtgagtttgtggctgtgattacttggtccggtggtattacttactac
```

```
         190       200       210       220       230       240
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gctgatagcgttaagggccggtttacaatttcccgtgataatagcaaaaataccgtctat

         250       260       270       280       290       300
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgcaaatgaacagtctgcgcccggaagataccgccctgtattactgtgcgggcgataaa

         310       320       330       340       350       360
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
catcagtcctcatggtatgactactgggggcaagggaccctggtcacggtctcctccgga

         370       380       390       400       410       420
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtggg

         430       440       450       460       470       480
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggtggatccgaggtgcagttggtggag

         490       500       510       520       530       540
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tctgggggaggagtggtgcagccgggggggctctctgagactctcctgtgcagcctctggt

         550       560       570       580       590       600
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcaccttcagtttctatggcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgcgag

         610       620       630       640       650       660
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tttgtagcagatattagaaccagtgctggtaggacatactatgcagactccgtgaagggc

         670       680       690       700       710       720
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgattcaccatctccagagacaacagcaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctg

         730       740       750       760       770       780
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgccctgaggacacggccctgtattactgtgcagcagagccaagtggaataagtggttgg

         790       800       810       820       830       840
```

```
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gactactggggccaggggaccctggtcacggtctcgagcggaggcggtgggtcaggtggc

         850        860        870        880        890        900
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggc

         910        920        930        940        950        960
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagtgggggcggtggctcagaggtacaactagtggagtctggaggtggcgttgtg

         970        980        990        1000       1010       1020
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
caaccgggtaacagtctgcgccttagctgcgcagcgtctggctttaccttcagctccttt

         1030       1040       1050       1060       1070       1080
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcatgagctgggttcgccaggctccgggaaaaggactggaatgggtttcgtctattagc

         1090       1100       1110       1120       1130       1140
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcagtggtagcgatacgctctacgcggactccgtgaagggccgtttcaccatctcccgc

         1150       1160       1170       1180       1190       1200
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gataacgccaaaactacactgtatctgcaaatgaatagcctgcgtcctgaagatacggcc

         1210       1220       1230       1240       1250       1260
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgtattactgtactattggtggctcgttaagccgttcttcacagggtaccctggtcacc

         1270
----:----|--
gtctcctcagcg
```

(SEQ ID NO:145)

F023700910包含以下胺基酸序列：

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**
WFRQAPGKEREFVA**VITWSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYY
CAG**DKHQSSWYDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**WFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YA
DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGF
TFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR
PEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

(SEQ ID NO: 146)；視情況包含信號肽，諸如
MRFPSIFTAVLFAASSALAAPVNTTTEDETAQIPAEAVIGYSDLEGDFDVAVLPFSNSTNNGLLFINTTIASIAA
KEEGVSLEKR (SEQ ID NO: 147)

F023700910包含以下部分：

● PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

● CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●人類血清白蛋白結合劑ALB11002；

● C端延長劑丙胺酸。

舉例而言：

● PD1結合劑SEQ ID NO: 135；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● CTLA4結合劑SEQ ID NO: 143 (D1E)；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● HSA結合劑SEQ ID NO: 144；

●丙胺酸

F023700918由包含以下核苷酸序列之聚核苷酸編碼：

```
          10        20        30        40        50        60
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gacgtgcaattggtggagtctggtggcggagttgtccagcctggcggcagtctgcggtta

          70        80        90        100       110       120
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tcttgcgccgcttctggcagcattgccagtattcacgctatgggttggttcaggcaggct

          130       140       150       160       170       180
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cctggtaaagaacgtgagtttgtggctgtgattacttggtccggtggtattacttactac

          190       200       210       220       230       240
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gctgatagcgttaagggccggtttacaatttcccgtgataatagcaaaaataccgtctat
```

```
         250       260       270       280       290       300
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgcaaatgaacagtctgcgcccggaagataccgccctgtattactgtgcgggcgataaa

         310       320       330       340       350       360
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
catcagtcctcatggtatgactactgggggcaagggaccctggtcacggtctcctccgga

         370       380       390       400       410       420
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtggg

         430       440       450       460       470       480
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggtggatcagaggtgcagttggtggag

         490       500       510       520       530       540
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tctggtggcggagttgtccagcctggcggcagtctgcggttatcttgcgccgcttctggc

         550       560       570       580       590       600
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
agcattgccagtattcacgctatgggttggttcaggcaggctcctggtaaagaacgtgag

         610       620       630       640       650       660
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tttgtggctgtgattacttggtccggtggtattacttactacgctgatagcgttaagggc

         670       680       690       700       710       720
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cggtttacaatttcccgtgataatagcaaaaataccgtctatctgcaaatgaacagtctg

         730       740       750       760       770       780
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgcccggaagataccgccctgtattactgtgcgggcgataaacatcagtcctcatggtat

         790       800       810       820       830       840
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gactactgggggcaagggaccctggtcacggtctcctcaggaggcggtgggtcaggtggc
```

```
          850       860       870       880       890       900
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggc

          910       920       930       940       950       960
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagtgggggcggtggatccgaggtgcagttggtggagtctgggggaggagtggtg

          970       980       990       1000      1010      1020
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cagccgggggctctctgagactctcctgtgcagcctctggtggcaccttcagtttctat

          1030      1040      1050      1060      1070      1080
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgcgagtttgtagcagatattaga

          1090      1100      1110      1120      1130      1140
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
accagtgctggtaggacatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccaga

          1150      1160      1170      1180      1190      1200
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gacaacagcaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgcgccctgaggacacggcc

          1210      1220      1230      1240      1250      1260
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgtattactgtgcagcagagccaagtggaataagtggttgggactactggggccagggg

          1270      1280      1290      1300      1310      1320
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
accctggtcacggtctcgagcggaggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggagga

          1330      1340      1350      1360      1370      1380
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggt

          1390      1400      1410      1420      1430      1440
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggctcagaggtacaactagtggagtctggaggtggcgttgtgcaaccgggtaacagtctg

          1450      1460      1470      1480      1490      1500
```

```
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgccttagctgcgcagcgtctggctttaccttcagctcctttggcatgagctgggttcgc

         1510       1520       1530       1540       1550       1560
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
caggctccgggaaaaggactggaatgggtttcgtctattagcggcagtggtagcgatacg

         1570       1580       1590       1600       1610       1620
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctctacgcggactccgtgaagggccgtttcaccatctcccgcgataacgccaaaactaca

         1630       1640       1650       1660       1670       1680
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgtatctgcaaatgaatagcctgcgtcctgaagatacggccctgtattactgtactatt

         1690       1700       1710       1720       1730
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----
ggtggctcgttaagccgttcttcacagggtaccctggtcaccgtctcctcagcg
```

(SEQ ID NO: 148)

F023700918包含以下胺基酸序列：

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**
WFRQAPGKEREFVA**VITWSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYY
CAG**DKHQSSWYDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSSWYDY**WGQGTLVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGG
TFSFYGMGWFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR
PEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG
SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV
SSA

(SEQ ID NO: 149)；視情況包含信號肽，諸如

MRFPSIFTAVLFAASSALAAPVNTTTEDETAQIPAEAVIGYSDLEGDFDVAVLPFSNSTNNGLLFINTTIASIAA
KEEGVSLEKR (SEQ ID NO: 147)

F023700918包含以下部分：

- PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、

I89L)；

●肽連接子；

● PD1結合劑102C12 (L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；

●肽連接子；

● CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●人類血清白蛋白結合劑ALB11002；

● C端延長劑丙胺酸。

舉例而言：

● PD1結合劑SEQ ID NO: 135；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● PD1結合劑SEQ ID NO: 135；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● CTLA4結合劑SEQ ID NO: 143；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● HSA結合劑SEQ ID NO: 144；

●丙胺酸

F023700920由包含以下核苷酸序列之聚核苷酸編碼：

```
         10        20        30        40        50        60
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gacgtgcaattggtggagtctggtggcggagttgtccagcctggcggcagtctgcggtta

         70        80        90        100       110       120
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tcttgcgccgcttctggcagcattgccagtattcacgctatgggttggttcaggcaggct

         130       140       150       160       170       180
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cctggtaaagaacgtgagtttgtggctgtgattacttggtccggtggtattacttactac

         190       200       210       220       230       240
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gctgatagcgttaagggccggtttacaatttcccgtgataatagcaaaaataccgtctat

         250       260       270       280       290       300
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgcaaatgaacagtctgcgcccggaagataccgccctgtattactgtgcgggcgataaa

         310       320       330       340       350       360
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
```

```
catcagtcctcatggtatgactactgggggcaagggaccctggtcacggtctcctccgga

         370       380       390       400       410       420
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtggg

         430       440       450       460       470       480
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggtggatccgaggtgcagttggtggag

         490       500       510       520       530       540
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tctgggggaggagtggtgcagccgggggggctctctgagactctcctgtgcagcctctggt

         550       560       570       580       590       600
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcaccttcagtttctatggcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgcgag

         610       620       630       640       650       660
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tttgtagcagatattagaaccagtgctggtaggacatactatgcagactccgtgaagggc

         670       680       690       700       710       720
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgattcaccatctccagagacaacagcaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctg

         730       740       750       760       770       780
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgccctgaggacacggccctgtattactgtgcagcagagccaagtggaataagtggttgg

         790       800       810       820       830       840
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gactactggggccaggggaccctggtcacggtctcgagcggaggcggtgggtcaggtggc

         850       860       870       880       890       900
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggc

         910       920       930       940       950       960
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagtgggggcggtggatcagaggtgcagttggtggagtctgggggaggagtggtg
```

970 980 990 1000 1010 1020
cagccgggggctctctgagactctcctgtgcagcctctggtggcaccttcagtttctat

1030 1040 1050 1060 1070 1080
ggcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgcgagtttgtagcagatattaga

1090 1100 1110 1120 1130 1140
accagtgctggtaggacatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccaga

1150 1160 1170 1180 1190 1200
gacaacagcaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgcgccctgaggacacggcc

1210 1220 1230 1240 1250 1260
ctgtattactgtgcagcagagccaagtggaataagtggttgggactactggggccagggg

1270 1280 1290 1300 1310 1320
accctggtcacggtctcctcaggaggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggagga

1330 1340 1350 1360 1370 1380
ggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggt

1390 1400 1410 1420 1430 1440
ggatcagaggtgcaactagtggagtctggaggtggcgttgtgcaaccgggtaacagtctg

1450 1460 1470 1480 1490 1500
cgccttagctgcgcagcgtctggctttaccttcagctcctttggcatgagctgggttcgc

1510 1520 1530 1540 1550 1560
caggctccgggaaaaggactggaatgggtttcgtctattagcggcagtggtagcgatacg

```
         1570      1580      1590      1600      1610      1620
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctctacgcggactccgtgaagggccgtttcaccatctcccgcgataacgccaaaactaca

         1630      1640      1650      1660      1670      1680
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgtatctgcaaatgaatagcctgcgtcctgaagatacggccctgtattactgtactatt

         1690      1700      1710      1720      1730
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----
ggtggctcgttaagccgttcttcacagggtaccctggtcaccgtctcctcagcg
```

(SEQ ID NO: 150)

F023700920包含以下胺基酸序列：

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**

WFRQAPGKEREFVA**VITWSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYY

CAG**DKHQSSWYDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE

VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**WFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YA

DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSSGG

GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGG

TFSFYGMGWFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR

PEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG

GSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG

SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV

SSA

(SEQ ID NO: 151)；視情況包含信號肽，諸如

MRFPSIFTAVLFAASSALAAPVNTTTEDETAQIPAEAVIGYSDLEGDFDVAVLPFSNSTNNGLLFINTTIASIAA

KEEGVSLEKR (SEQ ID NO: 147)

F023700920包含以下部分：

- PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；
- 肽連接子；
- CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

● CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；

●肽連接子；

●人類血清白蛋白結合劑ALB11002；

● C端延長劑丙胺酸

舉例而言：

● PD1結合劑SEQ ID NO: 135；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● CTLA4結合劑SEQ ID NO: 143 (D1E)；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● CTLA4結合劑SEQ ID NO: 143 (D1E)；

● 35GS連接子SEQ ID NO: 86；

● HSA結合劑SEQ ID NO: 144；

●丙胺酸

F023700925由包含以下核苷酸序列之聚核苷酸編碼：

```
         10        20        30        40        50        60
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gacgtgcaattggtggagtctggtggcggagttgtccagcctggcggcagtctgcggtta

         70        80        90        100       110       120
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tcttgcgccgcttctggcagcattgccagtattcacgctatgggttggttcaggcaggct

         130       140       150       160       170       180
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cctggtaaagaacgtgagtttgtggctgtgattacttggtccggtggtattacttactac

         190       200       210       220       230       240
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gctgatagcgttaagggccggtttacaatttcccgtgataatagcaaaaataccgtctat

         250       260       270       280       290       300
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgcaaatgaacagtctgcgcccggaagataccgccctgtattactgtgcgggcgataaa

         310       320       330       340       350       360
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
catcagtcctcatggtatgactactgggggcaagggaccctggtcacggtctcctccgga

         370       380       390       400       410       420
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtggg
```

```
          430       440       450       460       470       480
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggtggatcagaggtgcagttggtggag

          490       500       510       520       530       540
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tctggtggcggagttgtccagcctggcggcagtctgcggttatcttgcgccgcttctggc

          550       560       570       580       590       600
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
agcattgccagtattcacgctatgggttggttcaggcaggctcctggtaaagaacgtgag

          610       620       630       640       650       660
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tttgtggctgtgattacttggtccggtggtattacttactacgctgatagcgttaagggc

          670       680       690       700       710       720
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cggtttacaatttcccgtgataatagcaaaaataccgtctatctgcaaatgaacagtctg

          730       740       750       760       770       780
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cgcccggaagataccgccctgtattactgtgcgggcgataaacatcagtcctcatggtat

          790       800       810       820       830       840
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gactactgggggcaagggaccctggtcacggtctcctcaggaggcggtgggtcaggtggc

          850       860       870       880       890       900
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggc

          910       920       930       940       950       960
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggaggcagtgggggcggtggatccgaggtgcagttggtggagtctgggggaggagtggtg

          970       980       990       1000      1010      1020
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
cagccgggggggctctctgagactctcctgtgcagcctctggtggcaccttcagtttctat

          1030      1040      1050      1060      1070      1080
```

```
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgcgagtttgtagcagatattaga

         1090      1100      1110      1120      1130      1140
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
accagtgctggtaggacatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccaga

         1150      1160      1170      1180      1190      1200
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gacaacagcaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgcgccctgaggacacggcc

         1210      1220      1230      1240      1250      1260
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctgtattactgtgcagcagagccaagtggaataagtggttgggactactggggccagggg

         1270      1280      1290      1300      1310      1320
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
accctggtcacggtctcgagcggaggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggagga

         1330      1340      1350      1360      1370      1380
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggtagtggcggtggcggtagtgggggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggt

         1390      1400      1410      1420      1430      1440
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ggatcagaggtgcagttggtggagtctgggggaggagtggtgcagccgggggctctctg

         1450      1460      1470      1480      1490      1500
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
agactctcctgtgcagcctctggtggcaccttcagtttctatggcatgggctggttccgc

         1510      1520      1530      1540      1550      1560
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
caggctccagggaaggagcgcgagtttgtagcagatattagaaccagtgctggtaggaca

         1570      1580      1590      1600      1610      1620
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacagcaagaacacg

         1630      1640      1650      1660      1670      1680
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
```

```
gtgtatctgcaaatgaacagcctgcgccctgaggacacggccctgtattactgtgcagca

         1690      1700      1710      1720      1730      1740
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gagccaagtggaataagtggttgggactactggggccaggggaccctggtcacggtctcc

         1750      1760      1770      1780      1790      1800
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tcaggaggcggtgggtcaggtggcggaggcagcggtggaggaggtagtggcggtggcggt

         1810      1820      1830      1840      1850      1860
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
agtgggggtggaggcagcggaggcggaggcagtgggggcggtggatcagaggtgcaacta

         1870      1880      1890      1900      1910      1920
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
gtggagtctggaggtggcgttgtgcaaccgggtaacagtctgcgccttagctgcgcagcg

         1930      1940      1950      1960      1970      1980
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
tctggctttaccttcagctcctttggcatgagctgggttcgccaggctccgggaaaagga

         1990      2000      2010      2020      2030      2040
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
ctggaatgggtttcgtctattagcggcagtggtagcgatacgctctacgcggactccgtg

         2050      2060      2070      2080      2090      2100
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
aagggccgtttcaccatctcccgcgataacgccaaaactacactgtatctgcaaatgaat

         2110      2120      2130      2140      2150      2160
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
agcctgcgtcctgaagatacggccctgtattactgtactattggtggctcgttaagccgt

         2170      2180      2190
----:----|----:----|----:----|----:-
tcttcacagggtaccctggtcaccgtctcctcagcg
```

(SEQ ID NO: 152)

F023700925包含以下胺基酸序列：

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**
WFRQAPGKEREFVA**VITWSGGITY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYY
CAG**DKHQSSWYDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GSIASIHAMG**WFRQAPGKEREFVA**VITWSGGITY**YA
DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAG**DKHQSSWYDY**WGQGTLVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGG
TFSFYGMGWFRQAPGKEREFVA**DIRTSAGRTY**YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR
PEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GGTFSFYGMG**WFRQAPGKEREFVADIRT
SAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAA**EPSGISGWDY**WGQGT
LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR
LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL
YLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

(SEQ ID NO: 153)；視情況包含信號肽，諸如
MRFPSIFTAVLFAASSALAAPVNTTTEDETAQIPAEAVIGYSDLEGDFDVAVLPFSNSTNNGLLFINTTIASIAA
KEEGVSLEKR (SEQ ID NO: 147)

F023700925包含以下部分：

- PD1結合劑102C12 (E1D、L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；
- 肽連接子；
- PD1結合劑102C12 (L11V、A14P、A74S、K83R、I89L)；
- 肽連接子；
- CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；
- 肽連接子；
- CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)；
- 肽連接子；
- 人類血清白蛋白結合劑ALB11002；
- C端延長劑丙胺酸。

舉例而言：

- PD1結合劑SEQ ID NO: 135；
- 35GS連接子SEQ ID NO: 86；
- PD1結合劑SEQ ID NO: 135 (D1E)；
- 35GS連接子SEQ ID NO: 86；
- CTLA4結合劑SEQ ID NO: 143 (D1E)；
- 35GS連接子SEQ ID NO: 86；
- CTLA4結合劑SEQ ID NO: 143 (D1E)；
- 35GS連接子SEQ ID NO: 86；
- HSA結合劑SEQ ID NO: 144；
- 丙胺酸。

本發明包括任何包含F023700910、F023700918、F023700920或F023700925之此等部分的結合劑。

本發明包括如下實施例，其中相對於SEQ ID NO: 106、108、110或112中闡述之序列，本發明之PD1/CTLA4結合劑包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10種胺基酸取代(例如保守性胺基酸取代)及/或包含80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性，例如其中具有此類取代及/或序列一致性之PD1/CTLA4結合劑保留結合至PD1及CTLA4之能力。在本發明之一實施例中，本發明之PD1/CTLA4結合劑之第一胺基酸為E。在本發明之一實施例中，本發明之PD1/CTLA4結合劑之第一胺基酸為D。

本發明亦提供注射裝置，其包含本文所述之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))、多肽或聚核苷酸或其

醫藥組合物中之任一者。注射裝置為經由非經腸途徑，例如肌肉內、皮下或靜脈內，將物質引入患者體內之裝置。舉例而言，注射裝置可為注射器(例如預填有醫藥組合物，諸如自動注射器)，其例如包括用於容納待注射之流體(例如包含PD1/CTLA4結合劑或其醫藥組合物)的針筒或圓筒、用於刺穿皮膚及/或血管以注射流體之針及用於推動流體自針筒出來且穿過針孔之推桿。在本發明之一實施例中，包含PD1/CTLA4結合劑或其醫藥組合物之注射裝置為靜脈內(IV)注射裝置。此類裝置包括套管或套管針/針中之PD1/CTLA4結合劑或其醫藥組合物，套管或套管針/針可附接至管，該管可附接至用於容納經由套管或套管針/針引入個體體內的流體(例如生理食鹽水；或包含NaCl、乳酸鈉、KCl、$CaCl_2$且視情況包括葡萄糖之乳酸化林格氏溶液(lactated ringer solution))之袋子或儲槽。在本發明之一實施例中，可在將套管針及套管插入個體之靜脈中後將PD1/CTLA4結合劑或其醫藥組合物引入裝置中且自插入之套管移除套管針。IV裝置可例如插入周邊靜脈(例如，手或臂中)；上腔靜脈或下腔靜脈，或心臟右心房內(例如，中心IV)；或鎖骨下、頸內靜脈或股靜脈，且例如前進至心臟，直至其達到上腔靜脈或右心房(例如，中心靜脈導管)。在本發明之一實施例中，注射裝置為自動注射器、噴射注射器或外部輸注泵。噴射注射器使用液體之高壓狹窄噴射，其穿透表皮以將PD1/CTLA4結合劑或其醫藥組合物引入患者體內。外部輸注泵為將PD1/CTLA4結合劑或其醫藥組合物以控制量遞送至患者體內的醫學裝置。外部輸注泵可為電動或機械動力。不同泵以不同方式操作，例如注射泵將流體保持在注射器之儲槽中，且可移動活塞控制流體遞送，彈性泵將流體保持在可拉伸氣囊儲槽中，且來自氣囊之彈性壁的壓力驅動流體遞送。在蠕動泵中，一組滾筒沿可撓性

導管長度向下夾捏，推動流體向前。在多通道泵中，流體可自多個儲槽以多個速率遞送。

抗原決定基結合及交叉阻斷

本發明提供本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如F023700910、F023700918、F023700920、或F023700925)以及結合至此類結合劑之相同PD1及/或CTLA4抗原決定基的結合劑(例如ISVD (例如奈米抗體)及抗體及其抗原結合片段。舉例而言，本發明包括藉由接觸與F023700912 (SEQ ID NO: 193)相同之殘基結合至人類CTLA4或接觸與其CTLA4結合部分(11F01 (E1D、L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L))相同之殘基的結合劑。舉例而言，本發明提供在人類CTLA4之殘基VRVTVL (SEQ ID NO: 195之殘基33-38)、ADSQVTEVC (SEQ ID NO: 195之殘基41-49)及/或CKVELMYPPPYYLG (SEQ ID NO: 195之殘基93-106) (例如所有三個位點)處結合至人類CTLA4之結合劑。在本發明之一實施例中，在氫-氘交換分析中結合劑展現在此等殘基處之與人類CTLA4之結合，例如防止殘基在氘(諸如D_2O)存在下用氫交換氘(例如如由基本上如圖17中所述之結合熱圖表示)。

本發明亦提供能夠交叉阻斷本文所揭示之結合劑(例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)中之任一者之結合的交叉阻斷結合劑。此類交叉阻斷結合劑可為任何展示此類交叉阻斷之分子，例如ISVD、奈米抗體、抗體或其抗原結合片段。

一般而言，「交叉阻斷」參考結合劑或與參考結合劑「交叉競爭」之結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925))或抗體或其抗原結合片段係指在交叉阻斷分

析中將參考結合劑與其抗原之結合阻斷50%或更多之結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)或抗體或其抗原結合片段，且相反，在交叉阻斷分析中參考結合劑將結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體)或抗體或其抗原結合片段與其抗原之結合阻斷50%或更多。交叉阻斷可使用此項技術中已知之任何分析(包括表面電漿子共振(SPR)、ELISA及流式細胞測量術)測定。

在本發明之一實施例中，交叉阻斷藉由使用Biacore分析測定。為方便起見，參考兩種結合劑，本發明之範疇包括交叉阻斷本發明之結合劑的抗體及其抗原結合片段，例如Fab片段。根據製造商的建議操作Biacore機器(例如Biacore 3000)。

因此，在一個交叉阻斷分析中，使用標準胺偶合化學方法將PD1或CTLA4偶合至CM5 Biacore晶片以產生經PD1或LAG3塗佈之表面。舉例而言，200-800共振單位之PD1或CTLA4將偶合至晶片(或給出結合之可容易量測的水準但可容易藉由使用之測試試劑之濃度飽和的任何量)。

將待評定彼此交叉阻斷之能力的兩種結合劑(稱為A*及B*)在適合的緩衝液中以一比一結合位點莫耳比混合以產生測試混合物。

各結合劑在測試混合物中之濃度應足夠高以容易地使在Biacore晶片上捕獲之PD1或CTLA4分子上該結合劑之結合位點飽和。混合物中之結合劑在相同莫耳濃度下。

亦製備僅含有結合劑A*及僅含有結合劑B*之單獨溶液。此等溶液中之結合劑A*及結合劑B*應在相同緩衝液中且在與測試混合物中相同之濃度下。

將測試混合物穿過經PD1或CTLA4塗佈之Biacore晶片且記錄總結合量。隨後以使得移除結合之結合劑而不損壞晶片結合PD1或CTLA4之方式

處理晶片。在本發明之一實施例中，此藉由用30 mM HCl處理晶片60秒進行。

隨後將僅結合劑A*之溶液穿過經PD1或CTLA4塗佈之表面且記錄結合量。再次處理晶片以移除所有結合之結合劑而不損壞晶片結合PD1或CTLA4。

隨後將僅結合劑B*之溶液穿過經PD1或CTLA4塗佈之表面且記錄結合量。

隨後計算結合劑A*與結合劑B*之混合物之最大理論結合，且為當僅穿過PD1或CTLA4表面時各結合劑之結合之總和。若混合物之實際記錄之結合小於此理論最大值，則兩種結合劑彼此交叉阻斷。

因此，一般而言，根據本發明之交叉阻斷結合劑為將在以上Biacore交叉阻斷分析中結合至PD1或CTLA4使得在分析期間及在第二結合劑存在下，記錄之結合在呈組合之兩種結合劑之例如最大理論結合之80%與0.1%之間(例如80%至4%)，例如最大理論結合之75%與0.1%之間(例如75%至4%)，例如最大理論結合之70%與0.1%之間(例如70%至4%) (正如上文所定義)的結合劑。

在本發明之一實施例中，ELISA分析用於判定根據本發明之PD1及/或CTLA4結合劑是否交叉阻斷或能夠交叉阻斷。

分析之通用原理為將抗PD1或CTLA4結合劑塗佈至ELISA盤之孔上。添加過量呈溶液(亦即不結合於ELISA盤)之第二潛在交叉阻斷抗PD1或CTLA4結合劑。隨後向孔中添加有限量之PD1或CTLA4。經塗佈結合劑及呈溶液之結合劑競爭有限數目之PD1或CTLA4分子之結合。洗滌盤以移除尚未由經塗佈結合劑結合之PD1或CTLA4且亦移除第二溶液相結合劑

以及任何在第二溶液相結合劑與PD1或CTLA4之間形成的複合物。隨後使用合適PD1或CTLA4偵測試劑量測結合之PD1或CTLA4之量。呈溶液之能夠交叉阻斷經塗佈結合劑之結合劑將能夠相對於經塗佈結合劑可在不存在第二溶液相結合劑的情況下結合之PD1或CTLA4分子之數目，引起經塗佈結合劑可結合之PD1或CTLA4分子之數目減少。

表現方法

本發明包括製備本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如ISVD，諸如奈米抗體) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之重組方法，其包含(i)引入編碼該PD1/CTLA4結合劑之胺基酸序列的聚核苷酸，例如其中聚核苷酸在載體中及/或可操作地連接於啟動子；(ii)在有利於表現聚核苷酸之條件下培養宿主細胞(例如CHO或畢赤酵母或甲醇酵母)，及(iii)視情況自宿主細胞及/或宿主細胞生長之培養基中分離PD1/CTLA4結合劑。參見例如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627。

本發明亦關於編碼本文中描述之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之聚核苷酸。在本發明之一實施例中，聚核苷酸可操作地連接於一或多個控制序列。聚核苷酸可呈質體或載體形式。同樣，此類聚核苷酸可一般如Ablynx N.V.之公開之專利申請案，諸如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627中所描述。

本發明亦關於編碼本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、

F023700920或F023700925)之核苷酸序列或核酸。本發明進一步包括遺傳構築體，其包括前述核苷酸序列或核酸及一或多種用於本身已知的遺傳構築體之元件。遺傳構築體可呈質體或載體形式。同樣，此類構築體可一般如Ablynx N.V.之公開之專利申請案，諸如WO 2004/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627中所描述。

本發明亦關於含有此類核苷酸序列或核酸，及/或表現(或能夠表現)本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之宿主或宿主細胞。同樣，此類宿主細胞可一般如Ablynx N.V.之公開之專利申請案，諸如WO 2004/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627中所描述。

本文中描述之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)、多肽、化合物及聚核苷酸(例如載體)較佳向循環投與。因而，其可以允許PD1/CTLA4結合劑、多肽、化合物及聚核苷酸進入循環中之任何適合之方式(諸如靜脈內、經由注射或輸注)投與，或以允許PD1/CTLA4結合劑、多肽、化合物及聚核苷酸進入循環中之任何其他適合之方式(包括經口投與、皮下投與、肌肉內投與、經由皮膚投與、鼻內投與、經由肺投與等)投與。適合之投與方法及途徑將為熟習此項技術者瞭解，同樣例如亦自Ablynx N.V.之公開之專利申請案，諸如WO 04/041862、WO 2006/122786、WO 2008/020079、WO 2008/142164或WO 2009/068627之教示瞭解。

作為表現PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD(例如奈米抗體)(例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925))之宿主的真核及原核宿主細胞(包括哺乳動物細胞)在此項技術中熟知且包括許多可購自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection；ATCC)之永生化細胞株。此等尤其包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2細胞、海拉細胞(HeLa Cell)、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如Hep G2)、A549細胞、3T3細胞、HEK-293細胞及許多其他細胞株。哺乳動物宿主細胞包括人類、小鼠、大鼠、犬、猴、豬、山羊、牛、馬及倉鼠細胞。尤其較佳之細胞株經由確定何種細胞株具有高表現水準來選擇。其他可使用之細胞株為昆蟲細胞株(例如草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)或粉紋夜蛾(*Trichoplusia ni*))、兩棲動物細胞、細菌細胞、植物細胞及真菌細胞。真菌細胞包括酵母及絲狀真菌細胞，包括例如甲醇酵母、芬蘭畢赤酵母(*Pichia finlandica*)、喜海藻糖畢赤酵母(*Pichia trehalophila*)、考拉姆畢赤酵母(*Pichia koclamae*)、膜醭畢赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、微小畢赤酵母(*Pichia minuta*) (甲醇誘導型酵母(*Ogataea minuta*)、林氏畢赤酵母(*Pichia lindneri*))、仙人掌畢赤酵母(*Pichia opuntiae*)、耐熱畢赤酵母(*Pichia thermotolerans*)、千屈菜畢赤酵母(*Pichia salictaria*)、松櫟畢赤酵母(*Pichia guercuum*)、皮傑普氏畢赤酵母(*Pichia pijperi*)、具柄畢赤酵母(*Pichia stiptis*)、甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica*)、畢赤酵母屬(*Pichia* sp.)、釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、酵母屬(*Saccharomyces* sp.)、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha*)、克魯維酵母屬(*Kluyveromyces sp.*)、乳酸克魯維酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色

念珠菌(*Candida albicans*)、小巢狀麴菌(*Aspergillus nidulans*)、黑麴菌(*Aspergillus niger*)、米麴菌(*Aspergillus oryzae*)、里氏木菌(*Trichoderma reesei*)、金孢子菌(*Chrysosporium lucknowense*)、鐮刀菌屬(*Fusarium* sp.)、禾穀鐮孢菌(*Fusarium gramineum*)、鐮孢黴(*Fusarium venenatum*)、小立碗蘚(*Physcomitrella patens*)及粗厚神經胞子菌(*NeurosporaCrassa*)。畢赤酵母屬，任何酵母屬、多形漢遜酵母、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌、任何麴菌屬、里氏木菌、金孢子菌、任何鐮刀菌屬、解脂耶氏酵母及粗厚神經胞子菌。

另外，可使用許多已知技術增強PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)自生產細胞株之表現。舉例而言，麩醯胺酸合成酶基因表現系統(GS系統)為用於增強在某些條件下表現之常用方法。GS系統整體或部分結合歐洲專利第0 216 846號、第0 256 055號及第0 323 997號及歐洲專利申請案第89303964.4號論述。因此，在本發明之一實施例中，哺乳動物宿主細胞(例如CHO)缺乏麩醯胺酸合成酶基因且在培養基中不存在麩醯胺酸下生長，其中然而，編碼免疫球蛋白鏈之聚核苷酸包含彌補宿主細胞中基因缺乏之麩醯胺酸合成酶基因。

本發明包括純化PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之方法，其包含將包含PD1/CTLA4結合劑之樣品(例如培養基、細胞溶解物或細胞溶解物溶離份，例如溶解物之可溶溶離份)引入至純化培養基(例如陽離子交換培養基、陰離子交換培養基、疏水交換培養基、親和力純化培養基(例如蛋白質-A、蛋白質-G、蛋白質-A/G、蛋白

質-L))中且自該樣品之不結合至培養基之流通溶離份收集純化之PD1/CTLA4結合劑；或丟棄流通溶離份且自培養基溶離結合之PD1/CTLA4結合劑且收集溶離液。在本發明之一實施例中，培養基在施加樣品之管柱中。在本發明之一實施例中，在宿主細胞中在抗體或片段之重組表現之後進行純化方法，例如其中首先溶解宿主細胞且視情況純化溶解物中之不可溶物質，隨後在培養基上進行純化；或其中藉由宿主細胞將PD1/CTLA4結合劑分泌至培養基中且向純化培養基施用培養基或其溶離份。

一般而言，在特定細胞株或轉殖基因動物中產生之糖蛋白將具有為細胞株或轉殖基因動物中產生之糖蛋白所特有的糖基化模式。因此，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之特定糖基化模式將視用於產生PD1/CTLA4結合劑之特定細胞株或轉殖基因動物而定。僅包含未經海藻糖基化之*N*-聚糖的PD1/CTLA4結合劑為本發明之一部分且可為有利的，因為未經海藻糖基化之抗體已顯示通常活體外及活體內均展示比其海藻糖基化對應物更有效之功效(參見例如Shinkawa等人, J. Biol.Chem. 278: 3466-3473 (2003)；美國專利第6,946,292號及第7,214,775號)。此等具有未經海藻糖基化之*N*-聚糖的PD1/CTLA4結合劑可能不為免疫原性，因為其碳水化合物結構為人類血清IgG中存在之群體之正常組分。

本發明包括包含通常添加至在中國倉鼠卵巢細胞中產生之免疫球蛋白(CHO N連接聚糖)中或經工程改造酵母細胞(經工程改造酵母N連接聚糖) (諸如甲醇酵母)中之N連接聚糖的PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至

PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體））（例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)。舉例而言，在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含圖7中闡述之「經工程改造酵母N連接聚糖」或「CHO N連接聚糖」中之一或多者(例如G0及/或G0-F及/或G1及/或G1-F及/或G2-F及/或Man5)。在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含經工程改造酵母N連接聚糖，即G0及/或G1及/或G2，視情況進一步包括Man5。在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑包含CHO N連接聚糖，即G0-F、G1-F及G2-F，視情況進一步包括G0及/或G1及/或G2及/或Man5。在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑上之所有N連接聚糖中之約80%至約95% (例如約80-90%、約85%、約90%或約95%)為經工程改造酵母N連接聚糖或CHO N連接聚糖。參見Nett等人 Yeast. 28(3): 237-252 (2011)；Hamilton等人 Science. 313(5792): 1441-1443 (2006)；Hamilton等人 Curr Opin Biotechnol. 18(5): 387-392 (2007)。舉例而言，在本發明之一實施例中，經工程改造酵母細胞為GFI5.0或YGLY8316或美國專利第7,795,002號或Zha等人 Methods Mol Biol. 988:31-43 (2013)中闡述之株系。亦參見國際專利申請公開案第WO2013/066765號。

組合

在特定實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體））（例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)可單獨使用，或與其他另外的治療劑及/或治療程序組合使用用於治療或預防需要此類治療或預防之個體之任何疾病(諸如癌症，例如如本文所論述)。包含此類結合劑與其他治療劑之組合的

組合物或套組，例如包含醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，亦為本發明之一部分。

術語「與……組合」指示組分PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體））（例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)以及另一藥劑(諸如派立珠單抗或尼沃單抗(nivolumab))可調配成單一組合物例如以便同時遞送，或單獨地調配成兩種或多於兩種組合物(例如套組)。各組分可在不同於其他組分投與之時間投與個體；舉例而言，每次投藥可在既定時段內以若干時間間隔非同時給與(例如分開或依序)。此外，單獨組分可藉由相同或藉由不同途徑向個體投與(例如其中非經腸投與本發明之PD1/CTLA4結合劑且經口投與太平洋紫杉醇)。

在特定實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體））（例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)可與抗癌治療劑或免疫調節藥物(諸如免疫調節受體抑制劑，例如特異性結合至受體之抗體或其抗原結合片段)組合使用。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體））（例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與諸如以下之抑制劑(例如較小有機分子或抗體或其抗原結合片段)中之一或多者組合：MTOR（哺乳動物雷帕黴素標靶)抑制劑、細胞毒性劑、鉑試劑、BRAF抑制劑、CDK4/6抑制劑、EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、微管穩定劑、紫杉烷、CD20抑制劑、CD52抑制劑、CD30抑制劑、RANK（核因子κ-B之受體活化因子)抑制

劑、RANKL (核因子κ-B配位體之受體活化因子)抑制劑、ERK抑制劑、MAP激酶抑制劑、AKT抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、HER1抑制劑、HER2抑制劑、HER3抑制劑、HER4抑制劑、Bcl2抑制劑、CD22抑制劑、CD79b抑制劑、ErbB2抑制劑或法呢基蛋白質轉移酶抑制劑。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與以下中之一或多者組合：抗CTLA4抗體或其抗原結合片段(例如伊匹單抗)、抗PD1抗體或其抗原結合片段(例如派立珠單抗、尼沃單抗、CT-011)、抗PDL1、抗CTLA4、抗TIM3、抗CS1 (例如埃羅妥珠單抗(elotuzumab))、抗KIR2DL1/2/3 (例如利瑞路單抗(lirilumab))、抗CD27、抗CD137 (例如優瑞路單抗(urelumab))、抗GITR (例如TRX518)、抗PD-L1 (例如BMS-936559、MSB0010718C或MPDL3280A)、抗PDL2、抗ILT1、抗ILT2、抗ILT3、抗ILT4、抗ILT5、抗ILT6、抗ILT7、抗ILT8、抗CD40、抗OX40、抗CD137、抗KIR2DL1、抗KIR2DL2/3、抗KIR2DL4、抗KIR2DL5A、抗KIR2DL5B、抗KIR3DL1、抗KIR3DL2、抗KIR3DL3、抗NKG2A、抗NKG2C、抗NKG2E，或此類標靶之任何較小有機分子抑制劑；IL-10、抗IL10、抗TSLP (胸腺基質淋巴生成素)或聚乙二醇化IL-10。

在本發明之一實施例中，聚乙二醇化IL-10分子上之聚乙二醇(PEG)部分之分子量為約12,000道爾頓或約20,000道爾頓。在本發明之一實施例中，聚乙二醇化IL-10 (例如聚乙二醇化人類IL-10)包含一或多個聚乙二醇分子，其經由連接子(例如C_{2-12}烷基，諸如--$CH_2CH_2CH_2$--)共價連接至IL-10之單個子單元之單個胺基酸殘基，其中該胺基酸殘基為N端胺基酸殘基

之α胺基或離胺酸殘基之ε胺基。在本發明之一實施例中，聚乙二醇化IL-10為：$(PEG)_b$-L-NH-IL-10；其中b為1-9且L為C_{2-12}烷基連接子部分，其共價連接至IL-10之單個胺基酸殘基之氮(N)。在本發明之一實施例中，聚乙二醇化IL-10之IL-10具有式：$[X\text{--}O(CH_2CH_2O)_n]_b$-L-NH-IL-10，其中X為H或$C_{1-4}$烷基；n為20至2300；b為1至9；且L為$C_{1-11}$烷基連接子部分，其共價連接至一個IL-10子單元之胺基端處之α胺基之氮(N)；其限制條件為當b大於1時，n之總和不超過2300。參見US7,052,686。

在本發明之一實施例中，抗IL-10抗體或其抗原結合片段(例如人類化抗體)包含以下闡述之CDR：

CDR-L1：KTSQNIFENLA (SEQ ID NO: 154)；

CDR-L2：NASPLQA (SEQ ID NO: 155)；

CDR-L3：HQYYSGYT (SEQ ID NO: 156)；

CDR-H1：GFTFSDYHMA (SEQ ID NO: 157)；

CDR-H2：SITLDATYTYYRDSVRG (SEQ ID NO: 158)；

CDR-H3：HRGFSVWLDY (SEQ ID NO: 159)

(參見US7,662,379)

在本發明之一實施例中，抗TSLP抗體或其抗原結合片段(例如人類化抗體)包含以下闡述之CDR：

CDR-H1：GYIFTDYAMH (SEQ ID NO: 160)；

CDR-H2：TFIPLLDTSDYNQNFK (SEQ ID NO: 161)；

CDR-H3：MGVTHSYVMDA (SEQ ID NO: 162)；

CDR-L1：RASQPISISVH (SEQ ID NO: 163)；

CDR-L2：FASQSIS (SEQ ID NO: 164)；

CDR-L3：QQTFSLPYT (SEQ ID NO: 165)

(參見WO2008/76321)

在本發明之一實施例中，抗CD27抗體或其抗原結合片段(例如人類化抗體)包含以下闡述之CDR：

CDR-H1：GFIIKATYMH (SEQ ID NO: 166)；

CDR-H2：RIDPANGETKYDPKFQV (SEQ ID NO: 167)；

CDR-H3：YAWYFDV (SEQ ID NO: 168)；

CDR-L1：RASENIYSFLA (SEQ ID NO: 169)；

CDR-L2：HAKTLAE (SEQ ID NO: 170)；

CDR-L3：QHYYGSPLT (SEQ ID NO: 171)；

(參見WO2012/04367)。

因此，本發明包括：包含PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體）(例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925))與派立珠單抗之組合的組合物；以及治療或預防個體之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之PD1/CTLA4結合劑與派立珠單抗(例如以200 mg每三週一次給藥之派立珠單抗)之組合。視情況，亦與另一其他治療劑組合向個體投與。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與派立珠單抗抗體組合，該抗體包含：包含以下胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈(或其CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)：

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSS
TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK ;

(SEQ ID NO: 172)及包含以下胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈(或其CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDF
TLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO: 173) 。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與包含以下之抗體組合：包含以下胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈(或其CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNS
KNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID
NO: 174)；及包含以下胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈(或其CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI
SSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:
175)。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與以下中之任何一或多者組合：13-順-視黃酸、3-[5-(甲磺醯基哌啶甲基)-吲哚基]-喹諾酮、4-羥基他莫昔芬

(hydroxytamoxifen)、5-去氧尿苷、5'-去氧-5-氟尿苷、5-氟尿嘧啶、6-巰基嘌呤、7-羥基星孢菌素(hydroxystaurosporine)、A-443654、乙酸阿比特龍(abirateroneacetate)、阿布拉生(abraxane)、ABT-578、阿考比芬(acolbifene)、ADS-100380、阿柏西普(aflibercept)、ALT-110、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、血管生長抑素、AP-23573、ARQ-197、阿佐昔芬(arzoxifene)、AS-252424、AS-605240、天冬醯胺酶、ATI3387、AT-9263、阿曲生坦(atrasentan)、阿西替尼(axitinib)、AZD1152、卡介苗(*Bacillus Calmette-Guerin*；BCG)疫苗、巴他布林(batabulin)、BC-210、貝索托克(besodutox)、貝伐單抗(bevacizumab)、BGJ398、比卡魯胺(bicalutamide)、Bio111、BIO140、BKM120、博萊黴素(bleomycin)、BMS-214662、BMS-247550、BMS-275291、BMS-310705、硼替佐米(bortezimib)、布舍瑞林(buserelin)、硫酸布他卡因(busulfan)、骨化三醇、喜樹鹼(camptothecin)、卡奈替尼(canertinib)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、CC8490、CEA(重組牛痘癌胚抗原疫苗)、西地尼布(cediranib)、CG-1521、CG-781、克拉米多辛(chlamydocin)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、氯毒素(chlorotoxin)、西侖吉肽(cilengitide)、西米替丁(cimitidine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、克比替尼(cobimetnib)、COL-3、CP-724714、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、乙酸環丙孕酮、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosinearabinoside)、達拉菲尼

(dabrafenib)、達卡巴嗪(dacarbazine)、達欣斯特(dacinostat)、放線菌素d(dactinomycin)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達魯舍替(danusertib)、達沙替尼(dasatanib)、道諾黴素(daunorubicin)、德卡替尼(decatanib)、魚藤素(deguelin)、地尼介白素(denileukin)、脫氧柯福黴素(deoxycoformycin)、縮肽(depsipeptide)、二芳基丙腈、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、迪夫托斯(diftitox)、DNE03、多烯紫杉醇(docetaxel)、多韋替尼(dovitinib)、小紅莓(doxorubicin)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾特咔林(edotecarin)、釔-90標記之艾多替德、艾多替德(edotreotide)、EKB-569、EMD121974、恩拉菲尼(encorafenib)、內皮生長抑素(endostatin)、恩雜魯胺(enzalutamide)、恩紮妥林(enzastaurin)、表柔比星(epirubicin)、埃博黴素(epithilone) B、ERA-923、艾必妥(erbitux)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非那雄安(finasteride)、夫拉平度(flavopiridol)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟羥甲基睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、弗福克斯療程(FOLFOX regimen)、氟維司群(fulvestrant)、加利特隆(galeterone)、加利特皮(ganetespib)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉馬替康(gimatecan)、葡萄哌喃糖基脂質A、戈舍瑞林(goserelin)、乙酸戈舍瑞林、棉子酚、GSK461364、GSK690693、HMR-3339、己酸羥基孕酮、羥基脲、IC87114、艾達黴素(idarubicin)、艾度昔芬(idoxyfene)、異環磷醯胺(ifosfamide)、IM862、伊馬替尼(imatinib)、IMC-1C11、咪喹莫特(imiquimod)、INC280、INCB24360、

INO1001、干擾素、介白素-2、介白素-12、伊匹單抗、伊立替康(irinotecan)、JNJ-16241199、酮康唑(ketoconazole)、KRX-0402、拉帕替尼(lapatinib)、拉索昔芬(lasofoxifene)、LEE011、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸、亮丙瑞林(leuprolide)、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑(levamisole)、脂質體包覆之太平洋紫杉醇、洛莫司汀(lomustine)、洛那法尼(lonafarnib)、硫蒽酮(lucanthone)、LY292223、LY292696、LY293646、LY293684、LY294002、LY317615、LY3009120、馬立馬司他(marimastat)、二氯甲二乙胺、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、MEK162、美法侖(melphalan)、巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、光神黴素(mithramycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、熱滅活奧布分支桿菌(heat killed *Mycobacterium obuense*)之懸浮液、陶紮色替(tozasertib)、MLN8054、納替克斯(natitoclax)、鯊癌靈(neovastat)、來那替尼(Neratinib)、紐拉迪布(neuradiab)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米德(nilutimide)、諾拉曲特(nolatrexed)、NVP-BEZ235、奧利默森(oblimersen)、奧曲肽(octreotide)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、奧納圖單抗(ornatuzumab)、奧特羅那(orteronel)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕博西里(palbociclib)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、PD0325901、PD184352、PEG-干擾素、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他汀(pentostatin)、哌立福新(perifosine)、苯丙胺酸氮芥(phenylalaninemustard)、PI-103、皮克立西(pictilisib)、PIK-75、派多西芬(pipendoxifene)、PKI-166、普卡黴素(plicamycin)、聚ICLC、卟吩姆(porfimer)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴

肼(procarbazine)、孕酮、PSK蛋白質結合多醣(衍生自雲芝擔子菌(*Basidiomycete coriolus versicolor*))、PLX8394、PX-866、R-763、雷諾昔酚(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉佐欣(razoxin)、瑞達莫司(ridaforolimus)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、RTA744、盧比替康(rubitecan)、斯克太德(scriptaid)、Sdx102、塞利希布(seliciclib)、司美替尼(selumetinib)、司馬沙尼(semaxanib)、SF1126、西羅莫司(sirolimus)、SN36093、索拉非尼(sorafenib)、螺內酯(spironolactone)、角鯊胺(squalamine)、SR13668、鏈脲佐菌素(streptozocin)、SU6668、辛二醯基苯胺異羥肟酸、舒尼替尼(sunitinib)、合成雌激素、他侖帕奈(talampanel)、塔里默拉赫帕(talimogene laherparepvec)、他莫昔芬、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊甙(teniposide)、替米利芬(tesmilifene)、睪固酮(testosterone)、漢防己鹼(tetrandrine)、TGX-221、撒利多胺(thalidomide)、6-硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替西單抗(ticilimumab)、替吡法尼(tipifarnib)、替沃紮尼(tivozanib)、TKI-258、TLK286、TNFα (腫瘤壞死因子α)、拓朴替康(topotecan)、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、曲貝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲古黴素A (trichostatin A)、磷酸曲西立濱單水合物(triciribinephosphate monohydrate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、TSE-424、尿嘧啶氮芥、丙戊酸、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、凡塔藍尼(vatalanib)、VEGF捕獲劑、維羅非尼(vemurafenib、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維他欣

(vitaxin)、維特斯潘(vitespan)、伏立諾他(vorinostat)、VX-745、渥曼青黴素(wortmannin)、Xr311、Z-100結核桿菌(*Bacillus tuberculosis*)之熱水提取物、紮木單抗(zanolimumab)、ZK186619、ZK-304709、ZM336372或ZSTK474。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與一或多種止吐藥組合，包括(但不限於)：卡索匹坦(casopitant) (GlaxoSmithKline)、奈妥吡坦(Netupitant) (MGI-Helsinn)及其他NK-1受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron) (由MGI Pharma以Aloxi出售)、阿匹坦(aprepitant) (由Merck and Co.以Emend出售；Rahway, NJ)、苯海拉明(diphenhydramine) (由Pfizer以Benadryl®出售；New York, NY)、安泰樂(hydroxyzine) (由Pfizer以Atarax®出售；New York, NY)、甲氧氯普胺(metoclopramide) (由AH Robins Co以Reglan®出售；Richmond, VA)、勞拉西泮(lorazepam) (由Wyeth以Ativan®出售；Madison, NJ)、阿普唑侖(alprazolam) (由Pfizer以Xanax®出售；New York, NY)、氟哌啶醇(haloperidol) (由Ortho-McNeil以Haldol®出售；Raritan, NJ)、氟哌啶(droperidol) (Inapsine®)、屈大麻酚(dronabinol) (由Solvay Pharmaceuticals, Inc.以Marinol®出售；Marietta, GA)、地塞米松(dexamethasone) (由Merck and Co.以Decadron®出售；Rahway, NJ)、甲基潑尼龍(methylprednisolone) (由Pfizer以Medrol®出售；New York, NY)、丙氯拉嗪(prochlorperazine) (由Glaxosmithkline以Compazine®出售；Research Triangle Park, NC)、格拉司瓊(granisetron) (由Hoffmann-La Roche Inc.以Kytril®出售；Nutley, NJ)、昂丹司瓊

(ondansetron) (由Glaxosmithkline以Zofran®出售；Research Triangle Park, NC)、多拉司瓊(dolasetron) (由Sanofi-Aventis以Anzemet®出售；New York, NY)、特比司瓊(tropisetron) (由Novartis以Navoban®出售；East Hanover, NJ)。

癌症治療之其他副作用包括紅血球及白血球缺乏。因此，在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與治療或預防此類缺乏之藥劑(諸如非格司亭(filgrastim)、PEG-非格司亭、紅血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)或阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa))組合。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與疫苗組合。在本發明之一實施例中，疫苗為抗癌疫苗、肽疫苗、RNA疫苗或DNA疫苗。舉例而言，在本發明之一實施例中，疫苗為腫瘤細胞(例如輻射腫瘤細胞)或樹突狀細胞(例如由腫瘤肽脈動之樹突狀細胞)。

在本發明之一實施例中，PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)與治療程序組合投與。治療程序為一或多個由治療個體之醫師或臨床醫師執行之步驟，其意欲緩解所治療之個體中之一或多種症狀(例如癌症及/或感染性疾病之症狀)，其藉由引起此類症狀之消退或消除或藉由抑制此類症狀(例如癌症症狀，諸如腫瘤生長或癌轉移)之進程達到任何臨床上可量測之程度。

在本發明之一實施例中，治療程序為抗癌放射療法。舉例而言，在本發明之一實施例中，放射療法為外部光束療法(EBT)：遞送一束高能X射線至腫瘤位置之方法。光束在患者外部產生(例如藉由線性加速器)且靶向腫瘤部位。此等X射線可破壞癌細胞且謹慎的治療計劃允許繞過周圍正常組織。不將放射性來源置放於患者體內。在本發明之一實施例中，放射療法為質子束療法：以質子代替X-射線轟擊患病組織之一種保形療法。在本發明之一實施例中，放射療法為保形外部光束放射療法：使用先進技術將放射療法針對個體身體結構調整的程序。

在本發明之一實施例中，放射療法為近接療法：放射性物質暫時置放於體內，通常用於將超劑量或增強劑量之放射線給與某一區域。

在本發明之一實施例中，與PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))組合投與之外科程序為外科腫瘤切除術。

治療性用途

本發明包括預防及/或治療至少一種可藉由使用本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)，視情況與另一治療劑或治療程序之組合預防或治療之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要的個體投與醫藥活性量之PD1/CTLA4結合劑及/或包含其之醫藥組合物。

「治療(treat/treating)」意謂將本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)投與有PD1/CTLA4結合劑對其

有效之疾病之一或多種症狀的個體(例如哺乳動物，諸如人類)，例如在治療患有癌症或感染性疾病，或懷疑患有癌症或感染性疾病之個體中，對於癌症或感染性疾病該藥劑具有治療活性。通常，PD1/CTLA4結合劑以「有效量」或「有效劑量」投與，其將緩解所治療之個體或群體中之一或多種症狀(例如癌症或感染性疾病之症狀)，其藉由引起此類症狀之消退或消除或藉由抑制此類症狀(例如癌症症狀，諸如腫瘤生長或癌轉移)之進程達到任何臨床上可量測之程度。PD1/CTLA4結合劑之有效量可根據諸如以下之因素而變化：患者之疾病階段、年齡及體重及藥物在個體中引發所需反應之能力。

待治療之個體可為任何溫血動物，但特定言之為哺乳動物，且更特定言之為人類。如熟習此項技術者將瞭解，待治療之個體將特定言之為罹患本文中提及之疾病及病症或處於其風險下之個體。

為了製備本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之醫藥或無菌組合物，將PD1/CTLA4結合劑與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑摻和。參見例如雷明頓氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)及美國藥典：國家處方集(U.S. Pharmacopeia: National Formulary), Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)。此類組合物為本發明之一部分。

本發明之範疇包括包含PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之乾燥(例如冷凍乾燥)組合物或包括醫藥學上可接受之載劑但基本上不具有水之其醫藥組合物。

治療劑及診斷劑之調配物可藉由與可接受之呈例如凍乾粉末、漿料、水溶液或懸浮液形式的載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備(參見例如，Hardman, 等人 (2001) Goodman and Gilman之The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY；Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams及Wilkins, New York, NY；Avis等人（編）(1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY；Lieberman等人 (編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY；Lieberman等人（編）(1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY；Weiner及Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY)。

一般而言，為了預防及/或治療本文中提及之疾病及病症且視待治療之特定疾病或病症、將使用之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD（例如奈米抗體))（例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)之效能及/或半衰期、使用之特定投藥途徑及特定醫藥調配物或組合物而定，本發明之PD1/CTLA4結合劑將一般以每日每公斤體重1公克與0.01微克之間，較佳每日每公斤體重0.1公克與0.1微克之間，諸如每日每公斤體重約1、10、100或1000微克的量持續(例如藉由輸注)、以單一日劑量或以在一天期間的多種分次劑量投與。臨床醫師將一般能夠視本文中提及之因素而定，確定適合的日劑量。亦將瞭解在特定情況下，臨床醫師可例如基於上文所引用之因素及其專業判斷選擇偏離此等量。一般而言，一些關於待投與之量的指南可獲自經由基本上相同途徑投與之針對相同靶向之類似習知抗體或抗體片段通常所投與的量，然

而考慮親和力/親合力、功效、生物分佈、半衰期差異及熟習此項技術者眾所周知之類似因素。

PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)向個體投與之模式可變化。投與途徑包括經口、直腸、經黏膜、經腸、非經腸；肌肉內、皮下、皮內、髓內、鞘內、直接心室內、靜脈內、腹膜內、鼻內、眼內、吸入、吹入、局部、皮膚、經皮或動脈內。

適當劑量之確定由臨床醫師，例如使用此項技術中已知或懷疑影響治療之參數或因素進行。一般而言，在確定劑量方面，劑量以稍微低於最佳劑量之量開始且在其之後其以較小增量增加直至相對於任何負面副作用實現所要或最佳效果。重要診斷量測包括例如發炎症狀或產生之發炎性細胞因子之量的量測。一般而言，需要將使用之生物製劑來源於與靶向治療之動物相同的物種，藉此使對試劑之任何免疫反應降至最低。在人類個體之情況下，例如嵌合抗體、人類化抗體及完全人類抗體可為合乎需要的。選擇合適劑量之指南為可獲得的(參見例如Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK；Kresina (編) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY；Bach (編) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY；Baert等人 (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608；Milgrom等人 (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973；Slamon等人 (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792；Beniaminovitz 等人 (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619；Ghosh等人 (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32；Lipsky

等人 (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602)。

疾病症狀是否已緩解可藉由醫師或其他熟練醫療保健提供者通常用以評定該症狀之嚴重程度或進程狀態的任何臨床量測來評定。雖然本發明之一實施例(例如，治療方法或製品)可能無法有效緩解每一個體中之標靶疾病症狀，但其應緩解如藉由此項技術中已知之任何統計測試所測定的統計學上顯著數目之個體中的標靶疾病症狀，統計測試諸如學生t測試、chi^2測試、根據曼(Mann)及惠特尼(Whitney)之U測試、克拉斯卡-瓦立斯測試(Kruskal-Wallis test；H測試)、約克希雷-特普斯特拉測試(Jonckheere-Terpstra-test)及威爾科克森測試(Wilcoxon-test)。

待治療之個體可為任何哺乳動物，諸如犬、貓、馬、兔、小鼠、母牛、猴或大猩猩，較佳為人類。如熟習此項技術者將瞭解，待治療之個體將特定言之為罹患本文中提及之疾病及病症或處於其風險下之個體。

一般而言，將遵循治療方案直至實現所需治療效果及/或持續與維持所需治療效果一樣長的時間。同樣，此可由臨床醫師確定。

因為本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)能夠結合至PD1及CTLA4，其可特定言之用於治療或預防癌症、轉移性癌症、實體腫瘤、血液癌、白血病、淋巴瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、腎癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、威爾姆氏癌症、卵巢癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉瘤、頭頸癌、鱗狀細胞癌、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、肝母細胞瘤、肝細胞癌、黑素瘤、腎臟之桿狀腫瘤、尤文氏肉瘤、軟骨肉瘤、腦癌、神經膠母細胞瘤、腦膜

瘤、垂體腺瘤、前庭神經鞘瘤、原始神經外胚層瘤、神經管胚細胞瘤、星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、少突神經膠質瘤、室管膜瘤、脈絡叢乳頭狀瘤、真性紅血球增多症、血小板增多症、特發性骨髓纖維化、軟組織肉瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、類癌或肝癌、乳癌及胃癌。

本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD(例如奈米抗體))(例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)可用於治療或預防諸如病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染之感染性疾病。在本發明之一實施例中，病毒感染為選自由以下組成之群的病毒的感染：人類免疫缺乏病毒(HIV)、埃博拉病毒(ebola virus)、肝炎病毒(A、B或C)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II及CMV、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒(flaviviruses)、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒(rhinovirus)、科沙奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒(coronavirus)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus)、流行性腮腺炎病毒(mumps virus)、輪狀病毒(rotavirus)、麻疹病毒(measles virus)、風疹病毒(rubella virus)、細小病毒(parvovirus)、牛痘病毒(vaccinia virus)、HTLV病毒、登革熱病毒(dengue virus)、乳突狀瘤病毒(papillomavirus)、軟疣病毒(molluscum virus)、脊髓灰白質炎病毒(poliovirus)、狂犬病病毒(rabies virus)、JC病毒或蟲媒病毒性腦炎病毒(arboviral encephalitis virus)。在本發明之一實施例中，細菌感染為選自由以下組成之群的細菌的感染：衣原體(*Chlamydia*)、立克次體細菌(rickettsial bacteria)、分枝桿菌(mycobacteria)、葡萄狀球菌(staphylococci)、鏈球菌(streptococci)、肺炎球菌(pneumonococci)、腦膜炎球菌(meningococci)及淋球菌

(gonococci)、克雷伯氏菌(klebsiella)、變形桿菌(proteus)、沙雷菌屬(serratia)、假單胞菌(pseudomonas)、軍團菌屬(*Legionella*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、桿菌(bacilli)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、破傷風梭菌(*Clostridium tetan*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、炭疽桿菌(*Bacillus anthricis*)、鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pestis*)、痲風分支桿菌(*Mycobacterium leprae*)、彌漫型痲瘋分枝桿菌(*Mycobacterium lepromatosis*)及包柔體屬(*Borriella*)。在本發明之一實施例中，真菌感染為選自由以下組成之群的真菌的感染：念珠菌屬(*Candida*) (白色念珠菌(*albican*)、克魯斯氏念珠菌(*krusei*)、光滑念珠菌(*glabrata*)、熱帶念珠菌(*tropicalis*)等)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、麴菌屬(*Aspergillus*) (煙麴黴(*fumigatus*)、黑麴黴(*niger*)等)、毛黴屬(Genus *Mucorales*) (白黴菌屬(*mucor*)、犁頭黴屬(*absidia*)、根黴菌屬(*rhizopus*))、申克氏胞絲菌(*Sporothrix schenkii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)及莢膜組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。在本發明之一實施例中，寄生蟲感染為選自由以下組成之群的寄生蟲的感染：溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲(*Balantidium coli*)、變形纖毛蟲(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴蟲屬(*Acanthamoeba*)、蘭比亞梨形鞭毛蟲(*Giardia lambia*)、隱胞子蟲屬(*Cryptosporidium*)、肺炎肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、微小巴倍蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、剛地弓

形蟲(*Toxoplasma gondii*)及巴西日圓線蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

本發明亦關於治療前述疾病及病症之方法，其一般而言包含向有需要(亦即罹患前述疾病中之一者)之個體投與治療有效量之本發明之PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體)) (例如F023700910、F023700918、F023700920或F023700925)。本發明亦關於用於預防或治療前述疾病或病症中之一者的PD1/CTLA4結合劑(例如包含結合至PD1及CTLA4之ISVD (例如奈米抗體))。

本發明之其他態樣、實施例、優勢及應用將自本文中之其他描述變得明顯。

實例

此等實例意欲舉例說明本發明不限於實例。實例中所述之組合物及方法形成本發明之一部分。

實例1：F023700906奈米抗體與CTLA-4-Fc之結合.

單價F023700906奈米抗體(CTLA4結合劑11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)-FLAG3-HIS6) (F023700925之構築嵌段)展現與來自人類及食蟹獼猴之CTLA-4-Fc融合分子之結合。使用人類及食蟹獼猴CTLA4-hFc測定締合速率、解離速率及親和力(下表)。

表E. F023700906與人類及食蟹獼猴CTLA4之結合

	人類CTLA-4-Fc			食蟹獼猴CTLA-4-Fc		
	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
F023700906	4.8E+06	5.9E-03	1.2E-09	4.7E+06	5.7E-03	1.2E-09

實例2：F023700918及F023700925與人類CTLA-4之結合.

F023700918及F023700925展現與在細胞表面上表現之人類CTLA-4

之結合。藉由流式細胞測量術研究F023700918 (實心正方形)、F023700925 (實心三角形)、F023700912 (實心圓)及不相關奈米抗體(菱形)與hCTLA4過度表現CHO-K1細胞之結合。經由ALB11結合mAB ABH0074偵測奈米抗體。在此實驗中產生之流式細胞測量術資料在圖8中。

實例3：F023700925之人類PD-1細胞表面結合.

F023700925展現與在細胞表面上表現之人類PD-1之結合。藉由流式細胞測量術研究F023700925 (實心正方形)及F023700912 (實心圓)及不相關奈米抗體IRR00051 (實心三角形)之CMC批料與hPD1過度表現CHO-K1細胞之結合。經由ALB11結合mAb ABH0074偵測奈米抗體。在此實驗中產生之流式細胞測量術資料在圖9中。

實例4：人類CTLA-4/CD80及CD86阻斷分析.

F023700925之構築嵌段F023700906，以及F023701051、F023701054及F023701061阻斷人類CTLA-4與其配位體CD80及CD86之結合。hCTLA4過度表現CHO-K1細胞上具有固定濃度(EC30)之(A) hCD80-hFc或(B) hCD86-hFc之奈米抗體F023700906 (實心圓)之N73X變異體(實心正方形、實心三角形、實心倒三角形)之發現批次的流式細胞測量術分析。經由人類IgG Fc融合蛋白偵測配位體。在此實驗中產生之流式細胞測量術資料在圖10 (a-b)中。

實例5：結合特異性分析.

特異性評定F023700925預測與CTLA-4及PD-1之選擇性結合。在過度表現細胞上使用流式細胞測量術進行對BTLA、CD8、CTLA4、LAG3及CD28之特異性評定，而ICOS結合在ELISA中以重組蛋白(hICOS-hFc)

評定。經由直接標記之標靶特異性抗體確認BTLA、CD8、PD1、CTLA4、LAG3、CD28之表現。抗hICOS及抗hCTLA4/抗hPD1陽性對照物均為陽性。在ELISA分析中未觀測到與hICOS之結合。圖11 (a-h)分別顯示與陰性對照L細胞、陰性對照CHO-K1細胞、huCD28+ L細胞、huCD8α+ L細胞、huLag-3+CHO-K1細胞、huBTLA+CHO-K1細胞、huCTLA-4+CHO-K細胞及huPD-1+CHO-K1細胞之結合。對於F023700925，不可觀測與BTLA、CD8、LAG3、CD28之結合，而在PD-1+或CTLA-4+CHO-K1細胞上觀測到F023700925之有效結合。在此實驗中產生之流式細胞測量術資料在圖11 (a-h)中。

實例6：血清白蛋白結合分析.

F023700925結合至人類、恆河猴及小鼠白蛋白，當與非白蛋白結合奈米抗體相比時預測延長之半衰期。當使用表面纖維蛋白溶酶共振(SPR)分析時，觀測到與人類、恆河猴及小鼠血清白蛋白之結合。

表F. F023700925與人類、恆河猴及小鼠血清白蛋白之結合分析

	人類血清白蛋白			恆河猴血清白蛋白			小鼠血清白蛋白		
	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
F023700912	9.4E+04	8.8E-03	9.3E-08	9.5E+04	8.9E-03	9.3E-08	1.2E+05	1.8E-01	1.5E-06
F023700925	3.4E+04	7.6E-03	2.2E-07	3.3E+04	8.1E-03	2.4E-07	4.8E+04	1.5E-01	3.1E-06

人類血清白蛋白：cat A3782，Sigma，批號SLBD7204V

恆河猴血清白蛋白：BioWorld，cat 22070099-1，批號L15091001DA，

小鼠血漿白蛋白：Innovative Research，批號1012，

儀器及感測器晶片：Biacore T100 (GE Healthcare)；CM5 (ID T160713-2，GE Healthcare，批號10242599)

F023700912為11F01 (E1D、L11V、A14P、Q45R、A74S、

K83R、V89L、M96P、Q108L)-35GS-11F01 (L11V、A14P、Q45R、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)-35GS- ALB11002-A

實例7：變異體之結合動力學分析.

產生F023700925之構築嵌段F023700906在位置N73處之數種變異體以避免此位點處之去醯胺。以解離速率連同目前SO F023700906評定所有可能的取代(表G)。比較變異體F023701051 [11F01 (L11V、A14P、Q45R、N73Q、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)-FLAG3-HIS6]、F023701054 [11F01 (L11V、A14P、Q45R、N73T、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)-FLAG3-HIS6]及F023701061 [11F01 (L11V、A14P、Q45R、N73Y、A74S、K83R、V89L、M96P、Q108L)-FLAG3-HIS6]與F023700906之阻斷(A) CD80或(B) CD86與表現CTLA-4之CHO-K1細胞之結合的能力。所有此等變異體能夠阻斷CD80及CD84與CTLA-4之結合。在此實驗中產生之流式細胞測量術資料在圖12 (a-b)中。

實例8：F023700912根除人類化小鼠中之確定的實體腫瘤.

人類化小鼠(Jackson Laboratories)植入有Panc 08.13腫瘤細胞。如下處理有確定腫瘤(約100 mm^3，n=9-10/組)之小鼠：1-同型對照(hIgG1-2 mg/kg及hIgG4-3 mg/kg)；2-伊匹單抗-N297A (3 mg/kg)；3-伊匹單抗(3 mg/kg)；4-派立珠單抗(2 mg/kg)；5-伊匹單抗(3 mg/kg) +派立珠單抗(2 mg/kg)；6- F023700912 (5 mg/kg；指示為CTLA4-奈米抗體5)，7-F023700912 (15 mg/kg；指示為CTLA4-奈米抗體-15)，及8-F023700912 (15 mg/kg) +派立珠單抗(2 mg/kg)。所有抗體每7天皮下注射持續6次給藥。F023700912每3.5天皮下投與持續11次給藥。每4-5天量測腫瘤體積及體重。所顯示的為平均腫瘤體積±SEM (A)、第37天之個別

腫瘤體積(B)及在實驗過程中個別小鼠中之腫瘤體積(C)。亦顯示各處理組中之平均(平均值±SEM) (D)及個別(E)體重變化。由於體重減輕而發現死亡或人道地安樂死之小鼠之數目指示為「#」。「↑」指示抗體且「↑」指示奈米抗體給藥時程。在此實驗中產生之腫瘤體積資料在圖13 (a-j)中。此等資料展現F023700912在抑制腫瘤生長方面高度有效。

實例9：F023700912及F023700925與來自健康個體及癌症患者之預先存在抗體之結合.

三價參考奈米抗體013700112 (未經修飾用於減少預先存在抗體之結合)展現與來源於(圖14A)健康個體或(圖14B)癌症患者之數種血清樣品之結合。類似尺寸之序列優化三價奈米抗體F023700912展現較低頻率之與相同血清樣品之結合。F023700925包含與F023700912相同之構築嵌段。儘管尺寸較大，五價F023700925奈米抗體展示不超過參考奈米抗體013700112之與預先存在抗體之結合。使用ProteOn XPR36 (Bio-Rad Laboratories, Inc.)評定預先存在抗體與在人類血清白蛋白(HSA)上捕獲之奈米抗體之結合。PBS/Tween (磷酸鹽緩衝鹽水，pH 7.4，0.005% Tween20)用作電泳緩衝液且在25℃下進行實驗。ProteOn GLC感測器晶片之配位體泳道用EDC/NHS (流動速率30 µl/min)活化且以於ProteOn乙酸鹽緩衝液pH 4.5 (流動速率100 µl/min)中10 µg/ml注射HSA以使得固定水準為大約3600 RU。在固定之後，表面用乙醇胺HCl (流動速率30 µl/min)去活化。在HSA表面上以45 µl/min注射奈米抗體持續2分鐘以使得三價F023700912之奈米抗體捕獲水準為大約600 RU且五價F023700925之奈米抗體捕獲水準為大約1000 RU。含有預先存在抗體之樣品在PBS-Tween20 (0.005%)中1:10稀釋，隨後以45 µl/min注射2分鐘，接著為隨後

400秒解離步驟。在各循環之後(亦即在新奈米抗體捕獲及血液樣品注射步驟之前)，用HCl (100 mM)之在45 µl/min下之2分鐘注射再生HSA表面。用ProteOn管理器3.1.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc.)進行感測器圖譜處理及資料分析。在雙參考之後藉由減去1)奈米抗體-HSA解離及2)與僅含有HSA之參考配位體泳道之非特異性結合獲得顯示預先存在抗體結合之感測器圖譜。藉由將報導點設定在125秒(締合結束之後5秒)來測定預先存在抗體之結合水準。作為參考，亦測試含有預先存在抗體之樣品與未經修飾用於減少此等預先存在抗體之結合的三價奈米抗體(T013700112)之結合。

實例10：藉由氫氘交換質譜進行之抗hCTLA4奈米抗體之抗原決定基定位

藉由使用氫氘交換質譜(HDX-MS)分析測定抗hCTLA4奈米抗體F023700912之間的接觸區域。HDX-MS量測氘至蛋白質之醯胺主鏈中之併入且此併入之變化受氫之溶劑曝露影響。進行僅抗原樣品及奈米抗體結合樣品中氘交換水準之比較以鑑定可與奈米抗體接觸之抗原區域。

受奈米抗體F023700912最強保護免於氘化之人類CTLA4殘基為VRVTVL (SEQ ID NO: 195之殘基33-38)、ADSQVTEVC (SEQ ID NO: 195之殘基41-49)及CKVELMYPPPYYLG (SEQ ID NO: 195之殘基93-106)。

表G.胺基酸序列(SEQ ID NO: 195)

人類CTLA4	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLD DSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSDF HHHHHHHHHGGQ

【序列表】

<110> 美商默沙東藥廠(Merck, Sharp & Dohme Corp.)

<120> PD1／CTLA4結合劑

<140> 105137703
<141> 2016-11-17

<150> US 62/256,985
<151> 2015-11-18

<160> 201

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 1

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
            20                  25                  30


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


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


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


Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 2

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 美洲駝

<400> 3

Ile His Ala Met Gly
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X爲W或V

<400> 4

Val Ile Thr Xaa Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X爲W或F

<400> 5

Asp Lys His Gln Ser Ser Xaa Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<400> 6

Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly
1 5 10

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X爲W或V

<400> 7

Val Ile Thr Xaa Ser Gly Gly Ile Thr Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X爲W或F

<400> 8

Asp Lys His Gln Ser Ser Xaa Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 9

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> 美洲駝

<400> 10

Phe Tyr Gly Met Gly
1 5

<210> 11
<211> 17

<212> PRT
<213> 美洲駝

<400> 11

Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X爲M或P

<400> 12

Glu Xaa Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<400> 13

Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly
1 5 10

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<400> 14

Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X爲M或P

<400> 15

Glu Xaa Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 18

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 19

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 21

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 22

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 24
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 24

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 25
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 25

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 27

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 28

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 31

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 32

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 33
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 33

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 34
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 34

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 35
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 35

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Ala
115 120

<210> 36
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 36

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Ala
115 120

<210> 37
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 37

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 38
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 39
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 39

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His

20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Ala
115 120

<210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 40

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Ala
115 120

<210> 41
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 41

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 42
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 42

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 43
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 44
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 44

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Ala
115 120

<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 45

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Ala
115 120

<210> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 46

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 47

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 48
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 48

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 49

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 52

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val

35 40 45

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 53
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 53

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 54

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 55

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 56

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 56

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 57

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 58

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 59

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 61
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 61

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 62
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 62

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 63

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr

20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 65

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 66

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 67
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 67

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Lys Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 68
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 68

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 69
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 69

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Ala
115 120

<210> 70
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 70

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Ala
115 120

<210> 71
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 71

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Lys Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 72
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 72

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 73
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 73

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Ala
115 120

<210> 74
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 74

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Ala
115 120

<210> 75
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 75

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 76
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 76

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Lys Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 77
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val

35 40 45

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Gln Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 78
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 78

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Ala
115 120

<210> 79
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 79

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Ala
115 120

<210> 80
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 81

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 81

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 82
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 82

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 83
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 83

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 84
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 35GS連接子

<400> 86

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

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

Gly Gly Ser
35

<210> 87
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> His6-FLAG3標籤

<400> 87

His His His His His His Gly Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly
1 5 10 15

Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
20 25 30

Ala Ala

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 88

Val Thr Val Lys Ser
1 5

<210> 89
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 89

Val Thr Val Gln Ser
1 5

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 90

Val Lys Val Ser Ser
1 5

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 91

Val Gln Val Ser Ser
1 5

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X爲1-10個獨立地選自天然存在之胺基酸的胺基酸

<400> 92

Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5

<210> 93
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X爲1-10個獨立地選自天然存在之胺基酸的胺基酸

<400> 93

Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5

<210> 94

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X爲1-10個獨立地選自天然存在之胺基酸的胺基酸

<400> 94

Val Lys Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X爲1-10個獨立地選自天然存在之胺基酸的胺基酸

<400> 95

Val Gln Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 96

Val Thr Val Lys Ser Ala

1 5

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 97

Val Thr Val Gln Ser Ala
1 5

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 98

Val Lys Val Ser Ser Ala
1 5

<210> 99
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 99

Val Gln Val Ser Ser Ala
1 5

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 100

Val Thr Val Ser Ser
1 5

<210> 101
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X爲1-10個獨立地選自天然存在之胺基酸的胺基酸

<400> 101

Val Thr Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 102
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C端延長劑

<400> 102

Val Thr Val Ser Ser Ala
1 5

<210> 103
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp
500 505 510

Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560

Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 104
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 104

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp
500 505 510

Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560

Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

610 615 620

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 105
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp
500 505 510

Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560

Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 106
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp
500 505 510

Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560

Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser

660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 107
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 107

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met

485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
500 505 510

Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly
545 550 555 560

Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 108
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 108

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val

305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
500 505 510

Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly
545 550 555 560

Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg

705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 109
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 109

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
500 505 510

Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly
545 550 555 560

Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 110
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr

355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
500 505 510

Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly
545 550 555 560

Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 111
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg

180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 112
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 113
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 113

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 114

<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 114

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 115
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 116
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 116

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr

20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

420

<210> 117
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 117

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 118
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 118

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 119
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 119

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

```
Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
    210                 215                 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225                 230                 235                 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
                245                 250                 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        275                 280                 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    290                 295                 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305                 310                 315                 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
                325                 330                 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
        355                 360                 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
    370                 375                 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
```

405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 120
<211> 578
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 120

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
            20                  25                  30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
                165                 170                 175
```

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 121
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 121

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu

340 345 350

Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 122
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 122

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val

305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 123
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 124
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
            180                 185                 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
        195                 200                 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
    210                 215                 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225                 230                 235                 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
```

245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 125
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 125

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 126
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 126

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg

180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

```
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385                 390                 395                 400

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
                405                 410                 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            420                 425                 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        435                 440                 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
    450                 455                 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465                 470                 475                 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
                485                 490                 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
            500                 505                 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545                 550                 555                 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                565                 570                 575

Ser Ala
```

<210> 127
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 127

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

```
Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
        355                 360                 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
    370                 375                 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
                405                 410                 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            420                 425                 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        435                 440                 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
    450                 455                 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465                 470                 475                 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
                485                 490                 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
            500                 505                 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        515                 520                 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
    530                 535                 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
```

545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 128
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 128

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 129
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 129

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met

485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 130
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 130

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Gln Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 131
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr

20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 132
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 132

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 133
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 133

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr

355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 134
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 134

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Met Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile

325 330 335

Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 135
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 135

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 136

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 137

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 138

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
245 250 255

Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 139
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 139

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 140
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 140

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Phe Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 141

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Phe Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 142

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Pro Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Phe Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 143

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> X爲L或V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (93)..(93)
<223> X爲L或V

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Xaa Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
100 105 110

<210> 145
<211> 1272
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 145
gacgtgcaat tggtggagtc tggtggcgga gttgtccagc ctggcggcag tctgcggtta 60

tcttgcgccg cttctggcag cattgccagt attcacgcta tgggttggtt caggcaggct 120

cctggtaaag aacgtgagtt tgtggctgtg attacttggt ccggtggtat tacttactac 180

gctgatagcg ttaagggccg gtttacaatt tcccgtgata atagcaaaaa taccgtctat 240

ctgcaaatga acagtctgcg cccggaagat accgccctgt attactgtgc gggcgataaa 300

catcagtcct catggtatga ctactggggg caagggaccc tggtcacggt ctcctccgga 360

ggcggtgggt caggtggcgg aggcagcggt ggaggaggta gtggcggtgg cggtagtggg 420

ggtggaggca gcggaggcgg aggcagtggg ggcggtggat ccgaggtgca gttggtggag 480

tctgggggag gagtggtgca gccgggggggc tctctgagac tctcctgtgc agcctctggt 540

ggcaccttca gtttctatgg catgggctgg ttccgccagg ctccagggaa ggagcgcgag 600

tttgtagcag atattagaac cagtgctggt aggacatact atgcagactc cgtgaagggc 660

cgattcacca tctccagaga caacagcaag aacacggtgt atctgcaaat gaacagcctg 720

cgccctgagg acacggccct gtattactgt gcagcagagc caagtggaat aagtggttgg 780

gactactggg gccaggggac cctggtcacg gtctcgagcg gaggcggtgg gtcaggtggc 840

ggaggcagcg gtggaggagg tagtggcggt ggcggtagtg ggggtggagg cagcggaggc 900

ggaggcagtg ggggcggtgg ctcagaggta caactagtgg agtctggagg tggcgttgtg 960

caaccgggta acagtctgcg ccttagctgc gcagcgtctg gctttacctt cagctccttt 1020

ggcatgagct gggttcgcca ggctccggga aaaggactgg aatgggtttc gtctattagc 1080

ggcagtggta gcgatacgct ctacgcggac tccgtgaagg gccgtttcac catctcccgc 1140

gataacgcca aaactacact gtatctgcaa atgaatagcc tgcgtcctga agatacggcc 1200

ctgtattact gtactattgg tggctcgtta agccgttctt cacagggtac cctggtcacc 1260

gtctcctcag cg 1272

<210> 146
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 146

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Pro Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 147
<211> 85
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 147

Met Arg Phe Pro Ser Ile Phe Thr Ala Val Leu Phe Ala Ala Ser Ser
1 5 10 15

Ala Leu Ala Ala Pro Val Asn Thr Thr Thr Glu Asp Glu Thr Ala Gln
20 25 30

Ile Pro Ala Glu Ala Val Ile Gly Tyr Ser Asp Leu Glu Gly Asp Phe
35 40 45

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

Phe Ile Asn Thr Thr Ile Ala Ser Ile Ala Ala Lys Glu Glu Gly Val
65 70 75 80

Ser Leu Glu Lys Arg
85

<210> 148
<211> 1734
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 148
gacgtgcaat tggtggagtc tggtggcgga gttgtccagc ctggcggcag tctgcggtta 60

tcttgcgccg cttctggcag cattgccagt attcacgcta tgggttggtt caggcaggct 120

cctggtaaag aacgtgagtt tgtggctgtg attacttggt ccggtggtat tacttactac 180

gctgatagcg ttaagggccg gtttacaatt tcccgtgata atagcaaaaa taccgtctat 240

ctgcaaatga acagtctgcg cccggaagat accgccctgt attactgtgc gggcgataaa 300

catcagtcct catggtatga ctactggggg caagggaccc tggtcacggt ctcctccgga 360

ggcggtgggt caggtggcgg aggcagcggt ggaggaggta gtggcggtgg cggtagtggg 420

ggtggaggca gcggaggcgg aggcagtggg ggcggtggat cagaggtgca gttggtggag 480

tctggtggcg gagttgtcca gcctggcggc agtctgcggt tatcttgcgc cgcttctggc 540

agcattgcca gtattcacgc tatgggttgg ttcaggcagg ctcctggtaa agaacgtgag 600

tttgtggctg tgattacttg gtccggtggt attacttact acgctgatag cgttaagggc 660

cggtttacaa tttcccgtga taatagcaaa aataccgtct atctgcaaat gaacagtctg 720

cgcccggaag ataccgccct gtattactgt gcgggcgata aacatcagtc ctcatggtat 780

gactactggg ggcaagggac cctggtcacg gtctcctcag gaggcggtgg gtcaggtggc 840

ggaggcagcg gtggaggagg tagtggcggt ggcggtagtg ggggtggagg cagcggaggc 900

ggaggcagtg ggggcggtgg atccgaggtg cagttggtgg agtctggggg aggagtggtg 960

cagccggggg gctctctgag actctcctgt gcagcctctg gtggcacctt cagtttctat 1020

ggcatgggct ggttccgcca ggctccaggg aaggagcgcg agtttgtagc agatattaga 1080

accagtgctg gtaggacata ctatgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 1140

gacaacagca agaacacggt gtatctgcaa atgaacagcc tgcgccctga ggacacggcc 1200

ctgtattact gtgcagcaga gccaagtgga ataagtggtt gggactactg gggccagggg 1260

accctggtca cggtctcgag cggaggcggt gggtcaggtg gcggaggcag cggtggagga 1320

ggtagtggcg gtggcggtag tgggggtgga ggcagcggag gcggaggcag tgggggcggt 1380

ggctcagagg tacaactagt ggagtctgga ggtggcgttg tgcaaccggg taacagtctg 1440

cgccttagct gcgcagcgtc tggctttacc ttcagctcct ttggcatgag ctgggttcgc 1500

caggctccgg gaaaaggact ggaatgggtt tcgtctatta gcggcagtgg tagcgatacg 1560

ctctacgcgg actccgtgaa gggccgtttc accatctccc gcgataacgc caaaactaca 1620

ctgtatctgc aaatgaatag cctgcgtcct gaagatacgg ccctgtatta ctgtactatt 1680

ggtggctcgt taagccgttc ttcacagggt accctggtca ccgtctcctc agcg 1734

<210> 149
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 149

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
            180                 185                 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
        195                 200                 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
    210                 215                 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225                 230                 235                 240
```

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 150
<211> 1734
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 150

Gly Ala Cys Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Thr
20 25 30

Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys
35 40 45

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr Ala Thr Cys Thr Thr
50 55 60

Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly
65 70 75 80

Cys Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Thr Thr Cys Ala Cys
85 90 95

Gly Cys Thr Ala Thr Gly Gly Gly Thr Thr Gly Gly Thr Thr Cys Ala
100 105 110

Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala
115 120 125

Ala Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr Gly
130 135 140

Gly Cys Thr Gly Thr Gly Ala Thr Thr Ala Cys Thr Thr Gly Gly Thr
145 150 155 160

Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Thr Ala
165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Thr Ala Gly Cys Gly Thr Thr
180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Thr Ala Cys Ala Ala
195 200 205

Thr Thr Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Thr Ala Ala Thr Ala Gly
210 215 220

Cys Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Ala Thr
225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys
245 250 255

Thr Gly Cys Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys
260 265 270

Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr
275 280 285

Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Ala Ala Cys Ala Thr Cys
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly Ala
305 310 315 320

Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly
325 330 335

Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly Thr Cys Thr
340 345 350

Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly
355 360 365

Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys
370 375 380

Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala
385 390 395 400

Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly
405 410 415

Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys
420 425 430

Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala
450 455 460

Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly
465 470 475 480

Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly
485 490 495

Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys
500 505 510

Thr Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr
515 520 525

Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala
530 535 540

Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Thr Thr Cys Thr Ala Thr Gly Gly
545 550 555 560

Cys Ala Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Gly Cys
565 570 575

Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly
580 585 590

Ala Gly Cys Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr Ala Gly Cys
595 600 605

Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly Thr
610 615 620

Gly Cys Thr Gly Gly Thr Ala Gly Gly Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr
625 630 635 640

Ala Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala
645 650 655

Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys
660 665 670

Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala
675 680 685

Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Ala Thr Cys Thr
690 695 700

Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly
705 710 715 720

Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly
725 730 735

Cys Cys Cys Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys
740 745 750

Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala
755 760 765

Ala Thr Ala Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr
770 775 780

Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys
785 790 795 800

Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly Thr Cys Thr Cys Gly
805 810 815

Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Thr
820 825 830

Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly
835 840 845

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala Gly Thr
850 855 860

Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gly
865 870 875 880

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly
885 890 895

Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Gly
900 905 910

Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly
915 920 925

Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys
930 935 940

Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr Gly
945 950 955 960

Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Thr Cys
965 970 975

Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys
980 985 990

Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys
995 1000 1005

Thr Thr Cys Ala Gly Thr Thr Thr Cys Thr Ala Thr Gly Gly Cys
1010 1015 1020

Ala Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Gly Cys
1025 1030 1035

Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly
1040 1045 1050

Gly Ala Gly Cys Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr Ala
1055 1060 1065

Gly Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Ala Gly Ala Ala Cys Cys
1070 1075 1080

Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Ala Gly Gly Ala Cys Ala
1085 1090 1095

Thr Ala Cys Thr Ala Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys
1100 1105 1110

Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys
1115 1120 1125

Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys
1130 1135 1140

Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly
1145 1150 1155

Gly Thr Gly Thr Ala Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly
1160 1165 1170

Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Cys Thr
1175 1180 1185

Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
1190 1195 1200

Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala
1205 1210 1215

Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Ala
1220 1225 1230

Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys
1235 1240 1245

Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys Cys
1250 1255 1260

Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys
1265 1270 1275

Thr Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly
1280 1285 1290

Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys
1295 1300 1305

Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr
1310 1315 1320

Ala Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr
1325 1330 1335

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys
1340 1345 1350

Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys
1355 1360 1365

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala
1370 1375 1380

Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Cys Thr Ala
1385 1390 1395

Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr
1400 1405 1410

Gly Gly Cys Gly Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala Cys Cys Gly
1415 1420 1425

Gly Gly Thr Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Cys Gly Cys
1430 1435 1440

Cys Thr Thr Ala Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Cys Gly
1445 1450 1455

Thr Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Thr Ala Cys Cys Thr Thr Cys
1460 1465 1470

Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Thr Gly
1475 1480 1485

Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Gly
1490 1495 1500

Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala
1505 1510 1515

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Thr Thr Cys Gly
1520 1525 1530

Thr Cys Thr Ala Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Thr
1535 1540 1545

Gly Gly Thr Ala Gly Cys Gly Ala Thr Ala Cys Gly Cys Thr Cys
1550 1555 1560

Thr Ala Cys Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
1565 1570 1575

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys
1580 1585 1590

Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Gly Ala Thr Ala Ala Cys
1595 1600 1605

Gly Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly
1610 1615 1620

Thr Ala Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr
1625 1630 1635

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala
1640 1645 1650

Gly Ala Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Thr Ala Thr
1655 1660 1665

Thr Ala Cys Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly Thr
1670 1675 1680

Gly Gly Cys Thr Cys Gly Thr Thr Ala Ala Gly Cys Cys Gly Thr
1685 1690 1695

Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr Ala Cys Cys
1700 1705 1710

Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys
1715 1720 1725

Thr Cys Ala Gly Cys Gly
1730

<210> 151
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 151

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
            20                  25                  30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
                165                 170                 175
```

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Pro Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
545 550 555 560

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser Ala

<210> 152
<211> 2196
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 152
gacgtgcaat tggtggagtc tggtggcgga gttgtccagc ctggcggcag tctgcggtta 60

tcttgcgccg cttctggcag cattgccagt attcacgcta tgggttggtt caggcaggct 120

cctggtaaag aacgtgagtt tgtggctgtg attacttggt ccggtggtat tacttactac 180

gctgatagcg ttaagggccg gtttacaatt tcccgtgata atagcaaaaa taccgtctat 240

ctgcaaatga acagtctgcg cccggaagat accgccctgt attactgtgc gggcgataaa 300

catcagtcct catggtatga ctactggggg caagggaccc tggtcacggt ctcctccgga 360

ggcggtgggt caggtggcgg aggcagcggt ggaggaggta gtggcggtgg cggtagtggg 420

ggtggaggca gcggaggcgg aggcagtggg ggcggtggat cagaggtgca gttggtggag 480

tctggtggcg gagttgtcca gcctggcggc agtctgcggt tatcttgcgc cgcttctggc 540

agcattgcca gtattcacgc tatgggttgg ttcaggcagg ctcctggtaa agaacgtgag 600

tttgtggctg tgattacttg gtccggtggt attacttact acgctgatag cgttaagggc 660

cggtttacaa tttcccgtga taatagcaaa aataccgtct atctgcaaat gaacagtctg 720

cgcccggaag ataccgccct gtattactgt gcgggcgata aacatcagtc ctcatggtat 780

gactactggg ggcaagggac cctggtcacg gtctcctcag gaggcggtgg gtcaggtggc 840

ggaggcagcg gtggaggagg tagtggcggt ggcggtagtg ggggtggagg cagcggaggc 900

ggaggcagtg gggggcggtgg atccgaggtg cagttggtgg agtctggggg aggagtggtg 960

cagccggggg gctctctgag actctcctgt gcagcctctg gtggcacctt cagtttctat 1020

ggcatgggct ggttccgcca ggctccaggg aaggagcgcg agtttgtagc agatattaga 1080

accagtgctg gtaggacata ctatgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 1140

gacaacagca agaacacggt gtatctgcaa atgaacagcc tgcgccctga ggacacggcc 1200

ctgtattact gtgcagcaga gccaagtgga ataagtggtt gggactactg gggccagggg 1260

accctggtca cggtctcgag cggaggcggt gggtcaggtg gcggaggcag cggtggagga 1320

ggtagtggcg gtggcggtag tgggggtgga ggcagcggag gcggaggcag tgggggcggt 1380

ggatcagagg tgcagttggt ggagtctggg ggaggagtgg tgcagccggg gggctctctg 1440

agactctcct gtgcagcctc tggtggcacc ttcagtttct atggcatggg ctggttccgc 1500

caggctccag ggaaggagcg cgagtttgta gcagatatta gaaccagtgc tggtaggaca 1560

tactatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaacag caagaacacg 1620

gtgtatctgc aaatgaacag cctgcgccct gaggacacgg ccctgtatta ctgtgcagca 1680

gagccaagtg gaataagtgg ttgggactac tggggccagg ggaccctggt cacggtctcc 1740

tcaggaggcg gtgggtcagg tggcggaggc agcggtggag gaggtagtgg cggtggcggt 1800

agtgggggtg gaggcagcgg aggcggaggc agtgggggcg gtggatcaga ggtgcaacta 1860

gtggagtctg gaggtggcgt tgtgcaaccg ggtaacagtc tgcgccttag ctgcgcagcg 1920

tctggcttta ccttcagctc ctttggcatg agctgggttc gccaggctcc gggaaaagga 1980

ctggaatggg tttcgtctat tagcggcagt ggtagcgata cgctctacgc ggactccgtg 2040

aagggccgtt tcaccatctc ccgcgataac gccaaaacta cactgtatct gcaaatgaat 2100

agcctgcgtc ctgaagatac ggccctgtat tactgtacta ttggtggctc gttaagccgt 2160

tcttcacagg gtaccctggt caccgtctcc tcagcg 2196

<210> 153
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 153

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His Ala Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Thr Trp Ser
195 200 205

Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp Lys His Gln
245 250 255

Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr
325 330 335

Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
340 345 350

Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
370 375 380

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

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met
485 490 495

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp
500 505 510

Ile Arg Thr Ser Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560

Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
625 630 635 640

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
645 650 655

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
660 665 670

Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
675 680 685

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
690 695 700

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
705 710 715 720

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
725 730

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 154

Lys Thr Ser Gln Asn Ile Phe Glu Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 155

Asn Ala Ser Pro Leu Gln Ala
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 156

His Gln Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 157

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr His Met Ala
1 5 10

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 158

Ser Ile Thr Leu Asp Ala Thr Tyr Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 159

His Arg Gly Phe Ser Val Trp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 160

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 161
<211> 16
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 161

Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 162

Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala
1 5 10

<210> 163
<211> 11
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 163

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ile Ser Val His
1 5 10

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 164

Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 大鼠屬

<400> 165

Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 166

Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 167

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 168

Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 169

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 170

His Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 171

Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 172
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化小鼠

<400> 172

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

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 173
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化小鼠

<400> 173

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 Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 174
<211> 440
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

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

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 175
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser 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 Ser Ser Asn Trp Pro Arg
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 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 176
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 176

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 177
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 177

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 178
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 178

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 179
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 179

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 180
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 180

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 181
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 181

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 182
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 182

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 183
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 183

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 184
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 184

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 185
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 185

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 186
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 186

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 187
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 187

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 188
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 188

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 189
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 189

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 190
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 190

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 191
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 191

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 192
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 192

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp His Asp
115 120 125

Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
130 135 140

Gly Ala Ala His His His His His His
145 150

<210> 193
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 193

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Asp Ile Arg Thr Ser
195 200 205

Ala Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Pro Ser Gly
245 250 255

Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335

Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
355 360 365

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
405 410 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
420

<210> 194
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<400> 194

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
180 185 190

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
225 230 235 240

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
245 250 255

Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 195
<211> 138
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly
1 5 10 15

Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val
35 40 45

Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
50 55 60

Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile
65 70 75 80

Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu
85 90 95

Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln
100 105 110

Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe His His
115 120 125

His His His His His His His Gly Gly Gln
130 135

<210> 196
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化美洲駝

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X爲E或D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (74)..(74)
<223> X爲S, V, G, R, Q, M, H, T, D, E, W, F, K, A, Y或P

<400> 196

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Pro Ser Gly Ile Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> mat_peptide
<222> (36)..(223)

<400> 197

```
Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
-35                 -30                 -25                 -20

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
                -15                 -10                 -5

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
        -1  1               5                   10

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
    15                  20                  25

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
30                  35                  40                  45

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
                50                  55                  60

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
            65                  70                  75

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
        80                  85                  90

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
    95                  100                 105

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
110                 115                 120                 125
```

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
130 135 140

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
145 150 155

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
160 165 170

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
175 180 185

<210> 198
<211> 288
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> mat_peptide
<222> (21)..(288)

<400> 198

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
-20 -15 -10 -5

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
-1 1 5 10

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
15 20 25

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
30 35 40

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
45 50 55 60

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
65 70 75

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
80 85 90

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
95 100 105

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
110 115 120

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
125 130 135 140

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
145 150 155

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
160 165 170

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
175 180 185

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
190 195 200

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
205 210 215 220

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
225 230 235

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
240 245 250

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
255 260 265

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 美洲駝

<400> 199

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 美洲駝

<400> 200

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 201
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 美洲駝

<400> 201

Gly Gly Ser Leu Ser Arg
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種PD1/CTLA4結合劑，其包含一或多個結合至PD1之ISVD，其包含胺基酸序列：

(SEQ ID NO: 135)

DVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCAASGSIAS IHAMGWFRQA PGKEREFVAV ITWSGGITYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTVY LQMNSLRPED TALYYCAGDK HQSSWYDYWG QGTLVTVSS

或變異體SEQ ID NO: 135，其中D1經E取代；及

一或多個結合至CTLA4之ISVD，其包含胺基酸序列：

(SEQ ID NO: 143)

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSS，或

(SEQ ID NO: 196)

X_1VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDX_2 SKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSS ，

其中X_1為D或E且其中X_2為S、V、G、R、Q、M、H、T、D、E、W、F、K、A、Y或P；

及視情況之半衰期延長劑及/或C端延長劑。

【請求項2】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑在各ISVD之間包含肽連接子。

【請求項3】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含：

包含SEQ ID NO: 135中所述之胺基酸序列的PD1 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 143 中所述之胺基酸序列或其中X_1經E取代之SEQ ID NO: 196之變異體的CTLA4 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 144中所述之胺基酸序列的HSA ISVD；及

C端丙胺酸。

【請求項4】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含：

包含SEQ ID NO: 135中所述之胺基酸序列的PD1 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 135中所述之胺基酸序列或其中D1經E取代之SEQ ID NO: 135之變異體的PD1 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 143中所述之胺基酸序列或其中X_1經E取代之SEQ ID NO: 196之變異體的CTLA4 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 144中所述之胺基酸序列的HSA ISVD；及

C端丙胺酸。

【請求項5】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含：

包含SEQ ID NO: 135中所述之胺基酸序列的PD1 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 143 中所述之胺基酸序列或其中X_1經E取代之SEQ

ID NO: 196之變異體的CTLA4 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 143 中所述之胺基酸序列或其中X_1經E取代之SEQ ID NO: 196之變異體的CTLA4 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 144中所述之胺基酸序列的HSA ISVD；及

C端丙胺酸。

【請求項6】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含：

包含SEQ ID NO: 135中所述之胺基酸序列的PD1 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 135 中所述之胺基酸序列或其中D1經E取代之SEQ ID NO: 135之變異體的PD1 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 143 中所述之胺基酸序列或其中X_1經E取代之SEQ ID NO: 196之變異體的CTLA4 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 143 中所述之胺基酸序列或其中X_1經E取代之SEQ ID NO: 196之變異體之胺基酸序列的CTLA4 ISVD；

包含SEQ ID NO: 86中所述之胺基酸序列的35GS連接子；

包含SEQ ID NO: 144中所述之胺基酸序列的HSA ISVD；及

C端丙胺酸。

【請求項7】

如請求項2之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含肽連接子，其中該肽連接子包含胺基酸序列GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 86)。

【請求項8】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含SEQ ID NO: 146、149、151或153中所述之胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含半衰期延長劑，該半衰期延長劑係包含以下之人類血清白蛋白ISVD：

包含胺基酸序列GFTFSSFGMS (SEQ ID NO: 199)或SFGMS (SEQ ID NO:199之胺基酸6-10)之CDR1；

包含胺基酸序列SISGSGSDTLYADSVK (SEQ ID NO: 200)或SISGSGSDTL(SEQ ID NO:200之胺基酸1-10)之CDR2；及

包含胺基酸序列GGSLSR (SEQ ID NO: 201)之CDR3。

【請求項10】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含半衰期延長劑，該半衰期延長劑為結合至人類血清白蛋白之ISVD，其中該ISVD包含以下胺基酸序列：

EVQLVESGGG XVQPGNSLRL SCAASGFTFS SFGMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLY LQMNSLRPED TAXYYCTIGG SLSRSSQGTL VTVSSA (SEQ ID NO: 144)。

【請求項11】

如請求項1之PD1/CTLA4結合劑，其中該PD1/CTLA4結合劑包含C端延長劑，該C端延長劑為丙胺酸。

【請求項12】

一種PD1/CTLA4結合劑，其係藉由以下製備：將編碼如請求項1之PD1/CTLA4結合劑之聚核苷酸引入宿主細胞中，且將該宿主細胞在培養基中在有利於自該聚核苷酸表現該PD1/CTLA4結合劑之條件下培養，且視情況自該宿主細胞及/或該培養基純化該PD1/CTLA4結合劑。

【請求項13】

一種組合物，其包含如請求項1之PD1/CTLA4結合劑及醫藥上可接受之載劑。

【請求項14】

一種PD1/CTLA4結合劑，其包含SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151或SEQ ID NO:153所載之胺基酸序列。

【請求項15】

一種組合物，其包含如請求項14之PD1/CTLA4結合劑及醫藥上可接受之載劑。

【發明圖式】

根據 Kabat之編號 (VH)	根據 Chotia之編號 (VH)	Aho編號	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---
來源： http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html			

【圖1】

SEQ ID NO	描述	序列
1	WO 2008/071447, SEQ ID NO: 348 (102C12)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTQVTVSS
2	參考A	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSS
3	CDR1 (Kabat)	IHAMG
4	CDR2 (kabat)	VITWSGGITYYADSVKG
5	CDR3 (kabat/Abm)	DKHQSSWYDY
6	CDR1 (Abm)	GSIASIHAMG
7	CDR2 (Abm)	VITWSGGITY
8	CDR3 (Kabat/Abm)	DKHQSSWYDY
9	參考A：(11F01)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVSS
10	CDR1 (kabat)	FYGMG
11	CDR2 (kabat)	DIRTSAGRTYYADSVKG
12	CDR3 (kabat/Abm)	EMSGISGWDY
13	CDR1 (Abm)	GGTFSFYGMG
14	CDR2 (Abm)	DIRTSAGRTY
15	CDR3 (Kabat/Abm)	EMSGISGWDY

【圖2】

SEQ ID NO	描述	序列
16	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTATYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSS
17	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVKVSS
18	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVQVSS
19	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVKS
20	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVQS
21	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVKVSS
22	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVQVSS
23	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVKS
24	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVQS
25	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSS

【圖3A-1】

SEQ ID NO	描述	序列
26	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVKVSS
27	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVQVSS
28	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVKS
29	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVQS
30	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPG KEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSS
31	PD1結合部分	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSS
32	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTATYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSA
33	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVKVSSA
34	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVQVSSA
35	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVKSA

【圖3A-2】

SEQ ID NO	描述	序列
36	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVQSA
37	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVKVSSA
38	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVQVSSA
39	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVKSA
40	PD1結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVQSA
41	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSA
42	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVKVSSA
43	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVQVSSA
44	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVKSA

【圖3A-3】

SEQ ID NO	描述	序列
45	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVQSA
46	PD1結合部分	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPG KEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSA
47	PD1結合部分	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAP GKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSA

【圖3A-4】

```
                                  20                  40                  60
                                  |                   |                   |
 SEQIDNO:1 EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCAASGSIAS IHAMGWFRQA PGKEREFVAV ITWSGGITYY 60
 SEQIDNO:2 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:16 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:17 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:18 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:19 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:20 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:21 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:22 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:23 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:24 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:25 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:26 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:27 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:28 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:29 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:30 .......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:31 D......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:32 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:33 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:34 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:35 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:36 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:37 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:38 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:39 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:40 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:41 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:42 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:43 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:44 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:45 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:46 .......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:47 D......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
```

【圖3B-1】

```
                                    80                  100                 120
                                    |                   |                   |
 SEQIDNO:1 ADSVKGRFTI SRDNAKNTVY LQMNSLKPED TAIYYCAGDK HQSSWYDYWG QGTQVTVSS- 119
 SEQIDNO:2 .......... .......... .......... .......... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:16 .......... .......... .......... ..T....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:17 .......... .......... .......... .......... .......... ...L.K...- 119
SEQIDNO:18 .......... .......... .......... .......... .......... ...L.Q...- 119
SEQIDNO:19 .......... .......... .......... .......... .......... ...L...K.- 119
SEQIDNO:20 .......... .......... .......... .......... .......... ...L...Q.- 119
SEQIDNO:21 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.K...- 119
SEQIDNO:22 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.Q...- 119
SEQIDNO:23 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...K.- 119
SEQIDNO:24 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...Q.- 119
SEQIDNO:25 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:26 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.K...- 119
SEQIDNO:27 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.Q...- 119
SEQIDNO:28 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...K.- 119
SEQIDNO:29 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...Q.- 119
SEQIDNO:30 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:31 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:32 .......... .......... .......... ..T....... .......... ...L.....A 120
SEQIDNO:33 .......... .......... .......... .......... .......... ...L.K...A 120
SEQIDNO:34 .......... .......... .......... .......... .......... ...L.Q...A 120
SEQIDNO:35 .......... .......... .......... .......... .......... ...L...K.A 120
SEQIDNO:36 .......... .......... .......... .......... .......... ...L...Q.A 120
SEQIDNO:37 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.K...A 120
SEQIDNO:38 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.Q...A 120
SEQIDNO:39 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...K.A 120
SEQIDNO:40 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...Q.A 120
SEQIDNO:41 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.....A 120
SEQIDNO:42 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.K...A 120
SEQIDNO:43 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L.Q...A 120
SEQIDNO:44 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...K.A 120
SEQIDNO:45 .......... .......... .......... ..L....... .......... ...L...Q.A 120
SEQIDNO:46 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....A 120
SEQIDNO:47 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....A 120
```

【圖3B-2】

SEQ ID NO	描述	序列
48	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTATYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVSS
49	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVKVSS
50	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVQVSS
51	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVKS
52	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVQS
53	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVKVSS
54	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVQVSS
55	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVKS
56	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVQS

【圖4A-1】

SEQ ID NO	描述	序列
57	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVSS
58	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVKVSS
59	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVQVSS
60	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVKS
61	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVQS
62	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSS
63	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSS
64	CTLA4結合部分	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSS
65	CTLA4結合部分	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSS

【圖4A-2】

SEQ ID NO	描述	序列
66	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTATYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVSSA
67	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVKVSSA
68	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVQVSSA
69	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVKSA
70	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVQSA
71	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVKVSSA
72	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVQVSSA
73	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVKSA
74	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVQSA

【圖4A-3】

SEQ ID NO	描述	序列
75	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVSSA
76	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVKVSSA
77	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVQVSSA
78	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVKSA
79	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTQVTVQSA
80	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSA
81	CTLA4結合部分	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSA
82	CTLA4結合部分	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSA
83	CTLA4結合部分	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAP GKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSA

【圖4A-4】

```
                                    20                  40                  60
                                    |                   |                   |
 SEQIDNO:9 EVQLVESGGG LVQAGGSLRL SCAASGGTFS FYGMGWFRQA PGKEQEFVAD IRTSAGRTYY 60
SEQIDNO:50 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:51 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:52 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:53 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:54 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:55 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:56 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:57 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:58 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:59 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:60 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:61 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:62 .......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:63 .......... V..P...... .......... .......... ....R..... .......... 60
SEQIDNO:64 D......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:65 D......... V..P...... .......... .......... ....R..... .......... 60
SEQIDNO:66 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:67 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:68 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:69 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:70 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:71 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:72 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:73 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:74 .......... .......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:75 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:76 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:77 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:78 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:79 .......... V......... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:80 .......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:81 .......... V..P...... .......... .......... ....R..... .......... 60
SEQIDNO:82 D......... V..P...... .......... .......... .......... .......... 60
SEQIDNO:83 D......... V..P...... .......... .......... ....R..... .......... 60
```

【圖4B-1】

```
                                      80                  100                 120
                                      |                   |                   |
SEQIDNO:9  ADSVKGRFTI SRDNAKNTVY LQMNSLKPED TAVYYCAAEM SGISWGDYWG QGTQVTVSS- 119
SEQIDNO:50 .......... .......... .......... .......... .......... .....Q...- 119
SEQIDNO:51 .......... .......... .......... .......... .......... .......K.- 119
SEQIDNO:52 .......... .......... .......... .......... .......... .......Q.- 119
SEQIDNO:53 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....K...- 119
SEQIDNO:54 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....Q...- 119
SEQIDNO:55 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......K.- 119
SEQIDNO:56 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......Q.- 119
SEQIDNO:57 .......... .......... .......... ..L....... .......... ..........- 119
SEQIDNO:58 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....K...- 119
SEQIDNO:59 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....Q...- 119
SEQIDNO:60 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......K.- 119
SEQIDNO:61 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......Q.- 119
SEQIDNO:62 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:63 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:64 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:65 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....- 119
SEQIDNO:66 .......... .......... .......... ..T....... .......... ..........A 120
SEQIDNO:67 .......... .......... .......... .......... .......... .....K...A 120
SEQIDNO:68 .......... .......... .......... .......... .......... .....Q...A 120
SEQIDNO:69 .......... .......... .......... .......... .......... .......K.A 120
SEQIDNO:70 .......... .......... .......... .......... .......... .......Q.A 120
SEQIDNO:71 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....K...A 120
SEQIDNO:72 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....Q...A 120
SEQIDNO:73 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......K.A 120
SEQIDNO:74 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......Q.A 120
SEQIDNO:75 .......... .......... .......... ..L....... .......... ..........A 120
SEQIDNO:76 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....K...A 120
SEQIDNO:77 .......... .......... .......... ..L....... .......... .....Q...A 120
SEQIDNO:78 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......K.A 120
SEQIDNO:79 .......... .......... .......... ..L....... .......... .......Q.A 120
SEQIDNO:80 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....A 120
SEQIDNO:81 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....A 120
SEQIDNO:82 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....A 120
SEQIDNO:83 .......... ....S..... ......R... ..L....... .......... ...L.....A 120
```

【圖4B-2】

SEQ ID NO	描述	序列
84	白蛋白結合奈米抗體	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
85	白蛋白結合奈米抗體	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
86	35GS連接子	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
87	HIS6-FLAG3標籤	HHHHHHGAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAA
88	C端	VTVKS
89	C端	VTVQS
90	C端	VKVSS
91	C端	VQVSS
92	C端	VTVKSX(n)
93	C端	VTVQSX(n)
94	C端	VKVSSX(n)
95	C端	VQVSSX(n)
96	C端	VTVKSA
97	C端	VTVQSA
98	C端	VKVSSA
99	C端	VQVSSA
100	C端	VTVSS
101	C端	VTVSSX(n)
102	C端	VTVSSA

【圖5】

【圖6-1】

SEQ ID NO	序列
103	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGV VQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDT ALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
104	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGV VQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDT ALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
105	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGV VQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDT ALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVVQP GGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYY CTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

【圖6-2】

106	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGV VQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDT ALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQP GGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYY CTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
107	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVES GGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGV VQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA LYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
108	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGVV QPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSA

109	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGV VQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA LYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVVQPG GSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYC TIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
110	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVV QPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVVQPGG SLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSA
111	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

【圖6-3】

【圖6-4】

112	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
113	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLES GGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
114	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPE DTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
115	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
116	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

117	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPE DTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
118	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPE DTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
119	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
120	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

【圖6-5】

【圖6-6】

121	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGV VQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA LYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
122	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGV VQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA LYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
123	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
124	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

【圖6-7】

125	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGV VQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA LYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
126	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVV QPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
127	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
128	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

【圖6-8】

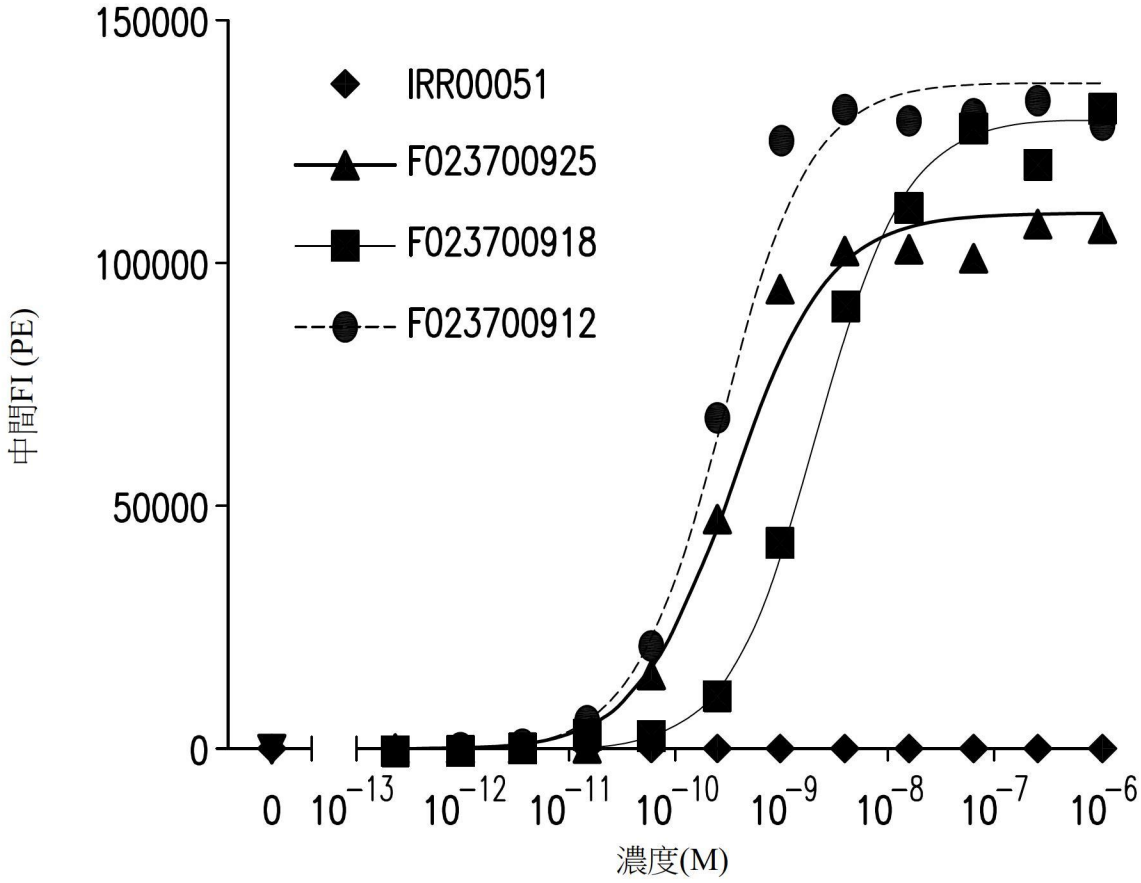
129	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGV VQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA LYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
130	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGV VQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTA LYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
131	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
132	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

133	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEQEFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVV QPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
134	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTALYYCAAEMSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGVV QPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

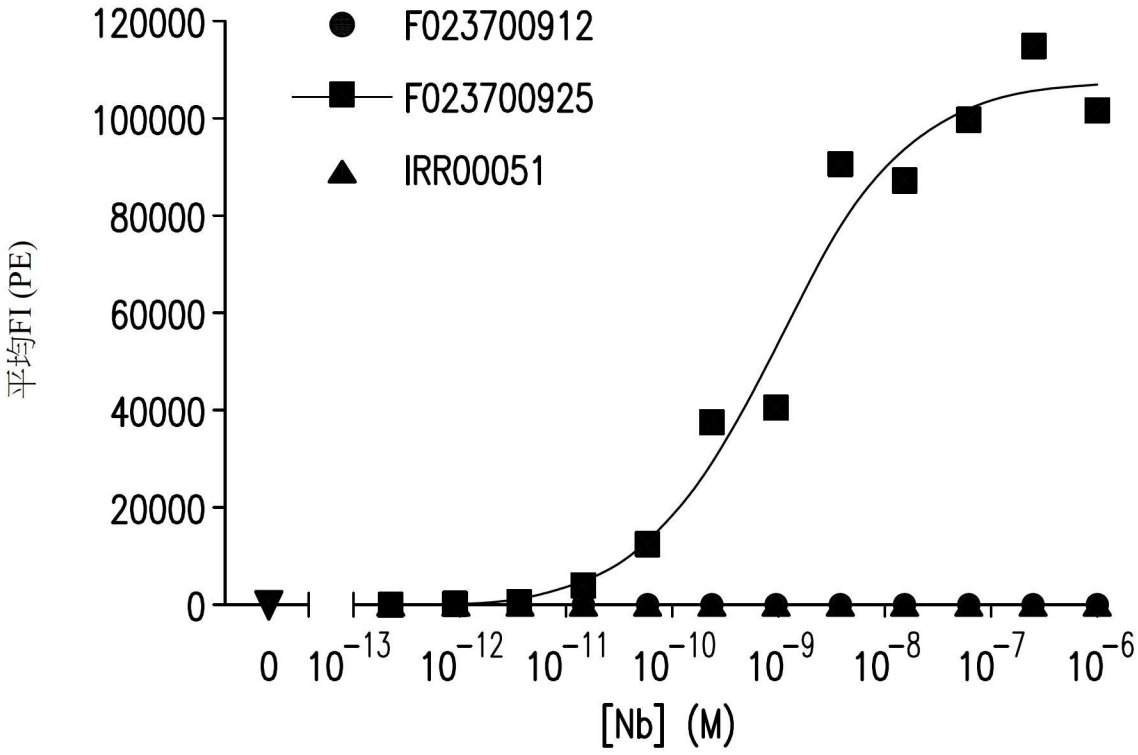
【圖6-9】

經工程改造之酵母
主要形式
G0
G1
G2
Man5
中國倉鼠卵巢
主要形式
G0-F
G1-F
G2-F
G0
G1
G2
Man5
-Asn

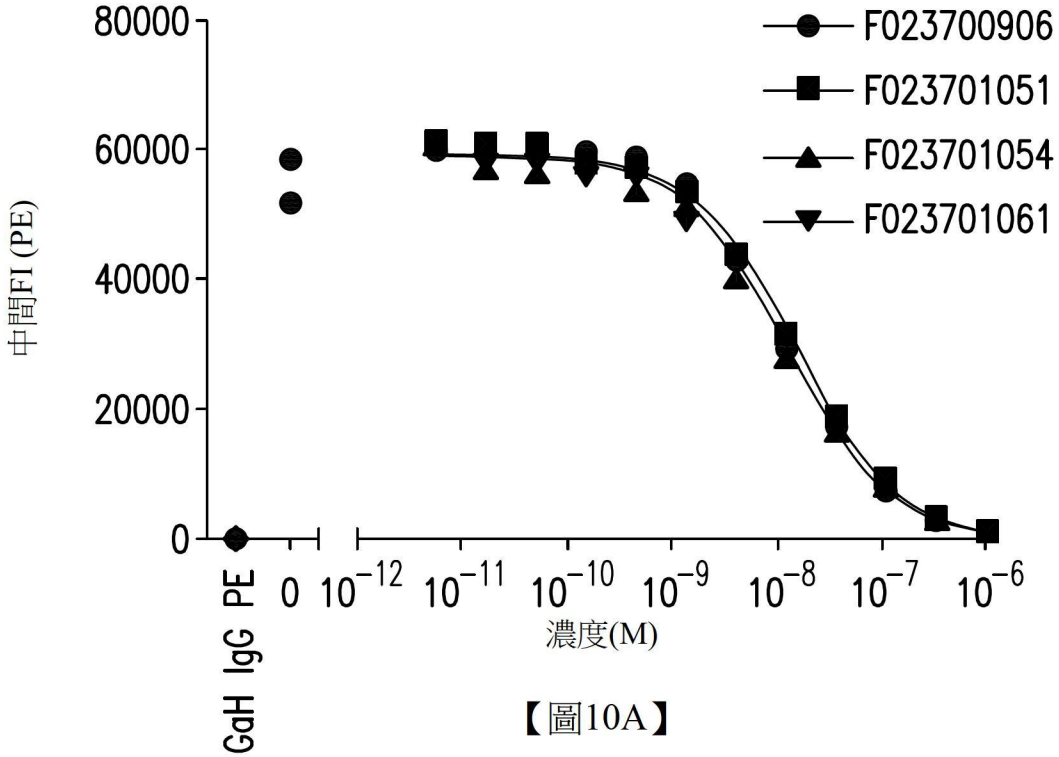
【圖7】


150000
100000
50000
0
中間FI (PE)
IRR00051
F023700925
F023700918
F023700912
0
10^{-13}
10^{-12}
10^{-11}
10^{-10}
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
濃度(M)

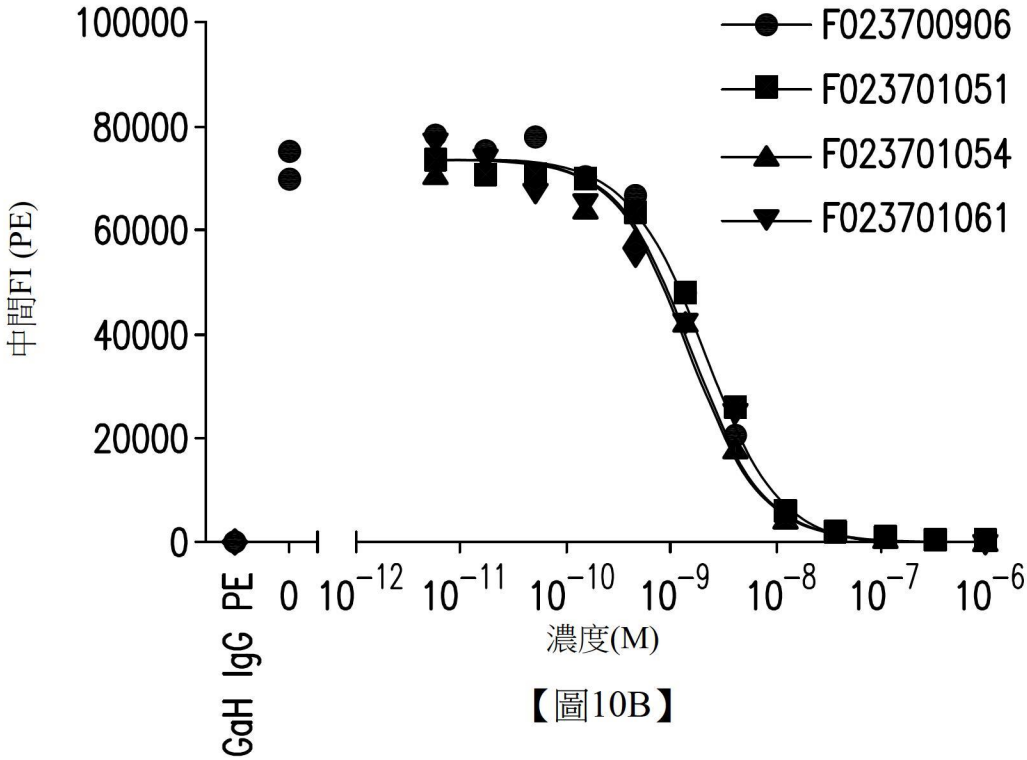
【圖8】


120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
平均FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0
10−13
10−12
10−11
10−10
10−9
10−8
10−7
10−6
[Nb] (M)

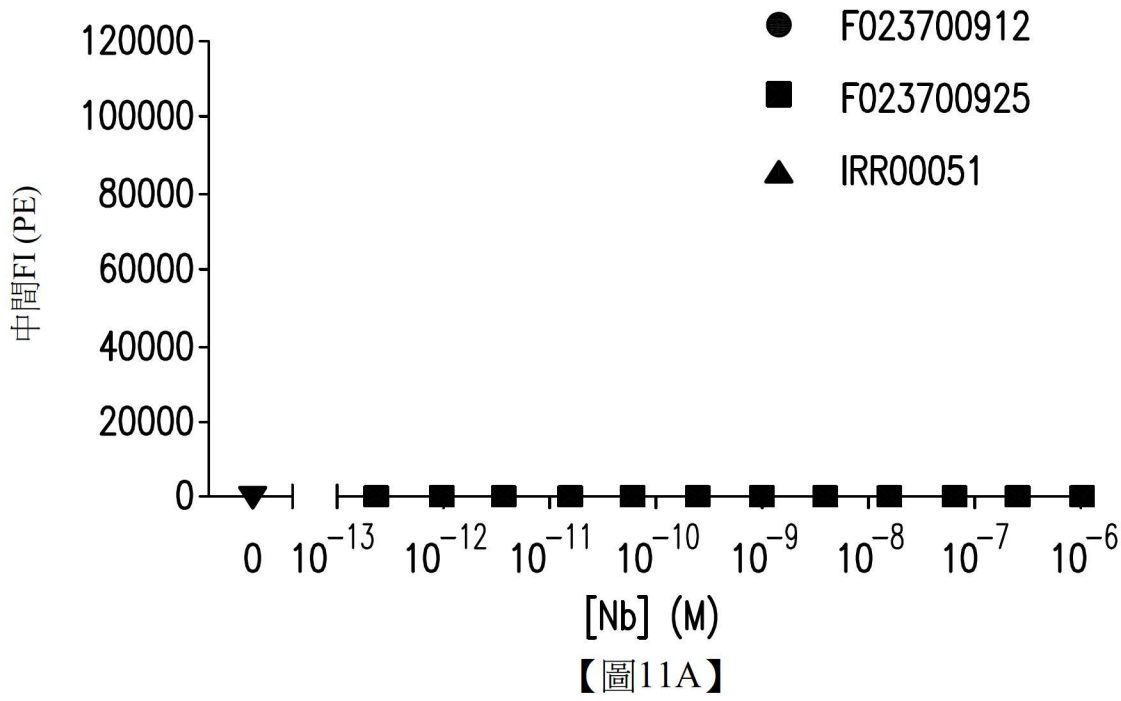
【圖9】


80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700906
F023701051
F023701054
F023701061
GaH IgG PE
0 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
濃度(M)

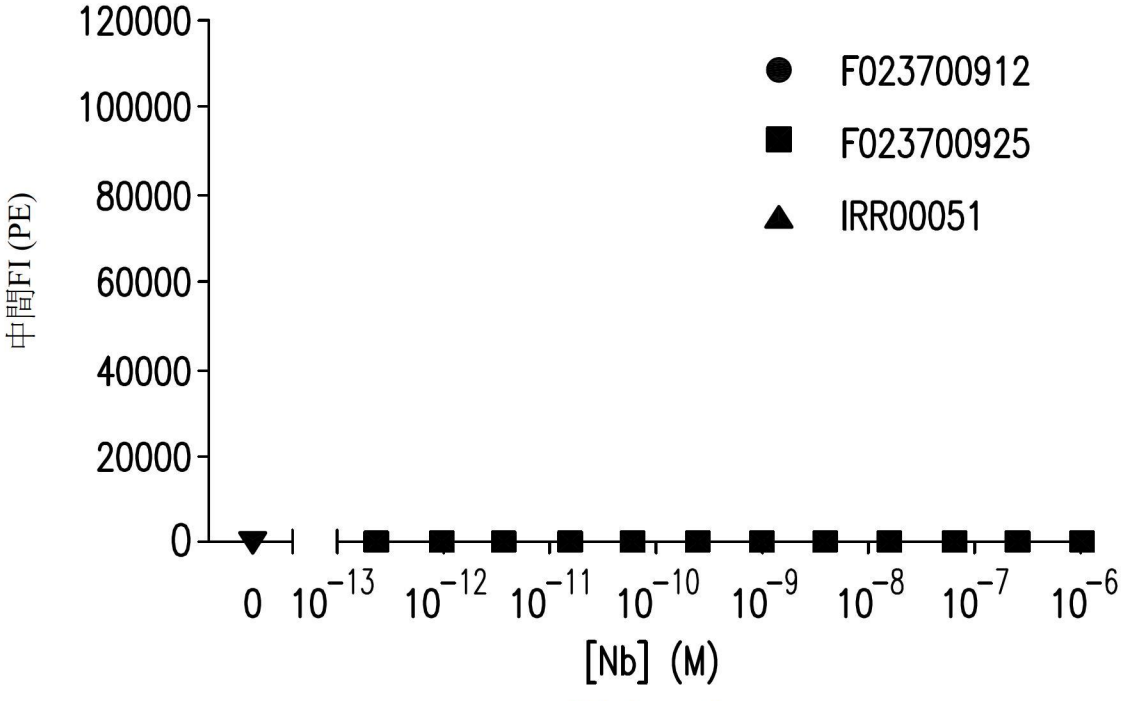
【圖10A】


100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700906
F023701051
F023701054
F023701061
GaH IgG PE
0 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
濃度(M)

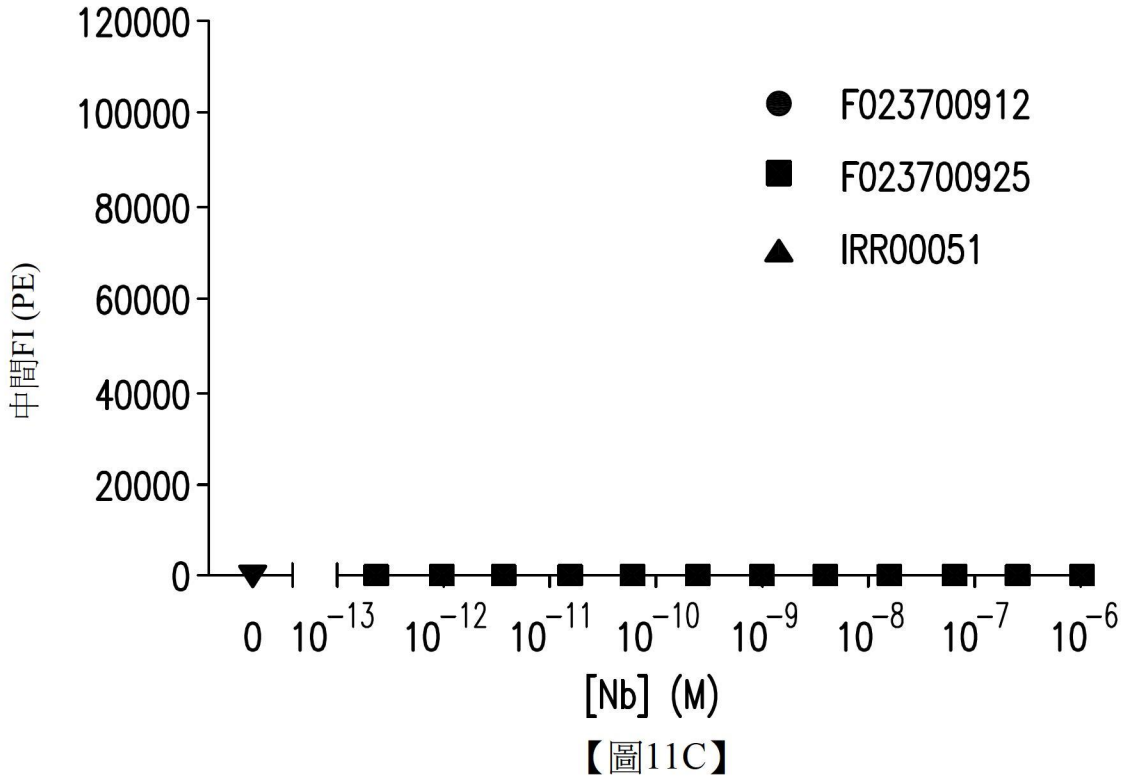
【圖10B】


F023700912
F023700925
IRR00051
中間FI (PE)
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
10^{-13}
10^{-12}
10^{-11}
10^{-10}
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
[Nb] (M)

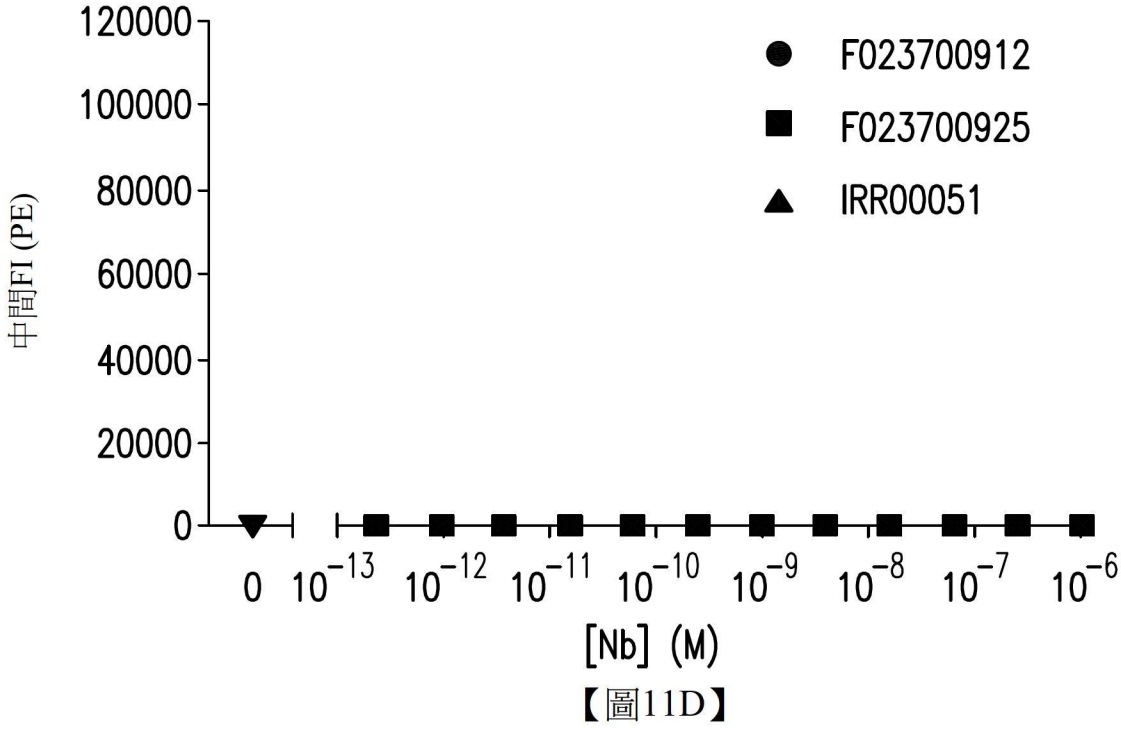
【圖11A】


F023700912
F023700925
IRR00051
中間FI (PE)
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
10^{-13}
10^{-12}
10^{-11}
10^{-10}
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
[Nb] (M)

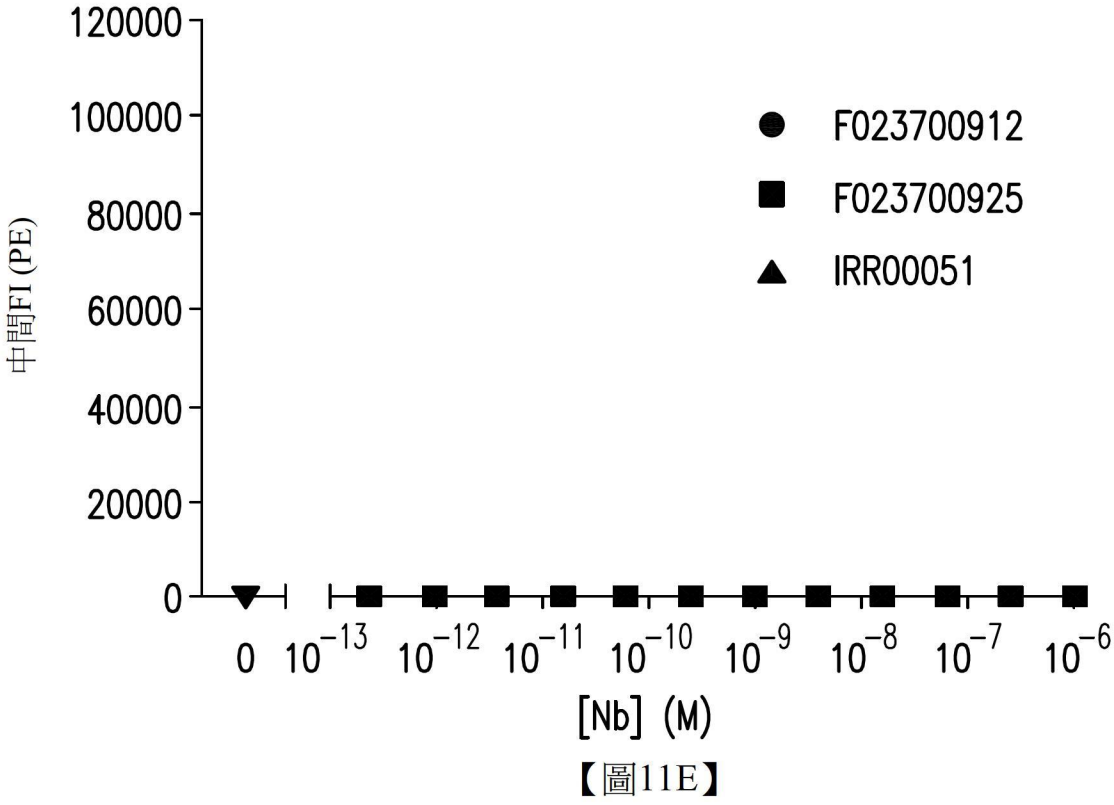
【圖11B】


120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0 10−13 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
[Nb] (M)

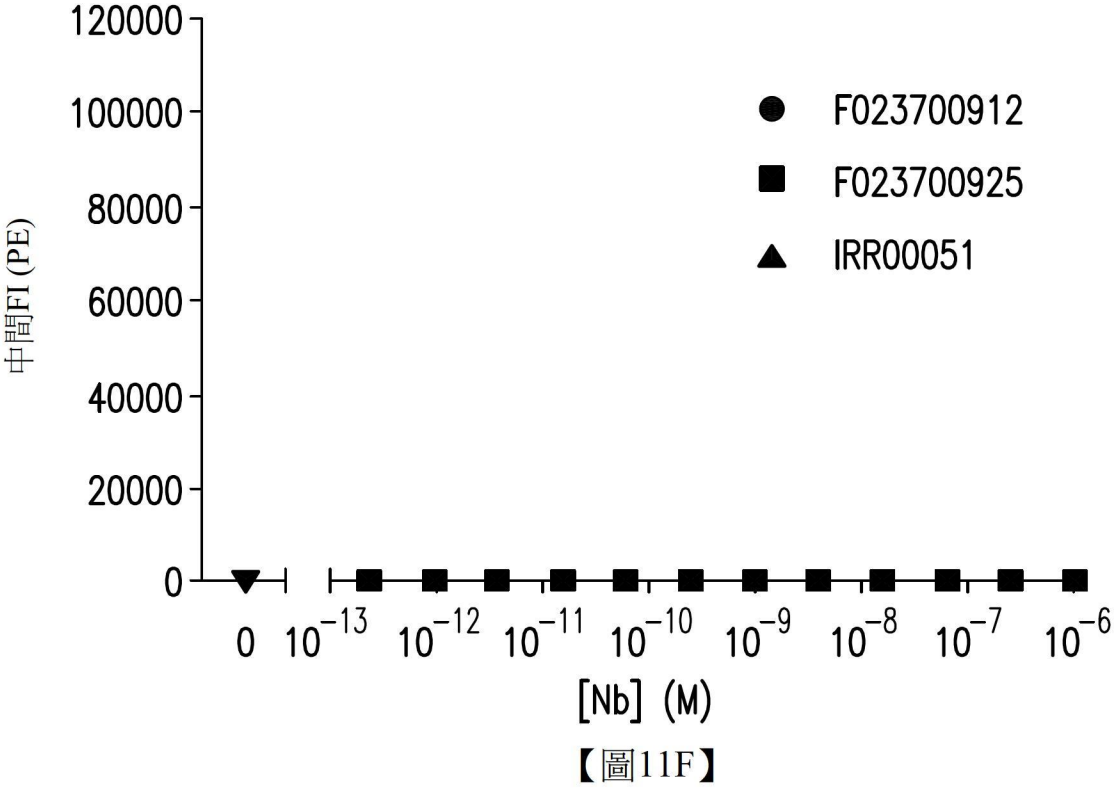
【圖11C】


120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0 10−13 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
[Nb] (M)

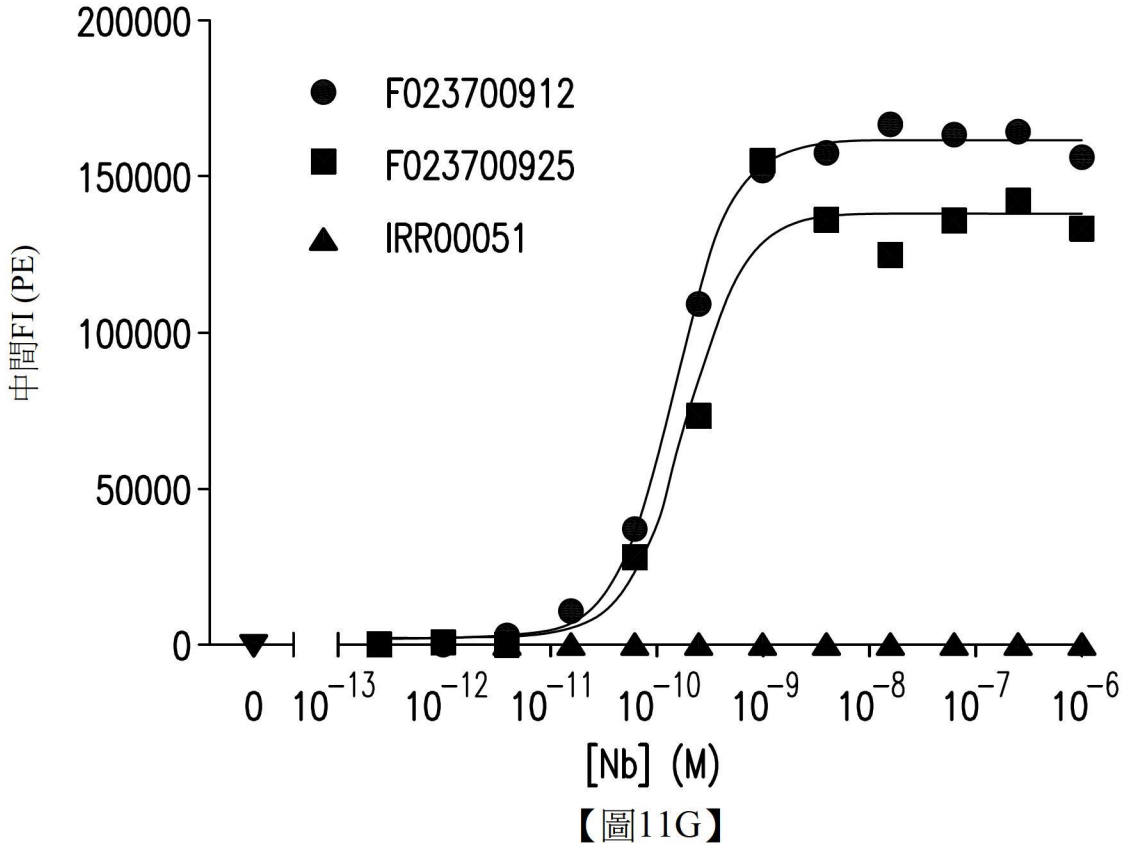
【圖11D】


120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0
10−13
10−12
10−11
10−10
10−9
10−8
10−7
10−6
[Nb] (M)

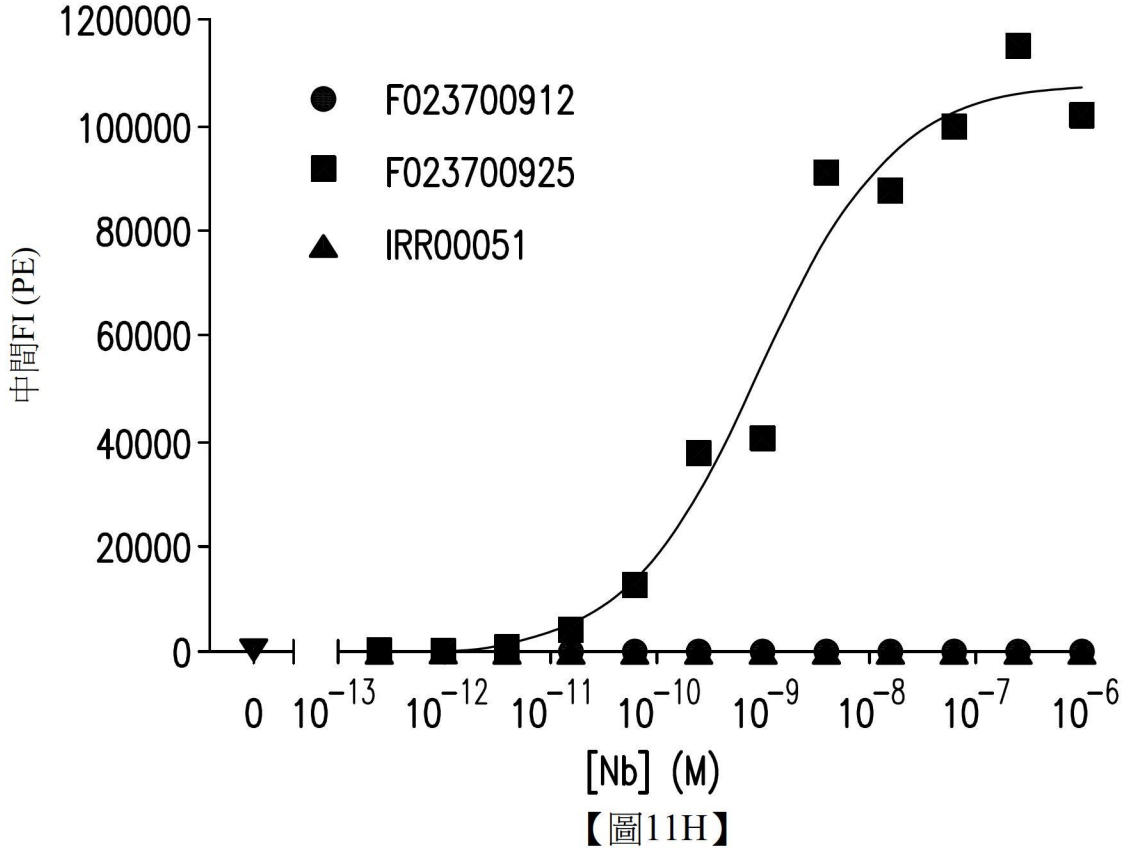
【圖11E】


120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0
10−13
10−12
10−11
10−10
10−9
10−8
10−7
10−6
[Nb] (M)

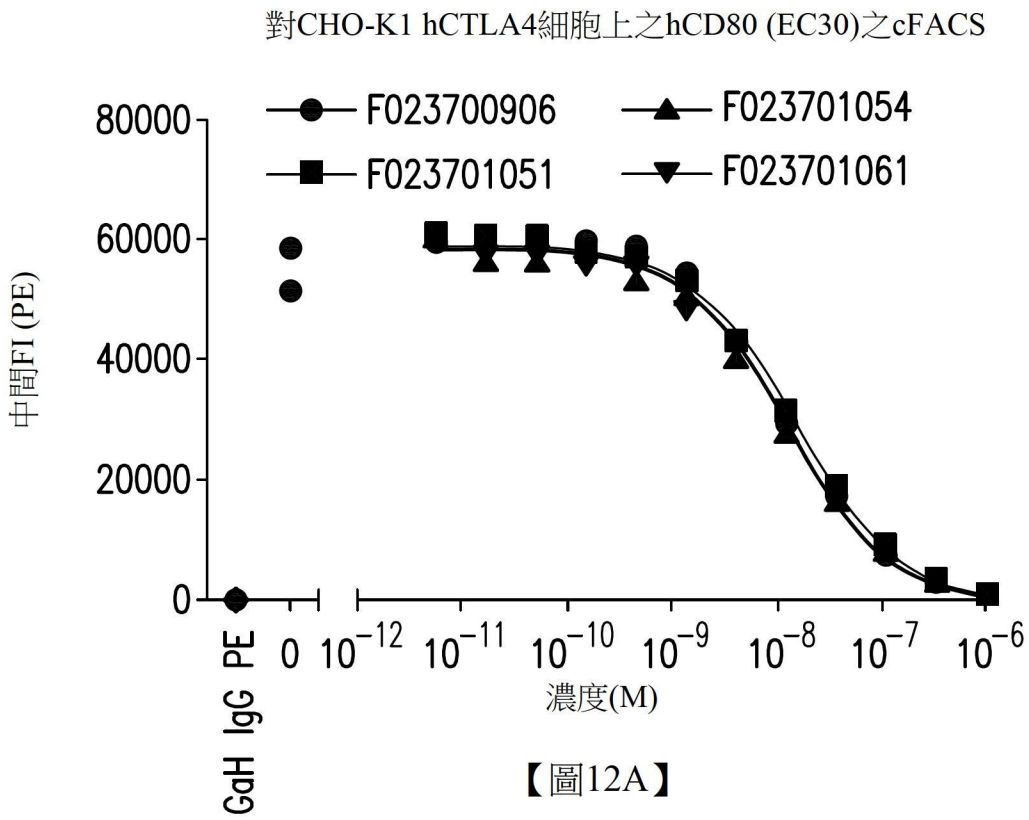
【圖11F】


200000
150000
100000
50000
0
中間FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0 10−13 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
[Nb] (M)

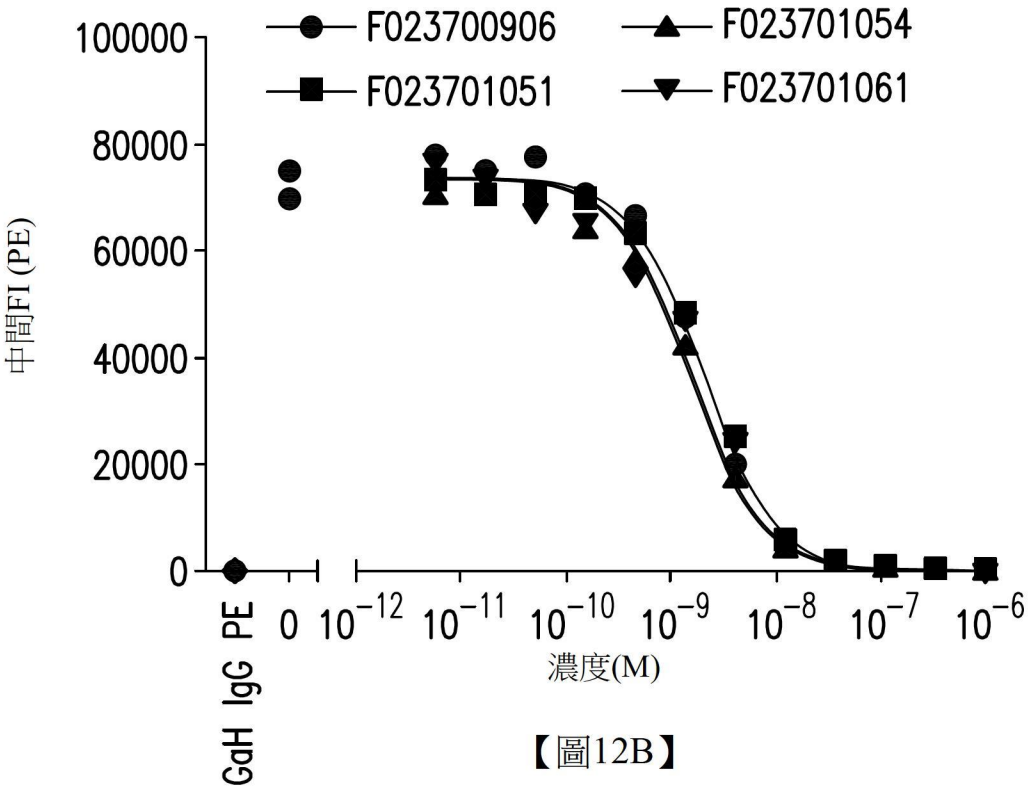
【圖11G】


1200000
100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
F023700912
F023700925
IRR00051
0 10−13 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
[Nb] (M)

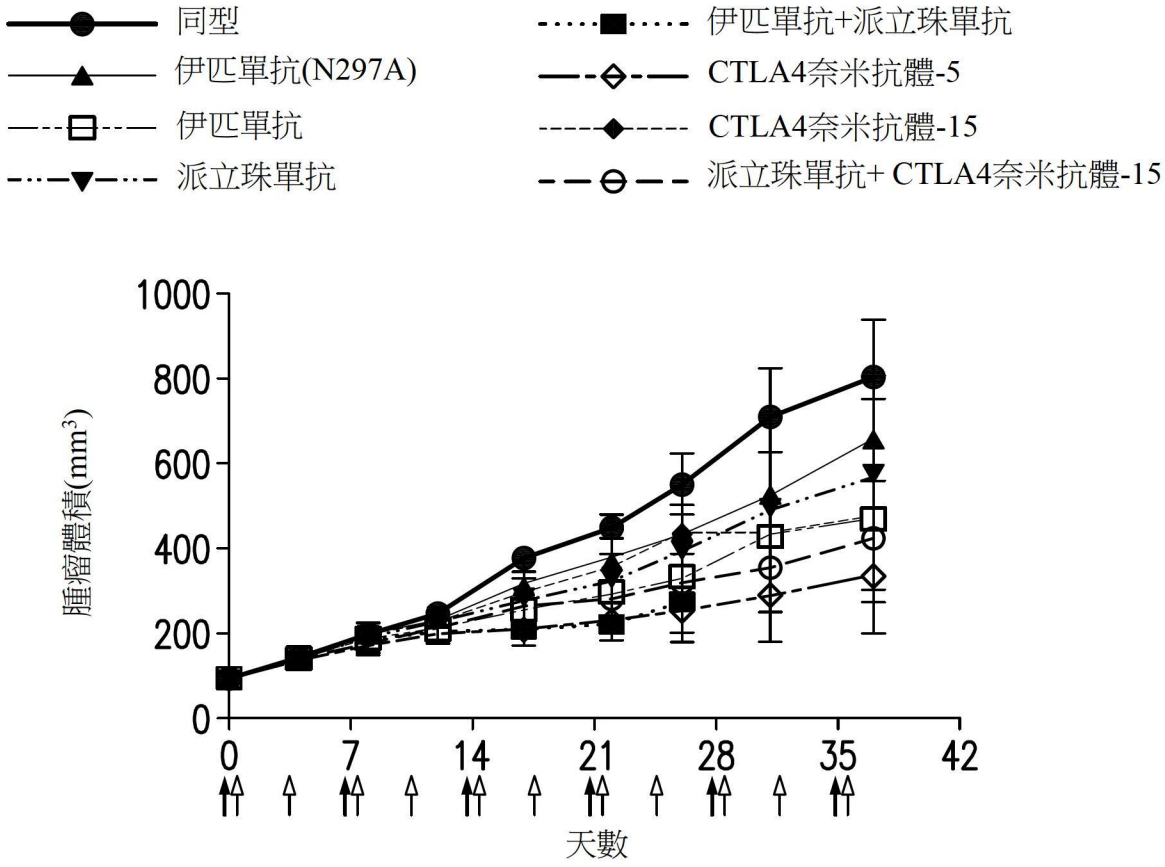
【圖11H】


對CHO-K1 hCTLA4細胞上之hCD80 (EC30)之cFACS
F023700906
F023701054
F023701051
F023701061
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
GaH IgG PE
0 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
濃度(M)

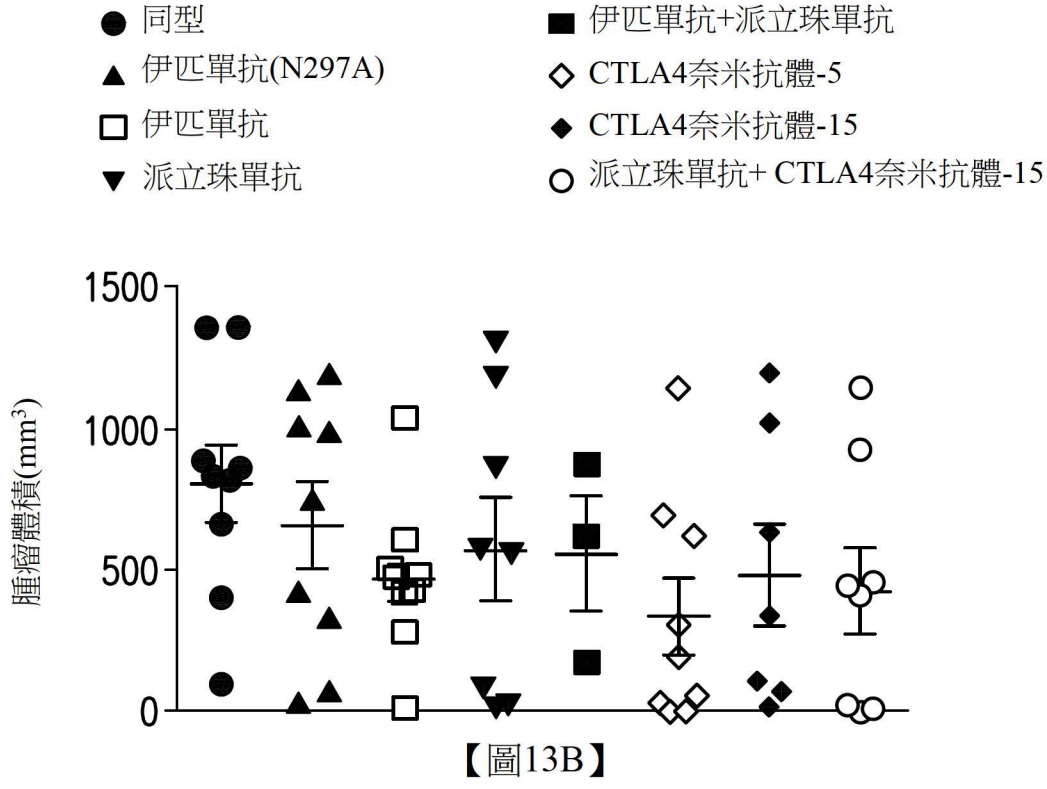
【圖12A】


F023700906
F023701054
F023701051
F023701061
100000
80000
60000
40000
20000
0
中間FI (PE)
GaH IgG PE
0 10−12 10−11 10−10 10−9 10−8 10−7 10−6
濃度(M)

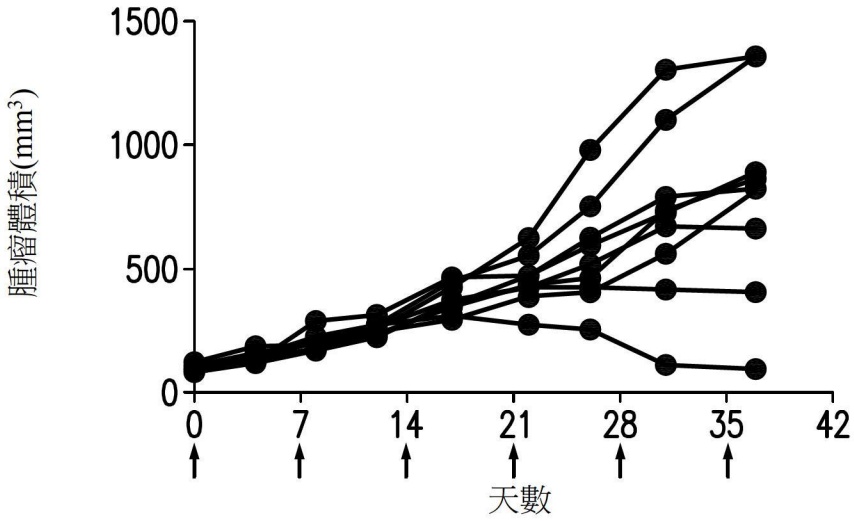
【圖12B】


同型
伊匹單抗(N297A)
伊匹單抗
派立珠單抗
伊匹單抗+派立珠單抗
CTLA4奈米抗體-5
CTLA4奈米抗體-15
派立珠單抗+ CTLA4奈米抗體-15
腫瘤體積(mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
35
42
天數

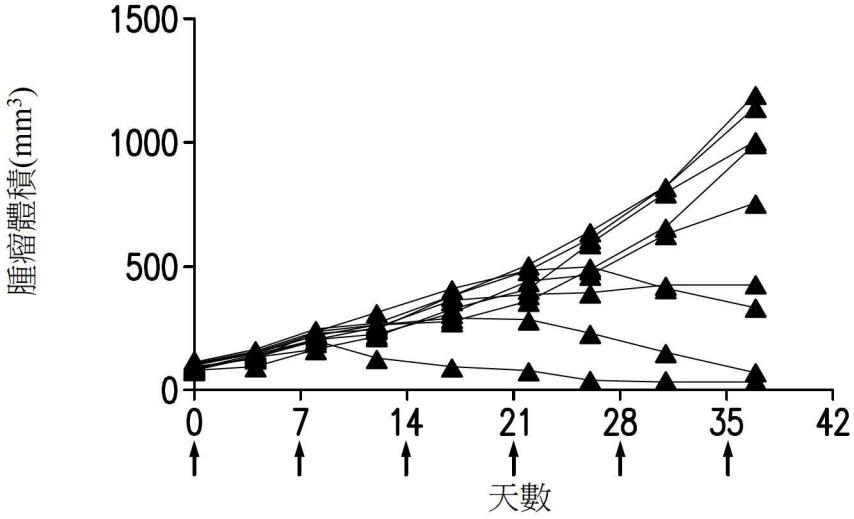
【圖13A】


同型
伊匹單抗(N297A)
伊匹單抗
派立珠單抗
伊匹單抗+派立珠單抗
CTLA4奈米抗體-5
CTLA4奈米抗體-15
派立珠單抗+ CTLA4奈米抗體-15
腫瘤體積(mm3)
1500
1000
500
0

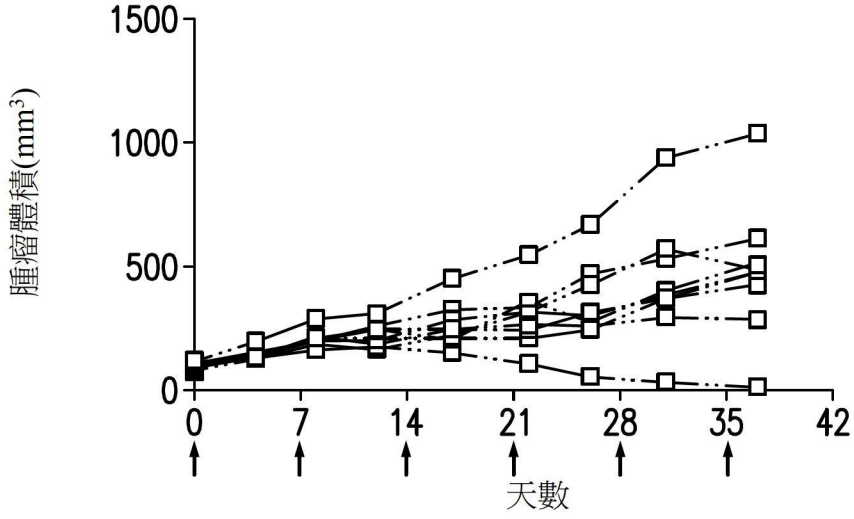
【圖13B】



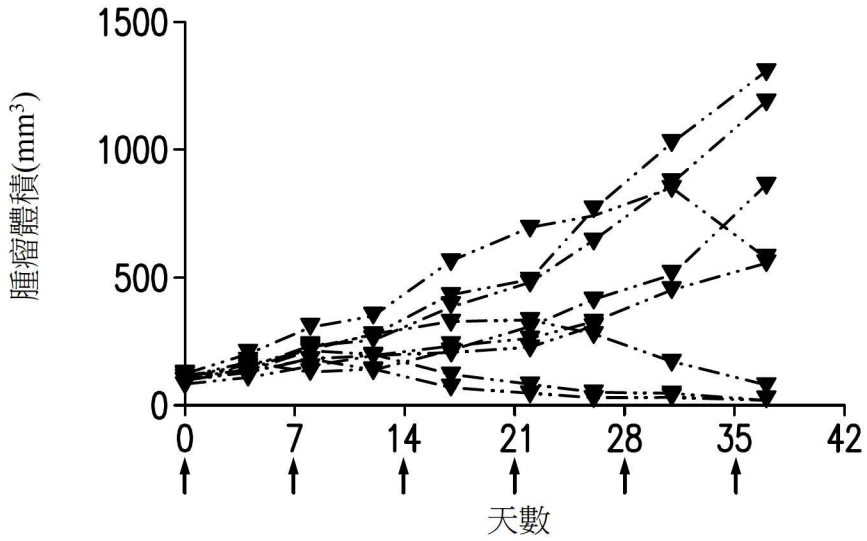
【圖13C】



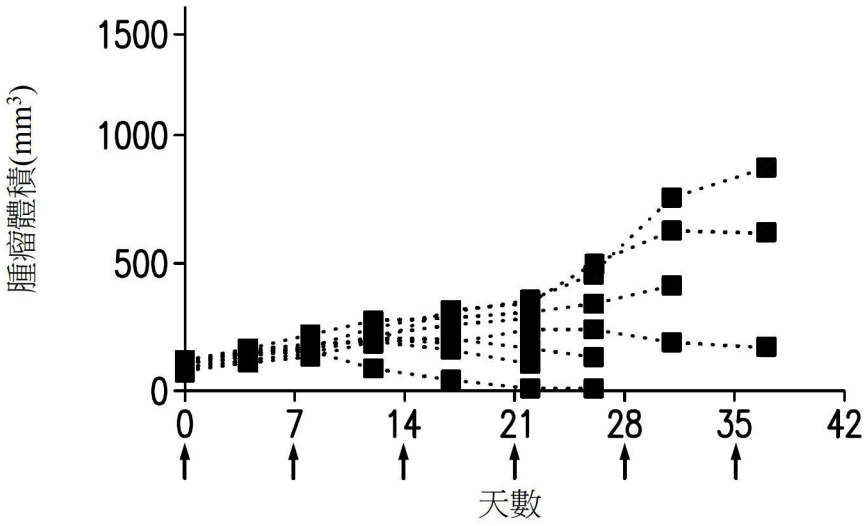
【圖13D】



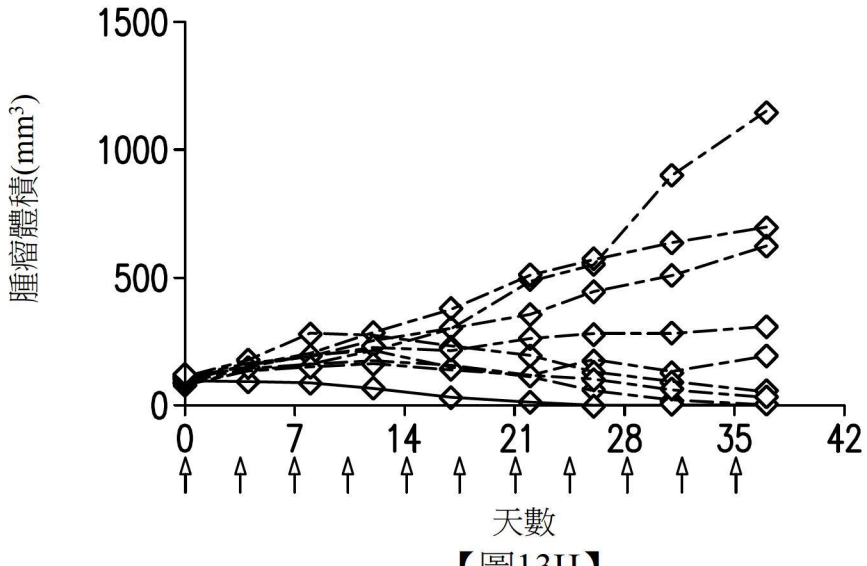
【圖13E】



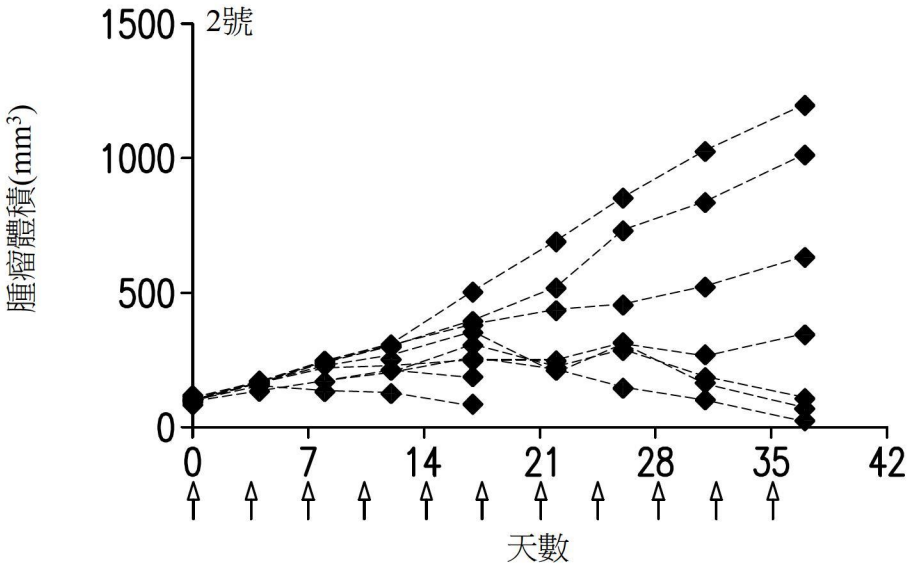
【圖13F】



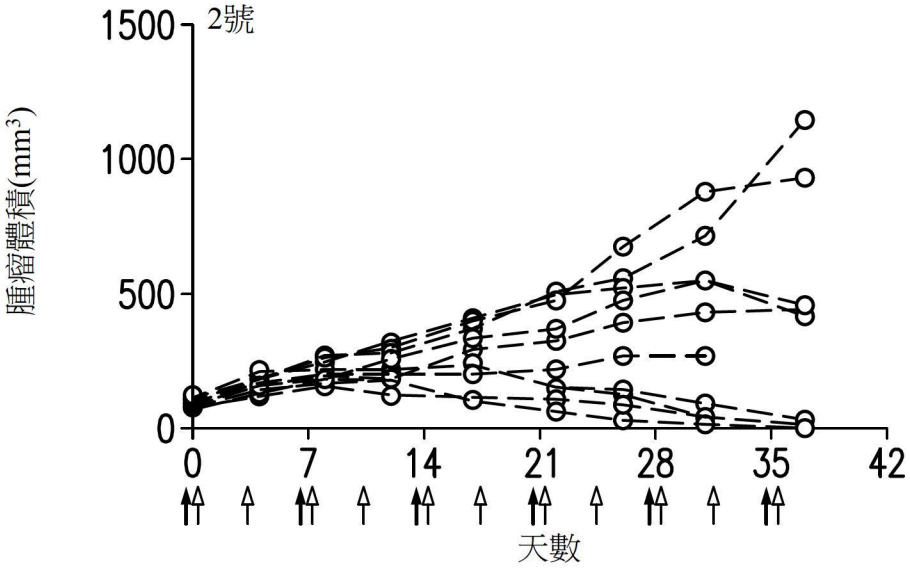
【圖13G】



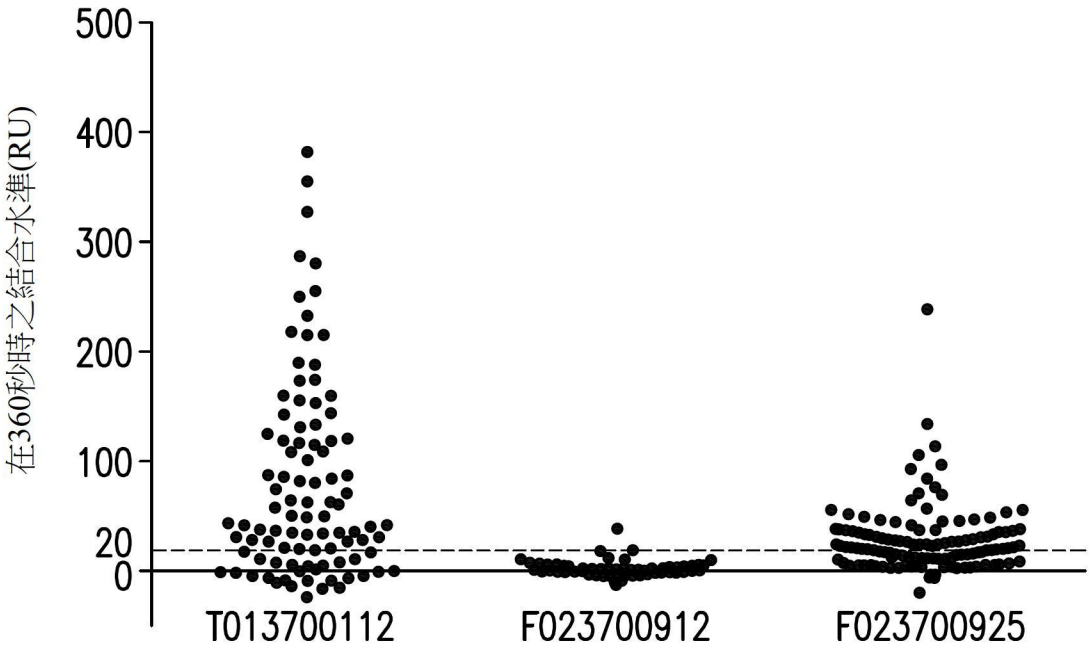
【圖13H】


2號
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
0
7
14
21
28
35
42
天數

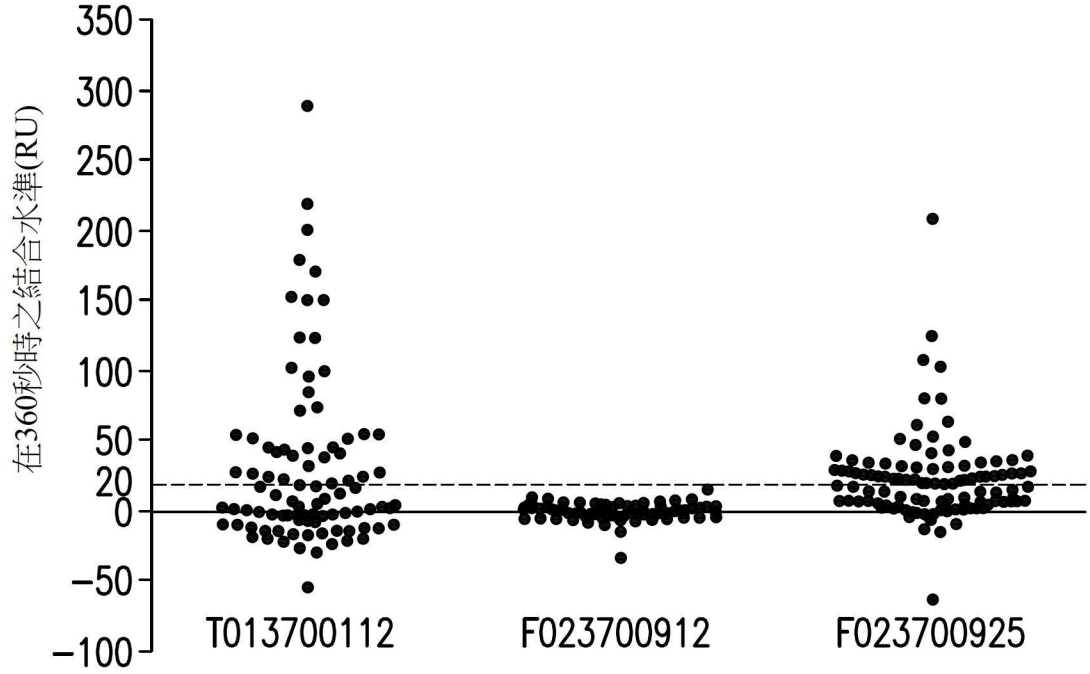
【圖13I】


2號
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
0
7
14
21
28
35
42
天數

【圖13J】


500
400
300
200
100
20
0
在360秒時之結合水準(RU)
T013700112
F023700912
F023700925

【圖14A】


350
300
250
200
150
100
50
20
0
−50
−100
在360秒時之結合水準(RU)
T013700112
F023700912
F023700925

【圖14B】

>F023700906.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6

EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH

(SEQ ID NO: 176)

>F023700910.1 1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR
FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

(SEQ ID NO: 146)

>F023700918.1 1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-1PD102C12(L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGR
FTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADS
VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

(SEQ ID NO: 149)

>F023700925.1 1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-1PD102C12(L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A

DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTISRDNS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGR
FTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADS
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTL
YADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

(SEQ ID NO: 153)

【圖15A】

>F023701047.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73S,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDSS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 177)

>F023701048.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73V,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDVS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 178)

>F023701049.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73G,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDGS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 179)

>F023701050.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDRS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 180)

>F023701051.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73Q,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDQS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 181)

>F023701052.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73M,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDMS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 182)

【圖15B】

>F023701053.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73H,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDHS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 183)

>F023701054.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73T,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDTS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 184)

>F023701055.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73D,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDDS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 185)

>F023701056.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73E,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDES
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 186)

>F023701057.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73W,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDWS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 187)

>F023701058.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73W,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDFS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 188)

【圖15C】

>F023701059.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73K,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDKS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 189)

>F023701060.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73K,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDAS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 190)

>F023701061.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73Y,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDYS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 191)

>F023701062.1 4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73P,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDPS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSAAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAAHHH
HHH
(SEQ ID NO: 192)

>F023700912.1 4CTLA011F01(E1D,L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTIS
RDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR
FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
(SEQ ID NO: 193)

>F023700914 4CTLA011F01(E1D,L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYGMGWFRQAPGKEREFVADIRTSAGRTYYADSVKGRFTISRDNS
KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAAEPSGISGWDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTIS
RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
(SEQ ID NO: 194)

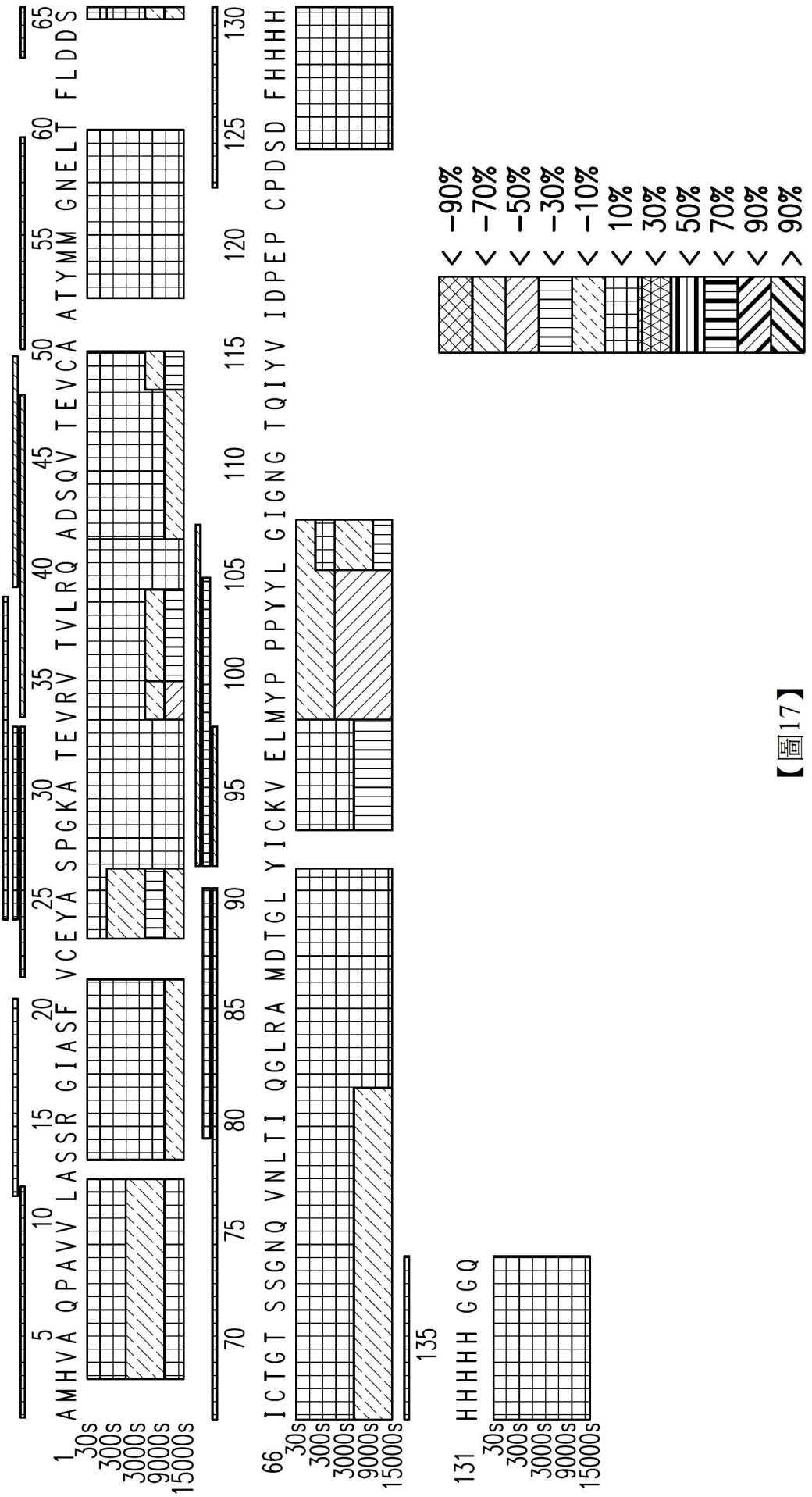
【圖15D】

奈米抗體	描述
F023700906	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023700910	1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
F023700912	4CTLA011F01(E1D,L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
F023700914	4CTLA011F01(E1D,L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
F023700918	1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-1PD102C12(L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
F023700920	1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
F023700925	1PD102C12(E1D,L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-1PD102C12(L11V,A14P,A74S,K83R,I89L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-35GS-ALB11002-A
F023701047	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73S,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701048	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73V,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701049	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73G,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6

【圖16A】

F023701050	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73R,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701051	4CTLA011F0 1(L11V,A14P,Q45R,N73Q,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701052	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73M,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701053	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73H,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701054	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73T,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701055	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73D,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701056	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73E,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701057	4CTLA011F0 1(L11V,A14P,Q45R,N73W,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701058	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73F,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701059	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73K,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701060	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73A,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701061	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73Y,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6
F023701062	4CTLA011F01(L11V,A14P,Q45R,N73P,A74S,K83R,V89L,M96P,Q108L)-FLAG3-HIS6

【圖16B】


1 AMHVA QPAVV LASSR GIASF VCEYA SPGKA TEVRV TVLRQ ADSQV TEVCA ATYMM GNELT FLDDS 65
66 ICTGT SSGNQ VNLTI QGLRA MDTGL YICKV ELMYP PPYYL GIGNG TQIYV IDPEP CPDSD FHHHH 130
131 HHHHH GGQ 135
30s
300s
3000s
9000s
15000s
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%

【圖17】