



(21)申請案號：110110999

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

C12N15/113 (2010.01)

A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/27 美國

63/001,211

(71)申請人：美商亞維代堤生物科學公司 (美國) AVIDITY BIOSCIENCES, INC. (US)
美國(72)發明人：多帕拉普迪 文卡塔 拉瑪那 DOPPALAPUDI, VENKATA RAMANA (US)；琥德
麥可 大衛 HOOD, MICHAEL DAVID (US)；布奇 羅伯 BURKE, ROB (US)；
科卡任 麥可 喀拉米恩 COCHRAN, MICHAEL CARAMIAN (US)；達利曼特
碧翠絲 黛安娜 DARIMONT, BEATRICE DIANA (DE)；石 蘊瑜 SHI, YUNYU
(TR)；馬如樂司 葛林 爾朵甘 MARELIUS, GULIN ERDOGAN (US)；梅兒可娃
巴博拉 MALECOVA, BARBORA (SK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 274 頁

(54)名稱

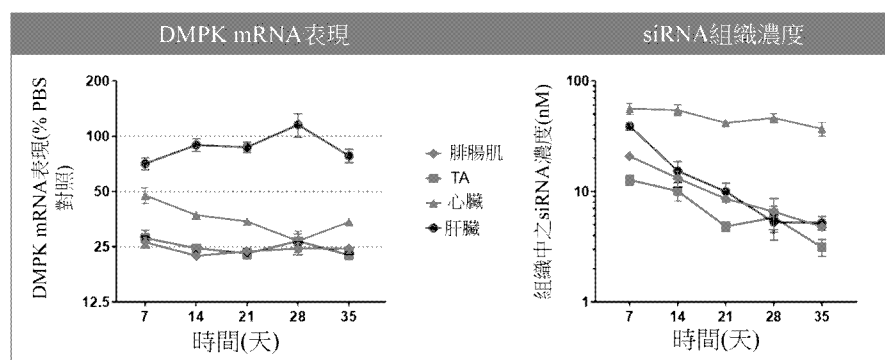
治療肌肉萎縮症之組合物及方法

(57)摘要

本發明揭示用於治療肌肉萎縮症(DM1)之聚核酸分子、醫藥組合物及方法。

Disclosed herein are polynucleic acid molecules, pharmaceutical compositions, and methods for treating muscle dystrophy (DM1).

指定代表圖：



【圖6】



202202173

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療肌肉萎縮症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING MUSCLE
DYSTROPHY

【中文】

本發明揭示用於治療肌肉萎縮症(DM1)之聚核酸分子、醫藥組合物及方法。

【英文】

Disclosed herein are polynucleic acid molecules, pharmaceutical compositions, and methods for treating muscle dystrophy (DM1).

【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療肌肉萎縮症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING MUSCLE
DYSTROPHY

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 利用RNA誘導之基因沈默的基因抑制提供幾個層級之控制：轉錄失活、短小干擾RNA (siRNA)誘導之mRNA降解及siRNA誘導之轉錄弱化。在一些情況下，RNA干擾(RNAi)在多個細胞分裂中提供持久的影響。因此，RNAi代表適用於藥物靶標驗證、基因功能分析、路徑分析及疾病治療的可用方法。

【發明內容】

【0002】 在某些實施例中，本文揭示用於調節與肌肉萎縮症(例如，DM1)相關之基因的聚核酸分子及醫藥組合物。在一些實施例中，本文亦描述用本文揭示之聚核酸分子或聚核酸分子結合物治療肌肉萎縮的方法。

【0003】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交。該聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列的有義股，及具有與SEQ ID NO: 2至少80%一致之序列的反義股。該聚核酸分子結合物介導針對DMPK之RNA干擾。

【0004】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段

包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。在一些實施例中，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21中之一者的HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。在一些實施例中，VL區包含：LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₃係選自N或S，X₄係選自A或G，X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在，且若存在，則其為F。在一些實施例中，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、LCDR2序列AATNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在，且若存在，則其為F。在一些實施例中，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 27之LCDR1序列，包含SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25或SEQ ID NO: 28之LCDR2序列，及包含SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。在一些實施例中，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。在一些實施例中，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。在一些實施例中，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO:

21之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 25之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。在一些實施例中，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 27之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。在一些實施例中，VH區包含與選自SEQ ID NO: 29-33之序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性。在一些實施例中，VL區包含與選自SEQ ID NO: 34-38之序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性。在一些實施例中，VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性。

【0005】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含人類化抗體或其抗原結合片段，或嵌合抗體或其抗原結合片段，或多特異性抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG-scFv、奈米抗體、BiTE、雙功能抗體、DART、TandAb、sc雙功能抗體、sc雙功能抗體-CH3、三功能抗體、微型抗體(mini-antibody/minibody)、TriBi微型抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv-Fc KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂、F(ab')₂-scFv₂、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、sc雙功能抗體-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc或胞內抗體。在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG1構架。替代地，在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG2構架。在一些情況下，IgG2構架為

IgG2b構架。替代地，在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG4構架。

【0006】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體進一步包含Fc區中之至少一種突變。在一些實施例中，至少一種突變調節效應功能，或減弱或消除Fc- γ 受體結合。在一些實施例中，至少一種突變係處於殘基位置D265、N297、K322、L328或P329處，其中殘基位置係參照IgG1。在一些實施例中，Fc區包含兩種或更多種、三種或更多種或四種或更多種突變。在一些實施例中，Fc區包含L233及L234處之突變，其中殘基對應於SEQ ID NO: 39之位置233及234。在一些實施例中，Fc區包含D265及N297處之突變。在一些實施例中，Fc區包含D265及N297處之突變。在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含選自SEQ ID NO: 39-62之重鏈(HC)序列及選自SEQ ID NO: 63-66之輕鏈(LC)序列。在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體特異性結合至人類運鐵蛋白受體(TfR)。

【0007】 在一些實施例中，有義股及反義股各自獨立地包含至少一個2'經修飾之核苷酸、至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯或至少一個反向無鹼基部分。在一些實施例中，有義股在5'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在5'端處包含至少兩個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在5'端處包含至少三個、四個、五個或六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在5'端處包含六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股包含至少一個2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股包含至少兩個、至少三個2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股包含至少兩個、至少三個連續的2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在3'端

處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在3'端處包含至少兩個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在3'端處包含至少三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股在3'端處包含十個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，有義股包含至少兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。替代地及/或另外，有義股具有SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列。

【0008】 在一些實施例中，反義股在5'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，反義股在3'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，反義股在3'端處包含至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，反義股在3'端處包含五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，反義股包含至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另外，反義股包含四個2'-F修飾之核苷酸，其中四個2'-F修飾之核苷酸中之任兩者並不係連續的。替代地及/或另外，反義股在3'端處包含兩個突出核苷酸。替代地及/或另外，反義股包含至少兩個、至少三個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。替代地及/或另外，反義股具有SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列。

【0009】 在一些實施例中，聚核酸分子結合物包含將抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段連接至聚核酸分子之連接子。在一些實施例中，連接子為C6連接子。在一些實施例中，C6連接子為6-胺基-1-己醇連接子。在一些實施例中，連接子為同型雙官能連接子或異型雙官能連接子、順丁烯二醯亞胺基、二肽部分、苯甲酸基團或其衍生物。在一些實施例

中，連接子包含4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-醯胺化物(SMCC)。在一些實施例中，連接子與有義股之5'端偶合。在一些實施例中，聚核酸分子結合至抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段之半胱胺酸殘基。在一些實施例中，半胱胺酸殘基處於抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段之Fc域。在一些實施例中，聚核酸分子與抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段之間的比率為約1:1、2:1、3:1或4:1。

【0010】 在一些實施例中，聚核酸部分介導針對人類DMPK基因之RNA干擾，調節個體之肌肉萎縮症。在一些實施例中，與受肌肉萎縮症影響之細胞中之DMPK基因之mRNA轉錄物的數量相比，RNA干擾包含使DMPK基因之mRNA轉錄物之表現減少至少50%、至少60%或至少70%。在一些實施例中，肌肉萎縮症為1型肌強直性萎縮症(DM1)。

【0011】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列的有義股及具有SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列的反義股，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由包含4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-醯胺化物(SMCC)之連接子結合。

【0012】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包

含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與*DMPK*之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列的反義股，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0013】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與*DMPK*之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 1之序列的有義股及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，有義股在5'端處包含至少三個、四個、五個或六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及至少兩個、至少三個2'-F修飾之核苷酸，抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0014】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與*DMPK*之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 1之序

列的有義股及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股在3'端處包含至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個2'-F修飾之核苷酸，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0015】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與*DMPK*之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 1之序列的有義股及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股在5'端及3'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0016】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與*DMPK*之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 1之序

列的有義股及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股在3'端處包含至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及四個2'-F修飾之核苷酸，其中四個2'-F修飾之核苷酸中之任兩者並不係連續的，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，且VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由6-胺基-1-己醇連接子結合。

【0017】 在某些實施例中，本文揭示一種聚核酸分子結合物，其包含與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交。聚核酸分子具有：具有SEQ ID NO: 1之序列的有義股及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股在3'端處包含至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及四個2'-F修飾之核苷酸，其中四個2'-F修飾之核苷酸中之任兩者並不係連續的，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，且VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由6-胺基-1-己醇連接子結合。

【0018】 在某些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其包含如本文所描述之聚核酸分子結合物及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配為奈米粒子調配物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於非經腸、經口、鼻內、經頰、經直腸或經皮投藥。

【0019】 在某些實施例中，本文揭示一種藉由提供如本文所描述之聚核酸結合物或醫藥組合物及向需要治療肌肉萎縮症之個體投與聚核酸結合物來治療該有需要個體之肌肉萎縮症的方法，其中該聚核酸結合物減少人類*DMPK*之mRNA轉錄物之數量。在一些實施例中，聚核酸部分介導針對人類*DMPK*之RNA干擾，調節個體之肌肉萎縮症。在一些實施例中，肌肉萎縮症為1型肌強直性萎縮症(DM1)。

【0020】 在某些實施例中，本文揭示如本文所描述之聚核酸結合物或醫藥組合物之用途，其用於治療經診斷患有或疑似患有1型肌強直性萎縮症(DM1)之個體或用於製造供治療經診斷患有或疑似患有1型肌強直性萎縮症(DM1)之個體的藥劑。在某些實施例中，本文揭示一種套組，其包含如本文所描述之聚核酸結合物或醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0021】 在隨附申請專利範圍中細緻闡述本發明之各種態樣。將參考闡述其中利用本發明原理之說明性實施例及下文隨附圖式之以下實施方式來獲得對本發明之特徵及優勢的較佳理解。該專利申請檔案含有至少一個彩製圖。在申請且支付必要費用後，專利局將提供具有彩色圖式之本專利申請公開案之複本。

【0022】 圖1示出抗體-siRNA結合物之示意圖。

【0023】 圖2示出*DMPK* siRNA之示意性結構。

【0024】 圖3示出藉由ELISA測試的抗TfR抗體之TfR2結合之圖式。

【0025】 圖4示出抗TfR抗體在存在輔因子下結合於TfR1之圖式。

【0026】 圖5示出小鼠骨骼肌中AOC介導之*DMPK*減弱之活體內劑

量反應之圖式。

【0027】 圖6示出小鼠組織中AOC介導之DMPK減弱之時程(左圖)及小鼠組織中之siDMPK.36濃度隨時間推移(右圖)的圖式。

【0028】 圖7示出展示在給藥後12週的時程內，食蟹獼猴骨骼肌中AOC介導之DMPK減弱的圖式。

【實施方式】

交叉參考

【0029】 本申請案主張於2020年3月27日申請之美國臨時申請案第63/001,211號之權益，其以全文引用的方式併入本文中。

參考文獻併入

【0030】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申請案經具體且個別地指示以引用的方式併入一般。

【0031】 DM1為一種罕見的單基因性體染色體顯性的重複序列擴增病症，在美國基於臨床確定，其影響大致8,000名個體中之1名個體。然而，基於最新遺傳學之研究估算DM1在美國之發病率為2,532名個體中有1名發病。DM1係由在失養型肌強直蛋白激酶(DMPK)基因之3'非編碼區中發現之CTG三聯體重複序列之擴增引起。擴增範圍自健康個體中<35名至DM1患者中數千名。當突變DMPK基因轉譯成mRNA時，自補CUG重複序列誘導形成較大髮夾環且捕獲細胞核中之DMPK mRNA，從而賦予毒性增加功能。毒性並非由於mRNA轉譯成毒性蛋白質而導致，而是由於細胞核中存在高濃度之CUG重複序列而導致，該CUG重複序列用作關鍵CUG結合蛋白(肌盲樣蛋白1 (MBNL1))之捕獲器。MBNL1經由與細胞核

保留之DMPK CUG重複序列結合而變成螯合於細胞核中且不能執行其導引mRNA加工之正常功能。因此，編碼關鍵蛋白質之多種mRNA經錯誤加工。由此等經錯誤剪接之mRNA轉譯得到之非典型性蛋白質係該疾病特有之表型變化的根本原因。

【0032】 核酸(例如，RNAi)療法係具有高選擇性及特異性之靶向療法。然而，在一些情況下，核酸療法亦因較差的胞內吸收、有限的血液穩定性及非特異性的免疫刺激而受阻。為解決此等問題，研究了核酸組合物之各種修飾，諸如針對更佳穩定及/或較低毒性之新穎連接子、針對提高目標特異性及/或目標遞送之結合部分優化，及針對提高穩定性及/或降低脫靶效應之核酸聚合物修飾。

【0033】 在一些實施例中，構成核酸組合物之不同組分的配置或順序進一步影響胞內吸收、穩定性、毒性、療效及/或非特異性免疫刺激。舉例而言，若核酸組分包括結合部分、聚合物及聚核酸分子(或聚核苷酸)，則結合部分、聚合物及/或聚核酸分子(或聚核苷酸)之順序或配置(例如，結合部分-聚核酸分子-聚合物、結合部分-聚合物-聚核酸分子或聚合物-結合部分-聚核酸分子)進一步影響胞內吸收、穩定性、毒性、療效及/或非特異性免疫刺激。

【0034】 在一些實施例中，本文所描述包括用於治療肌肉萎縮症之聚核酸分子及聚核酸分子結合物。在一些情況下，本文中所描述之聚核酸分子結合物增強胞內吸收、穩定性及/或療效。在一些情況下，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交。在一些情況下，聚核酸分子結合物包含式(I)：A-X₁-B之分子。

【0035】 本文所描述之其他實施例包括治療肌肉萎縮症之方法，其包含向個體投與本文所描述之聚核酸分子或聚核酸分子結合物。

聚核酸分子

【0036】 在某些實施例中，聚核酸分子與肌肉萎縮症相關基因之目標序列雜交。較佳地，在肌肉萎縮症相關基因中，本文所描述之聚核酸分子與肌強直性萎縮蛋白激酶基因(*DMPK*，亦稱作DM、DM1、DM1PK、DMK、MDPK、MT-PK、Dm15、失養型肌強直蛋白激酶、DM1蛋白激酶基因)之目標序列雜交。

【0037】 在一些實施例中，聚核酸分子包含與選自SEQ ID NO: 1之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些實施例中，聚核酸分子包含與選自SEQ ID NO: 2之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些實施例中，聚核酸分子包含與選自SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些實施例中，聚核酸分子包含與選自SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。

【0038】 在一些實施例中，聚核酸分子包含第一聚核苷酸及第二聚核苷酸。在一些情況下，第一聚核苷酸包含與選自SEQ ID NO: 1之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些情況下，第二聚核苷酸包含與選自SEQ ID NO: 2之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些情況下，聚核酸分子包含第一聚核苷酸及第二聚核苷酸。在一些情況下，第一聚核苷酸包含與選自SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些情況下，第二聚核苷酸包含與選自SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。

【0039】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股(例如，隨從股)及反義股(例如，引導股)。在一些情況下，有義股(例如，隨從股)包含與選自SEQ ID NO: 1之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些情況下，反義股(例如，引導股)包含與選自SEQ ID NO: 2之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股(例如，隨從股)及反義股(例如，引導股)。在一些情況下，有義股(例如，隨從股)包含與選自SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些情況下，反義股(例如，引導股)包含與選自

RNA包含短干擾RNA (siRNA)、短髮夾RNA (shRNA)、微小RNA (miRNA)、單股RNA (ssRNA)、雙股RNA (dsRNA)、轉移RNA (tRNA)、核糖體RNA (rRNA)或異質核RNA (hnRNA)。在一些情況下，RNA包含shRNA。在一些情況下，RNA包含miRNA。在一些情況下，RNA包含dsRNA。在一些情況下，RNA包含tRNA。在一些情況下，RNA包含rRNA。在一些情況下，RNA包含hnRNA。在一些情況下，RNA包含siRNA。在一些情況下，聚核酸分子包含siRNA。

【0041】 在一些實施例中，聚核酸分子為約8至約50個核苷酸長。在一些實施例中，聚核酸分子為約10至約50個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約10至約30個、約15至約30個、約18至約25個、約18至約24個、約19至約23個或約20至約22個核苷酸長。

【0042】 在一些實施例中，聚核酸分子為約50個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約45個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約40個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約35個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約30個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約25個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約20個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約19個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約18個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約17個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約16個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約15個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約14個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約13個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約12個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約11個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約10個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子為約8

個核苷酸長。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約8與約50個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約50個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約45個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約40個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約35個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約30個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約25個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約10與約20個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約15與約25個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約15與約30個核苷酸之間。在一些情況下，聚核酸分子之長度介於約12與約30個核苷酸之間。

【0043】 在一些實施例中，聚核酸分子包含第一聚核苷酸。在一些情況下，聚核酸分子包含第二聚核苷酸。在一些情況下，聚核酸分子包含第一聚核苷酸及第二聚核苷酸。在一些情況下，第一聚核苷酸為有義股或隨從股。在一些情況下，第二聚核苷酸為反義股或引導股。

【0044】 在一些實施例中，聚核酸分子為第一聚核苷酸。在一些實施例中，第一聚核苷酸為約8至約50個核苷酸長。在一些實施例中，第一聚核苷酸為約10至約50個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約10至約30個、約15至約30個、約18至約25個、約18至約24個、約19至約23個或約20至約22個核苷酸長。

【0045】 在一些實施例中，第一聚核苷酸為約50個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約45個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約40個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約35個核苷酸

長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約30個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約25個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約20個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約19個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約18個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約17個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約16個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約15個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約14個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約13個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約12個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約11個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約10個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸為約8個核苷酸長。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約8與約50個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約50個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約45個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約40個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約35個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約30個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約25個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約10與約20個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約15與約25個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約15與約30個核苷酸之間。在一些情況下，第一聚核苷酸之長度介於約12與約30個核苷酸之間。

【0046】 在一些實施例中，聚核酸分子為第二聚核苷酸。在一些實施例中，第二聚核苷酸為約8至約50個長。在一些實施例中，第二聚核苷

酸為約10至約50個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約10至約30個、約15至約30個、約18至約25個、約18至約24個、約19至約23個或約20至約22個核苷酸長。

【0047】 在一些實施例中，第二聚核苷酸為約50個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約45個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約40個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約35個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約30個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約25個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約20個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約19個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約18個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約17個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約16個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約15個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約14個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約13個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約12個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約11個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約10個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸為約8個核苷酸長。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約8與約50個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約10與約50個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約10與約45個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約10與約40個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約10與約35個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約10與約30個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約10與約25個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸

之長度介於約10與約20個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約15與約25個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約15與約30個核苷酸之間。在一些情況下，第二聚核苷酸之長度介於約12與約30個核苷酸之間。

【0048】 在一些實施例中，聚核酸分子包含第一聚核苷酸及第二聚核苷酸。在一些情況下，聚核酸分子進一步包含鈍端、突出端或其組合。在一些情況下，鈍端為5'鈍端、3'鈍端或兩者。在一些情況下，突出端為5'突出端、3'突出端或兩者。在一些情況下，突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個非鹼基配對核苷酸。在一些情況下，突出端包含1、2、3、4、5或6個非鹼基配對核苷酸。在一些情況下，突出端包含1、2、3或4個非鹼基配對核苷酸。在一些情況下，突出端包含1個非鹼基配對核苷酸。在一些情況下，突出端包含2個非鹼基配對核苷酸。在一些情況下，突出端包含3個非鹼基配對核苷酸。在一些情況下，突出端包含4個非鹼基配對核苷酸。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且該反義股在3'端包括兩個非鹼基配對核苷酸作為突出，而有義股不具有突出端。視情況，在此類實施例中，非鹼基配對核苷酸具有TT、dTdT或UU之序列。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且該有義股在5'端具有一或多個與反義序列互補之核苷酸。

【0049】 在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文所描述之目標序列至少40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或99.5%互補。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少50%互補。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少60%互補。在一些實施例中，

聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少70%互補。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少80%互補。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少90%互補。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少95%互補。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列至少99%互補。在一些情況下，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列100%互補。

【0050】 在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列具有5個或更少個錯配。在一些實施例中，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列具有4個或更少個錯配。在一些情況下，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列具有3個或更少個錯配。在一些情況下，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列具有2個或更少個錯配。在一些情況下，聚核酸分子之序列與本文中所描述之目標序列具有1個或更少個錯配。

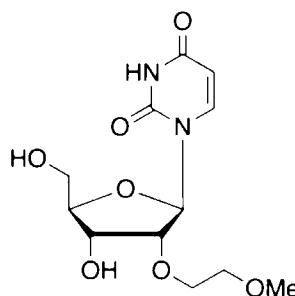
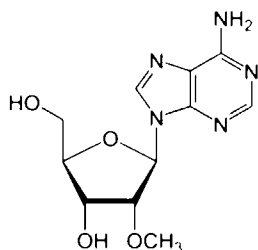
【0051】 在一些實施例中，聚核酸分子與本文中所描述之目標序列雜交的特異性為聚核酸分子與目標序列具有95%、98%、99%、99.5%或100%序列互補性。在一些情況下，雜交為高度嚴格的雜交狀況。

【0052】 在一些實施例中，聚核酸分子具有降低的脫靶效應。在一些情況下，「脫靶」或「脫靶效應」係指針對既定目標之聚核酸聚合物藉由直接地或間接地與另一mRNA序列、DNA序列或細胞蛋白質或其他部分相互作用而引起不希望效應的任何情況。在一些情況下，由於其他轉錄本與聚核酸分子之有義及/或反義股之間的部分同源性或互補性，當其他轉錄本同時降解時會發生「脫靶效應」。

【0053】 在一些實施例中，聚核酸分子包含天然或合成或人工核苷酸類似物或鹼基。在一些情況下，聚核酸分子包含DNA、RNA及/或核苷酸類似物之組合。在一些情況下，合成或人工核苷酸類似物或鹼基包含核糖部分、磷酸酯部分、核苷部分中之一或多者或其組合處之修飾。

【0054】 在一些實施例中，核苷酸類似物或人工核苷酸鹼基包含具有核糖部分之2'羥基處之修飾之核酸。在一些情況下，修飾包括H、OR、R、鹵基、SH、SR、NH₂、NHR、NR₂或CN，其中R為烷基部分。例示性烷基部分包括但不限於鹵素、硫、硫醇、硫醚、硫酯、胺(一級胺、二級胺或三級胺)、醯胺、醚、酯、醇及氧。在一些情況下，烷基部分進一步包含修飾。在一些情況下，修飾包含偶氮基、酮基、醛基、羧基、硝基、亞硝基、腈基、雜環基(例如咪唑基、胍基或羥胺基)、異氰酸酯基或氰酸酯基，或含硫基團(例如亞碲基、碲基、硫基或雙硫鍵)。在一些情況下，烷基部分進一步包含雜取代。在一些情況下，雜環基之碳經氮、氧或硫取代。在一些情況下，雜環取代包括但不限於N-咪啉基、咪啉及N-吡咯啉基。

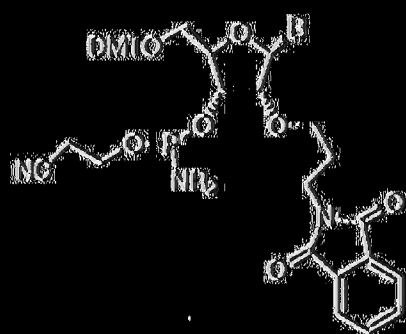
【0055】 在一些情況下，2'羥基處之修飾為2'-O-甲基修飾或2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)修飾。在一些情況下，2'-O-甲基修飾將甲基添加至核糖部分之2'羥基，然而2'-O-甲氧基乙基修飾將甲氧基乙基添加至核糖部分之2'羥基。下文說明腺苷分子之2'-O-甲基修飾及尿苷之2'-O-甲氧基乙基修飾之例示性化學結構。



2'-O-甲基-腺苷

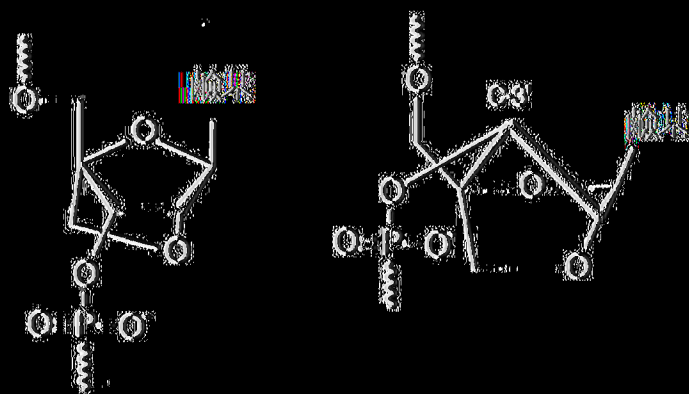
2'-O-甲氧基乙基尿苷

[(0056)] 在一些情況下，2'羥基處之修飾為2'-O-胺內基修飾，其中包含內基連接子之經延伸之胺基將胺基結合至2'氧。在一些情況下，此修飾藉由每個糖引入一個來自胺基之正電荷來中和寡核苷酸分子之磷酸酯衍生之總體負電荷且由此改善歸因於其兩性離子特性之細胞吸收特性。下文說明2'-O-胺內基核苷胺基磷酸酯之例示性化學結構。



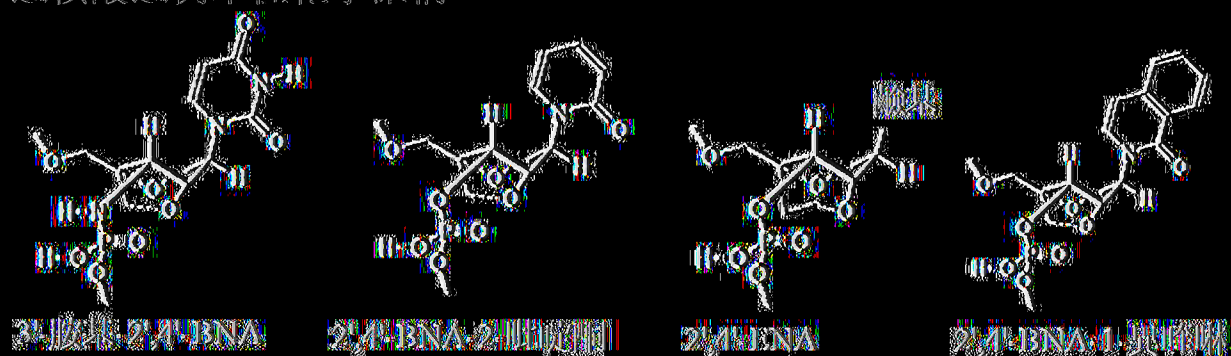
2'-O-胺內基核苷胺基磷酸酯

[(0057)] 在一些情況下，2'羥基處之修飾為經鎖定或橋聯之核糖修飾(例如經鎖定之核酸或LNA)，其中在2'碳處結合之氧分子藉由亞甲基連接至4'碳，因此形成2'-C,4'-C 氧基-亞甲基連接之雙環核糖核苷酸單體。下文說明LNA化學結構之例示性圖示。左側顯示之圖示突出顯示LNA單體之化學連接性。右側顯示之圖示突出顯示LNA單體之呋喃離環之經鎖定之3'-內(3'E)構形。



LNA (經鎖定之核酸)

〔0058〕 在一些情況下，2'羥基處之修飾包含乙烯核酸(EtNA)，諸如將糖精形鎖定成C_{3'}內糖波狀精形之2',4'-乙烯橋聯之核酸。EtNA為經橋聯之核酸類別之亦包含LNA之經修飾核酸的部分。下文說明EtNA及經橋聯之核酸之例示性化學結構。

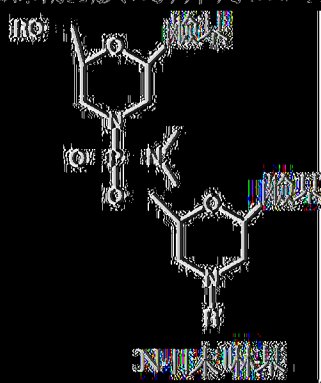


〔0059〕 在一些實施例中，2'羥基處之額外修飾包括2'-去氧、2'-去氧-2'-氟、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)。

〔0060〕 在一些實施例中，核苷酸類似物包含經修飾之鹼基，諸如(但不限於)5-丙炔基尿苷、5-丙炔基胞嘧啶核苷、6-甲基腺嘌呤、6-甲基鳥嘌呤、N,N'-二甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-丙基鳥嘌呤、2-胺基腺嘌呤、1-甲基肌苷、3-甲基尿苷、5-甲基胞嘧啶、5-甲基尿苷；及5位置具有修飾之其他核苷酸，5-(2-胺基)丙基尿苷、5-鹵胞苷、5-鹵尿苷、4-乙醯基胞苷、1-甲基腺苷、2-甲基腺苷、3-甲基胞嘧啶、6-甲基尿苷、2-甲基鳥苷、7-甲基鳥苷、2,2'-二甲基鳥苷、5-甲基胺乙基尿苷、5-甲氧基尿苷、去氧核苷酸(諸如7-去氧-腺苷)、6-偶氮尿苷、6-偶氮胞苷、6-偶氮胸苷、5-甲基-2-硫代尿苷、其他硫基鹼基(諸如2-硫代尿苷及4-硫代尿苷及2-硫代胞苷)、三氫尿苷、假尿苷、Q核苷(quenosine)、古嘌呤(archacosome)、蔡基及經取代之蔡基、任何O-烷基化及N-烷基化嘌呤及

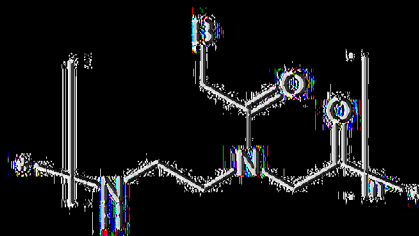
嘧啶(諸如IN6-甲基腺苷)、5-甲基巰基甲基尿苷、尿苷5-羧基乙酸、嘧啶-4-酮、嘧啶-2-酮、苯基及經修飾之苯基(諸如胺基苯酚或2,4,6-三甲氧基苯)、用作G形夾核苷酸的經修飾之胞嘧啶、8-經取代之腺嘌呤及鳥嘌呤、5-經取代之尿嘧啶及胸嘧啶、氮雜嘧啶、羧基羧基烷基核苷酸、羧基烷基胺基烷基核苷酸及烷基巰基烷基化核苷酸。經修飾之核苷酸亦包括關於糖部分經修飾之彼等核苷酸以及具有糖或其非核糖基之類似物之核苷酸。舉例而言，在一些情況下，糖部分為或基於甘露糖、阿拉伯糖、葡萄糖喃糖、半乳糖喃糖、4'-硫基核糖及其他糖、雜環或碳環。術語核苷酸亦包括在此項技術中稱為通用鹼基之核苷酸。作為舉例，通用鹼基包括但不限於3-硝基吡咯、5-硝基吡咯或水粉草素(nebularine)。

[(0061)] 在一些實施例中，核苷酸類似物進一步包含N-咪啉基、肽核酸(PNA)、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸、2'-氫N3-(P5'-胺基膦酸酯、1',5'-無水己糖醇核酸(LNA)或其組合。N-咪啉基或二胺基膦酸酯N-咪啉基寡聚物(PMO)包含合成分子，該等合成分子之結構藉由偏離正常糖及膦酸酯結構而模擬天然核酸結構。在一些情況下，五員核糖環經含有四個碳、一個氮及一個氧之六員N-咪啉基環取代。在一些情況下，核糖單體係藉由二胺基膦酸酯基而非膦酸酯基連接。在該等情況下，主鏈更改移除使N-咪啉基中性分子能夠在不藉助於諸如由帶電寡核苷酸使用之細胞遞送劑之細胞遞送劑而穿過細胞膜的所有正電荷及負電荷。



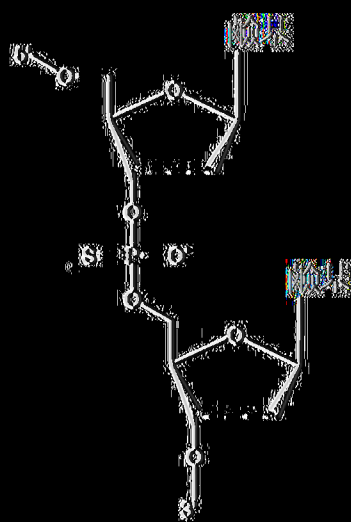
第 25 頁(發明說明書)

[(0062)] 在一些實施例中，肽核酸(PNA)不含有糖環或磷酸酯鍵聯，且鹼基經連接且適當地藉由寡甘胺酸樣分子間隔，因此消除主鏈電荷。

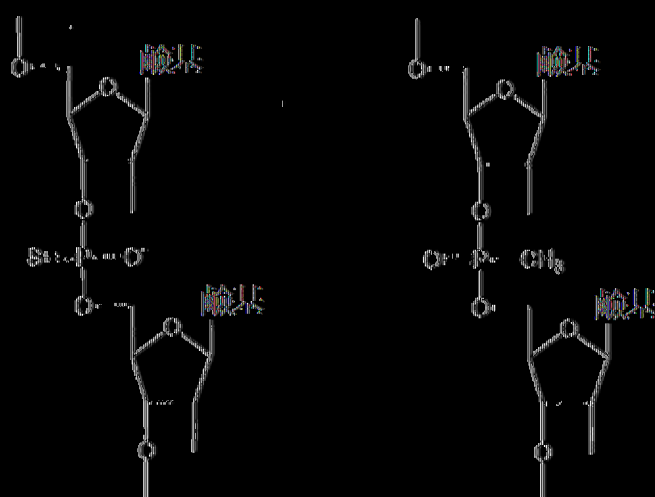


PNA

[(0063)] 在一些實施例中，一或多種修飾視情況發生在核苷酸間鍵聯處。在一些情況下，經修飾之核苷酸間鍵聯包括但不限於硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、5' 仲烷基膦酸酯、5' 甲基膦酸酯、3' 仲烷基膦酸酯、三氟化硼、具有3' 5'鍵聯或2' 5'鍵聯之硼烷膦酸酯及硒膦酸酯、磷酸三酯、硫羰基烷基膦酸三酯、氣膦酸酯鍵聯、膦酸烷酯、烷基硫代膦酸酯、芳基硫代膦酸酯、硒代膦酸酯、二硒代膦酸酯、亞膦酸酯、胺基膦酸酯、3' 烷基胺基膦酸酯、胺基烷基胺基膦酸酯、硫羰基胺基膦酸酯、嘧啶膦酸酯、苯胺硫代膦酸酯、苯胺膦酸酯、酮、醚、磺醯胺、碳酸酯、胺基甲酸酯、亞甲基氮偶氮基、亞甲基二甲基氮偶氮基、甲縮醛、硫代甲縮醛、肟、亞甲基亞胺基、亞甲基甲基亞胺基、硫代醯胺、具有核乙醯基之鍵聯、胺乙基甘胺酸、矽基或矽氧烷鍵聯、具有或不具有例如1至10個碳雜原子之飽和或不飽和及/或經取代及/或含有雜原子之烷基或環烷基鍵聯、具有N-咪啉基結構之鍵聯、醯胺、聚醯胺(其中鹼基直接地或間接地連接至主鏈之氮雜氮)及其組合。硫代磷酸酯反義寡核苷酸(PS ASO)為包含硫代磷酸酯鍵聯之反義寡核苷酸。下文說明例示性PS ASO。



〔0064〕 在一些情況下，修飾為諸如甲基膦酸酯或硫醇膦酸酯修飾之甲基或硫醇修飾。下文說明例示性硫醇膦酸酯核苷酸(左側)及甲基膦酸酯核苷酸(右側)。



〔0065〕 在一些情況下，經修飾之核苷酸包括但不限於說明為以下之2'-氮N3-P5'-胺基膦酸酯：



〔0066〕 在一些情況下，經修飾之核苷酸包括但不限於說明為以下之己糖醇核酸(或1',5'-無水己糖醇核酸(INA))：



[(0067)] 在一些實施例中，一或多種修飾進一步視情況包括核糖部分、磷酸酯主鏈及核苷修飾或3'端或5'端處之核苷酸類似物修飾。舉例而言，3'端視情況包括3'陽離子基團，或藉由用3'-3'鍵聯使3'端處之核苷反轉。在另一替代方案中，3'端視情況與例如3'-C5-胺基烷基dT之胺基烷基結合。在額外替代方案中，3'端視情況與無鹼基位點結合，例如與無嘌呤核酸或無嘧啶核酸位點結合。在一些情況下，5'端與例如5'-O-烷基胺基取代基之胺基烷基結合。在一些情況下，5'端與無鹼基位點結合，例如與無嘌呤核酸或無嘧啶核酸位點結合。

[(0068)] 在一些實施例中，聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物中之一或多種。在一些情況下，聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、25種或更多種。在一些實施例中，人工核苷酸類似物包括經修飾之2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-胺丙基、2'-去氧、2'-去氧-2'-氫、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二(2-甲胺基)乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二(2-甲胺基)丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二(2-甲胺基)乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)；LNA、tRNA、PNA、HNA、N-咪啉基、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸、2'-氫N3-P5'-胺基磷酸酯或其組合。在一些情況下，聚核酸分子包含選自以下之人工核苷酸類似物中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、25種或更多種：經修飾之2'-O-

甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-胺丙基、2'-去氧、2'-去氧-2'-
氟、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二
甲胺基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或
2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)；LNA、ENA、PNA、HNA、N-味啉
基、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸、2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯或
其組合。在一些情況下，聚核酸分子包含經2'-O-甲基修飾之核苷酸中之
1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、
18、20、25種或更多種。在一些情況下，聚核酸分子包含經2'-O-甲氧基
乙基(2'-O-MOE)修飾之核苷酸中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、
11、12、13、14、15、16、17、18、20、25種或更多種。在一些情況
下，聚核酸分子包含硫醇膦酸酯核苷酸中之1、2、3、4、5、6、7、8、
9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、25種或更多種。

【0069】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約5%
至約100%修飾、約10%至約100%修飾、約20%至約100%修飾、約30%至
約100%修飾、約40%至約100%修飾、約50%至約100%修飾、約60%至約
100%修飾、約70%至約100%修飾、約80%至約100%修飾，及約90%至約
100%修飾。

【0070】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約
10%至約90%修飾、約20%至約90%修飾、約30%至約90%修飾、約40%
至約90%修飾、約50%至約90%修飾、約60%至約90%修飾、約70%至約
90%修飾及約80%至約100%修飾。

【0071】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約
10%至約80%修飾、約20%至約80%修飾、約30%至約80%修飾、約40%

至約80%修飾、約50%至約80%修飾、約60%至約80%修飾及約70%至約80%修飾。

【0072】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約10%至約70%修飾、約20%至約70%修飾、約30%至約70%修飾、約40%至約70%修飾、約50%至約70%修飾及約60%至約70%修飾。

【0073】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約10%至約60%修飾、約20%至約60%修飾、約30%至約60%修飾、約40%至約60%修飾及約50%至約60%修飾。

【0074】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約10%至約50%修飾、約20%至約50%修飾、約30%至約50%修飾及約40%至約50%修飾。

【0075】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約10%至約40%修飾、約20%至約40%修飾及約30%至約40%修飾。

【0076】 在一些情況下，聚核酸分子包含以下中之至少一者：約10%至約30%修飾及約20%至約30%修飾。

【0077】 在一些情況下，聚核酸分子包含約10%至約20%修飾。

【0078】 在一些情況下，聚核酸分子包含約15%至約90%、約20%至約80%、約30%至約70%或約40%至約60%修飾。

【0079】 在其他情況下，聚核酸分子包含至少約15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%修飾。

【0080】 在一些實施例中，聚核酸分子包含至少約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22種或更多種修飾。

【0081】 在一些情況下，聚核酸分子包含至少約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22種或更多種經修飾之核苷酸。

【0082】 在一些情況下，約5%至約100%之聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約5%之聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約10%之聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約15%之聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約20%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約25%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約30%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約35%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約40%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約45%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約50%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約55%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約60%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約65%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約70%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似

物。在一些情況下，約75%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約80%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約85%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約90%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約95%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約96%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約97%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約98%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約99%之聚核酸分子包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些情況下，約100%之聚核酸分子包含本文所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，人工核苷酸類似物包括經修飾之2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-胺丙基、2'-去氧、2'-去氧-2'-氟、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)；LNA、ENA、PNA、HNA、N-咪啉基、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸、2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯或其組合。

【0083】 在一些實施例中，聚核酸分子包含約1至約25種修飾，其中修飾包含本文所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約1種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約2種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約3種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸

分子包含約4種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約5種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約6種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約7種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約8種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約9種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約10種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約11種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約12種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約13種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約14種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約15種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約16種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約17種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約18種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約19種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約20種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包

含約21種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約19種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。在一些實施例中，聚核酸分子包含約22種修飾，其中修飾包含本文中所描述之人工核苷酸類似物。

【0084】 在一些實施例中，聚核酸分子係由兩個獨立聚核苷酸裝配，且一個聚核苷酸包含聚核酸分子之有義股且第二個聚核苷酸包含聚核酸分子之反義股。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股中之嘧啶核苷酸包含2'-O-甲基嘧啶核苷酸且有義股中之嘌呤核苷酸包含2'-去氧嘌呤核苷酸。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股中所存在之嘧啶核苷酸包含2'-去氧-2'-氟嘧啶核苷酸，且有義股中所存在之嘌呤核苷酸包含2'-去氧嘌呤核苷酸。

【0085】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且嘧啶核苷酸在存在於該反義股中時為2'-去氧-2'-氟嘧啶核苷酸，且嘌呤核苷酸在存在於該反義股中時為2'-O-甲基嘌呤核苷酸。

【0086】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且嘧啶核苷酸在存在於該反義股中時為2'-去氧-2'-氟嘧啶核苷酸，且嘌呤核苷酸在存在於該反義股中時包含2'-去氧-嘌呤核苷酸。

【0087】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在5'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在5'端處包含至少兩個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在5'端處包含至少三個、四個、五個或六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股

在5'端處包含六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0088】 替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股包含至少一個2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股包含至少兩個、至少三個2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股包含至少兩個、至少三個連續的2'-F修飾之核苷酸。

【0089】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在3'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在3'端處包含至少兩個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在3'端處包含至少三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股在3'端處包含十個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0090】 替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股在5'端處包含六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股在3'端處包含十個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股在3'端處包含至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股在3'端處包含五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。替代地及/或另外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股包含至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個2'-F修飾之核苷酸。替代地及/或另

外，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股包含四個2'-F修飾之核苷酸，且四個2'-F修飾之核苷酸中之任兩者並不係連續的。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且反義股在3'端處包含兩個突出核苷酸。

【0091】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中有義股包括有義股之5'端、3'端或5'端及3'端兩者處之端帽部分。在其他實施例中，端帽部分為經反轉之去氧無鹼基部分。

【0092】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中反義股包含反義股之3'端處之磷酸酯主鏈修飾。在一些情況下，磷酸酯主鏈修飾為硫代磷酸酯。在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，且有義股包含至少兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。替代地及/或另外，反義股包含至少兩個、至少三個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

【0093】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中反義股包含反義股之3'端處之甘油基修飾。

【0094】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中有義股包含SEQ ID NO: 1之序列且反義股包含SEQ ID NO: 2之序列，且有義股在5'端處包含至少三個、四個、五個或六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及至少兩個或至少三個2'-F修飾之核苷酸。

【0095】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中有義股包含SEQ ID NO: 1之序列且反義股包含SEQ ID NO: 2之序列，且反義股包含3'端處之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸，及至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個2'-F

修飾之核苷酸。

【0096】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中有義股包含SEQ ID NO: 1之序列且反義股包含SEQ ID NO: 2之序列，且反義股在5'端及3'端處包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0097】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中有義股包含SEQ ID NO: 1之序列且反義股包含SEQ ID NO: 2之序列，且反義股在3'端處包含至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸，及四個2'-F修飾之核苷酸，其中四個2'-F修飾之核苷酸中之任兩者並不係連續的。

【0098】 在一些實施例中，聚核酸分子包含有義股及反義股，其中有義股包含SEQ ID NO: 1之序列且反義股包含SEQ ID NO: 2之序列，且有義股及/或反義股分別包含與SEQ ID NO: 3及/或SEQ ID NO: 4之對應序列的至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%的經修飾之核苷酸。

【0099】 在一些情況下，當與天然聚核酸分子相比時，本文所描述之人工核苷酸類似物中之一或多者對核酸酶具有抗性，該等核酸酶諸如核糖核酸酶(諸如RNA酶H)、去氧核糖核酸酶(諸如DNA酶)或核酸外切酶(諸如5'-3'核酸外切酶及3'-5'核酸外切酶)。在一些情況下，包含經修飾之2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-胺丙基、2'-去氧、2'-去氧-2'-氟、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)；LNA、ENA、PNA、HNA、N-咪啉基、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸、2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯或其組合之人工核苷酸類似物對核酸酶具有抗性，該等核酸酶諸如核糖核

酸酶(諸如RNA酶H)、去氧核糖核酸酶(諸如DNA酶)或核酸外切酶(諸如5'-3'核酸外切酶及3'-5'核酸外切酶)。在一些情況下，經2'-O-甲基修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-胺丙基修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-去氧修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-去氧-2'-氟修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-胺丙基(2'-O-AP)修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經LNA修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一

些情況下，經ENA修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經HNA修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，N-咪啉基具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經PNA修飾之聚核酸分子對核酸酶具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經甲基膦酸酯核苷酸修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，經硫醇膦酸酯核苷酸修飾之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，包含2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯之聚核酸分子具核酸酶抗性(例如RNA酶H、DNA酶、5'-3'核酸外切酶或3'-5'核酸外切酶抗性)。在一些情況下，本文所描述之5'結合物抑制5'-3'核酸外切裂解。在一些情況下，本文所描述之3'結合物抑制3'-5'核酸外切裂解。

【0100】 在一些實施例中，相對於等效天然聚核酸分子而言，本文所描述之人工核苷酸類似物中之一或多者對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。相對於等效天然聚核酸分子而言，包含經修飾之2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-胺丙基、2'-去氧、2'-去氧-2'-氟、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)；LNA、ENA、PNA、HNA、N-咪啉基、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸或2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯之人工核苷

酸類似物中之一或多者對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-甲基修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-胺丙基修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-去氧修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-去氧-2'-氟修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-胺丙基(2'-O-AP)修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經LNA修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經ENA修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有

經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經PNA修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經HNA修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經N-咪啉基修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經甲基膦酸酯核苷酸修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，經硫醇膦酸酯核苷酸修飾之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，相對於等效天然聚核酸分子而言，包含2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯之聚核酸分子對其mRNA目標具有經增加之結合親和力。在一些情況下，經增加之親和力係以較低Kd、較高熔化溫度(Tm)或其組合說明。

【0101】 在一些實施例中，本文所描述之聚核酸分子為手性純(或立體純)聚核酸分子或包含單一對映異構體之聚核酸分子。在一些情況下，聚核酸分子包含L-核苷酸。在一些情況下，聚核酸分子包含D-核苷酸。在一些情況下，聚核酸分子組合物包含少於30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%或更少的其鏡對映異構體。在一些情況下，聚核酸分子組合物包含少於30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%或更少的外消旋混合物。在一些情況下，聚核酸分子為以下中所描述之聚核酸分子：美國專利公開案第2014/194610號及第2015/211006號；及PCT公開案第WO2015107425號。

【0102】 在一些實施例中，本文所描述之聚核酸分子經進一步修飾以包括適體結合部分。在一些情況下，適體結合部分為DNA適體結合部

分。在一些情況下，適體結合部分為阿法默(Alphamer) (Centauri Therapeutics)，其包含辨識特定細胞表面目標之適體部分及呈現特定抗原決定基以連接至循環抗體之部分。在一些情況下，本文所描述之聚核酸分子經進一步修飾以包括如以下中所描述之適體結合部分：美國專利第8,604,184號、第8,591,910號及第7,850,975號。

【0103】在額外實施例中，本文所描述之聚核酸分子經修飾以提高其穩定性。在一些實施例中，聚核酸分子為RNA (例如siRNA)。在一些情況下，藉由上文所描述之修飾中之一或多者對聚核酸分子進行修飾以提高其穩定性。在一些情況下，聚核酸分子在2'羥基位置處經修飾，諸如藉由2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-胺丙基、2'-去氧、2'-去氧-2'-氟、2'-O-胺丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲胺基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲胺基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)或2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)修飾或藉由經鎖定或橋聯之核糖構形(例如LNA或ENA)進行。在一些情況下，聚核酸分子經2'-O-甲基及/或2'-O-甲氧基乙基核糖修飾。在一些情況下，聚核酸分子亦包括N-咪啉基、PNA、HNA、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸及/或2'-氟N3-P5'-胺基磷酸酯以提高其穩定性。在一些情況下，聚核酸分子為手性純(或立體純)聚核酸分子。在一些情況下，手性純(或立體純)聚核酸分子經修飾以提高其穩定性。用以提高穩定性以進行遞送之針對RNA之合適修飾為熟習此項技術者顯而易知。

【0104】在一些情況下，聚核酸分子為包含自補有義區及反義區之雙股聚核苷酸分子，其中反義區包含與目標核酸分子或其部分及具有與該目標核酸序列或其部分對應之核苷酸序列之有義區中的核苷酸序列互補的

核苷酸序列。在一些情況下，聚核酸分子係由兩個獨立聚核苷酸組裝，其中一股為有義股且另一股為反義股，其中反義及有義股為自補的(例如，各股包含與另一股中之核苷酸序列互補的核苷酸序列；諸如其中反義股及有義股形成雙螺旋或雙股結構，例如其中雙股區為約19、20、21、22、23或更多個鹼基對)；反義股包含與目標核酸分子中之核苷酸序列或其部分互補的核苷酸序列且有義股包含與目標核酸序列或其部分對應的核苷酸序列。替代地，聚核酸分子係單個寡核苷酸組裝，其中聚核酸分子之自補有義及反義區藉助於一或多個基於核酸或基於非核酸之連接子連接。

【0105】 在一些情況下，聚核酸分子為具有自補有義區及反義區之具有雙螺旋體、不對稱雙螺旋體、髮夾或不對稱髮夾二級結構之聚核苷酸，其中反義區包含與獨立目標核酸分子或其部分及具有與該目標核酸序列或其部分對應之核苷酸序列之有義區中的核苷酸序列互補的核苷酸序列。在其他情況下，聚核酸分子為具有兩個或更多個環結構及包含自補有義區及反義區之主幹之圓形單股聚核苷酸，其中反義區包含與目標核酸分子或其部分及具有與該目標核酸序列或其部分對應之核苷酸序列之有義區中的核苷酸序列互補的核苷酸序列，且其中對圓形聚核苷酸進行活體內或活體外加工以生成能夠介導RNAi的活性聚核酸分子。在額外情況下，聚核酸分子亦包含具有與目標核酸分子或其部分中之核苷酸序列互補之核苷酸序列的單股聚核苷酸(例如在該聚核酸分子不需要在聚核酸分子內存在與目標核酸序列或其部分對應之核苷酸序列的情況下)，其中單股聚核苷酸進一步包含末端磷酸酯基，諸如5'-磷酸酯(參見例如Martinez等人, 2002, Cell., 110, 563-574及Schwarz等人, 2002, Molecular Cell, 10, 537-568)或5',3'-二磷酸酯。

【0106】 在一些情況下，不對稱髮夾為直鏈聚核酸分子，其包含反義區、包含核苷酸或非核苷酸之環部分，及包含比反義區少之核苷酸之有義區，在一定程度上有義區具有足夠的互補核苷酸以與反義區鹼基配對且形成具有環之雙螺旋體。舉例而言，不對稱髮夾聚核酸分子包含具有足以介導細胞或活體外系統中之RNAi之長度(例如約19至約22個核苷酸)之反義區及包含約4至約8個核苷酸之環區，以及具有約3至約18個與反義區互補之核苷酸之有義區。在一些情況下，不對稱髮夾聚核酸分子亦包含經化學修飾之5'端磷酸酯基。在額外情況下，不對稱髮夾聚核酸分子之環部分包含核苷酸、非核苷酸、連接子分子或結合物分子。

【0107】 在一些實施例中，不對稱雙螺旋體為具有兩個包含有義區及反義區之獨立股之聚核酸分子，其中有義區包含比反義區少之核苷酸，在一定程度上有義區具有足夠的互補核苷酸以與反義區鹼基配對且形成雙螺旋體。舉例而言，不對稱雙螺旋體聚核酸分子包含具有足以介導細胞或活體外系統中之RNAi之長度(例如約19至約22個核苷酸)之反義區及具有約3至約18個與反義區互補之核苷酸之有義區。

【0108】 在一些情況下，通用鹼基係指用其間幾乎無區別之天然DNA/RNA鹼基中之各者形成鹼基對之核苷酸鹼基類似物。通用鹼基之非限制性實例包括如此項技術中已知之C-苯基、C-萘基及其他芳族衍生物、肌苷、唑甲醯胺及諸如3-硝基吡咯、4-硝基吡咯、5-硝基吡咯及6-硝基吡咯之硝基唑衍生物(參見例如Loakes, 2001, *Nucleic Acids Research*, 29, 2437-2447)。

聚核酸分子合成

【0109】 在一些實施例中，本文中所描述之聚核酸分子係使用此項

技術中已知之程序使用化學合成及/或酶促接合反應來構築。舉例而言，聚核酸分子係使用天然存在之核苷酸或經設計以提高分子之生物穩定性或提高形成於聚核酸分子與目標核酸之間的雙螺旋體之物理穩定性的經各種修飾之核苷酸來化學合成。例示性方法包括以下中描述之彼等：美國專利第5,142,047號；第5,185,444號；第5,889,136號；第6,008,400號；及第6,111,086號；PCT公開案第WO2009099942號；或歐洲公開案第1579015號。額外例示性方法包括以下中描述之彼等：Griffey等人，「2'-O-aminopropyl ribonucleotides: a zwitterionic modification that enhances the exonuclease resistance and biological activity of antisense oligonucleotides」，*J. Med. Chem.* **39**(26):5100-5109 (1997)；Obika等人，「Synthesis of 2'-O,4'-C-methylenauridine and -cytidine. Novel bicyclic nucleosides having a fixed C3, -endo sugar puckering」，*Tetrahedron Letters* **38** (50): 8735 (1997)；Koizumi, M. 「ENA oligonucleotides as therapeutics」，*Current opinion in molecular therapeutics* **8** (2): 144-149 (2006)；及Abramova等人，「Novel oligonucleotide analogues based on morpholino nucleoside subunits-antisense technologies: new chemical possibilities」，*Indian Journal of Chemistry* **48B**:1721-1726 (2009)。替代地，聚核酸分子係使用聚核酸分子已以反義方向次選殖至其中(亦即，由插入之聚核酸分子轉錄的RNA將為所關注之目標聚核酸分子的反義方向)之表現載體以生物學方式產生。

【0110】 在一些實施例中，聚核酸分子係經由串聯合成方法合成，其中兩股經合成為由可裂解連接子間隔開的單個相鄰寡核苷酸片段或股，該可裂解連接子隨後經裂解以提供雜交且允許純化雙螺旋體之獨立片段或

股。

【0111】 在一些情況下，聚核酸分子亦由兩個不同的核酸股或片段組裝，其中一個片段包括分子之有義區且第二片段包括分子之反義區。

【0112】 用於併入例如糖、鹼基及磷酸酯修飾的額外修飾方法包括：Eckstein等人，國際公開PCT第WO 92/07065號；Perrault等人，*Nature*，1990，344，565-568，Pieken等人，*Science*，1991，253，314-317，Usman及Cedergren，*Trends in Biochem. Sci.*，1992，17，334-339；Usman等人國際公開PCT第WO 93/15187號；Sproat，美國專利第5,334,711號及Beigelman等人，1995，*J. Biol. Chem.*，270，25702；Beigelman等人，國際PCT公開案第WO 97/26270號；Beigelman等人，美國專利第5,716,824號；Usman等人，美國專利第5,627,053號；Woolf等人，國際PCT公開案第WO 98/13526號；Thompson等人於1998年4月20日申請之美國序列號60/082,404；Karpeisky等人，1998，*Tetrahedron Lett.*，39，1131；Earnshaw及Gait，1998，*Biopolymers (Nucleic Acid Sciences)*，48，39-55；Verma及Eckstein，1998，*Annu. Rev. Biochem.*，67，99-134；及Burlina等人，1997，*Bioorg. Med. Chem.*，5，1999-2010。該等公開案描述用以確定在不調節催化的情況下將糖、鹼基及/或磷酸酯修飾及類似者併入核酸分子中之位置的一般方法及策略。

【0113】 在一些情況下，雖然用硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯及/或5'-甲基膦酸酯鍵聯對聚核酸分子核苷酸間鍵聯進行化學修飾會提高穩定性，但過量的修飾有時會導致毒性或減小活性。因此，當設計核酸分子時，此等核苷酸間鍵聯之量在一些情況下經減至最少。在此類情況下，此等鍵聯之濃度減小會降低此等分子之毒性，提高其功效且增高特異性。

聚核酸分子結合物

【0114】 在一些實施例中，聚核酸分子(B)進一步結合至多肽(A)以遞送至所關注之位點。在一些情況下，至少一個多肽A結合至至少一個B。在一些情況下，至少一個多肽A結合至至少一個B以形成A-B結合物。在一些實施例中，至少一個A結合至B之5'端、B之3'端、B上之內部位點或其任何組合。在一些情況下，至少一個多肽A結合至至少兩個B。在一些情況下，至少一個多肽A結合至至少2、3、4、5、6、7、8個或更多個B。

【0115】 在一些實施例中，至少一個多肽A結合於至少一個B之一個末端處，而至少一個C結合於該至少一個B之相反末端處以形成A-B-C結合物。在一些情況下，至少一個多肽A結合於至少一個B之一個末端處，而至少一個C結合於該至少一個B上之內部或末端位點處。在一些情況下，至少一個多肽A直接結合至至少一個C。在一些情況下，至少一個B經由至少一個C間接地結合至至少一個多肽A以形成A-C-B結合物。

【0116】 在一些情況下，至少一個B及/或至少一個C及視情況選用之至少一個D結合至至少一個多肽A。在一些情況下，至少一個B在末端(例如，5'端或3'端)處結合至至少一個多肽A或經由內部位點結合至至少一個多肽A。在一些情況下，至少一個C直接結合至至少一個多肽A或經由至少一個B間接結合至至少一個多肽A。在經由至少一個B間接結合時，至少一個C結合於與至少一個多肽A於B上之相同末端處，與至少一個多肽A相反之末端處，或獨立地結合於內部位點。在一些情況下，至少一個額外多肽A進一步結合至至少一個多肽A、結合至B或結合至C。在額外情況下，至少一個D視情況直接地或間接地結合至至少一個多肽A、至少一個

B或至少一個C。在直接地結合至至少一個多肽A時，至少一個D另外視情況結合至至少一個B以形成A-D-B結合物或視情況結合至至少一個B及至少一個C以形成A-D-B-C結合物。在一些情況下，至少一個D直接地結合至至少一個多肽A且間接地結合至至少一個B及至少一個C以形成D-A-B-C結合物。在間接地結合至至少一個多肽A時，至少一個D另外視情況結合至至少一個B以形成A-B-D結合物或視情況結合至至少一個B及至少一個C以形成A-B-D-C結合物。在一些情況下，至少一個額外D進一步結合至至少一個多肽A、結合至B或結合至C。

結合部分

【0117】 在一些實施例中，結合部分A為多肽、肽或非肽配位體。在一些情況下，多肽為抗體或其片段。在一些情況下，片段為結合片段。在一些情況下，抗體或或其抗原結合片段包含人類化抗體或其抗原結合片段、鼠類抗體或其抗原結合片段、嵌合抗體或其抗原結合片段、單株抗體或其抗原結合片段、單價Fab'、二價Fab₂、F(ab)'₃片段、單鏈可變片段(scFv)、雙scFv、(scFv)₂、雙功能抗體、微型抗體、奈米抗體、三功能抗體、四功能抗體、人類抗體、二硫鍵穩定之Fv蛋白質(dsFv)、單域抗體(sdAb)、Ig NAR、駱駝抗體或其抗原結合片段、雙特異性抗體或其結合片段，或其化學修飾之衍生物。

【0118】 在一些實施例中，結合部分A為雙特異性抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，雙特異性抗體為三功能抗體或雙特異性微型抗體。在一些情況下，雙特異性抗體為三功能抗體。在一些情況下，三功能抗體為包含用於兩種不同抗原之結合位點之全長單株抗體。

【0119】 在一些情況下，雙特異性抗體為雙特異性微型抗體。在一

些情況下，雙特異性微型抗體包含二價Fab₂、F(ab)'₃片段、雙scFv、(scFv)₂、雙功能抗體、微型抗體、三功能抗體、四功能抗體或雙特異性T細胞接合子(BiTE)。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子為含有兩個單鏈可變片段(scFv)之融合蛋白，其中兩個scFv靶向兩種不同抗原之抗原決定基。

【0120】 在一些實施例中，結合部分A為雙特異性微型抗體。在一些情況下，A為雙特異性Fab₂。在一些情況下，A為雙特異性F(ab)'₃片段。在一些情況下，A為雙特異性雙scFv。在一些情況下，A為雙特異性(scFv)₂。在一些實施例中，A為雙特異性雙功能抗體。在一些實施例中，A為雙特異性微型抗體。在一些實施例中，A為雙特異性三功能抗體。在其他實施例中，A為雙特異性四功能抗體。在其他實施例中，A為雙特異性T細胞接合子(BiTE)。

【0121】 在一些實施例中，結合部分A為三特異性抗體。在一些情況下，三特異性抗體包含F(ab)'₃片段或三功能抗體。在一些情況下，A為三特異性F(ab)'₃片段。在一些情況下，A為三功能抗體。在一些實施例中，A為如Dimas等人，「Development of a trispecific antibody designed to simultaneously and efficiently target three different antigens on tumor cells」, Mol. Pharmaceutics, 12(9): 3490-3501 (2015)中所描述之三特異性抗體。

【0122】 在一些實施例中，結合部分A為識別細胞表面蛋白之抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，結合部分A為識別肌肉細胞上之細胞表面蛋白的抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，結合部分A為識別骨骼肌細胞上之細胞表面蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0123】 在一些實施例中，例示性抗體包括(但不限於)抗肌凝蛋白抗體、抗運鐵蛋白受體抗體及識別肌肉特異性激酶(MuSK)之抗體。在一些情況下，抗體為抗運鐵蛋白受體(抗CD71)抗體。

【0124】 在一些實施例中，抗體為抗運鐵蛋白受體(抗CD71)抗體，該抗運鐵蛋白受體抗體特異性結合於運鐵蛋白受體(TfR)，較佳地特異性結合於運鐵蛋白受體1 (TfR1)，或更佳地特異性結合於人類運鐵蛋白受體1 (TfR1) (或人類CD71)。

【0125】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。

【0126】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白抗體之VH區包含選自表2之HCDR1、HCDR2及HCDR3序列。

表2

名稱	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
13E4_VH1	YTFTNYWMH	17	EINPINGRSNYAQKFQG	18	GTRAMHY	19
13E4_VH2*	YTFTNYWMH	17	EINPINGRSNYAEKFQG	20	GTRAMHY	19
13E4_VH3	YTFTNYWMH	17	EINPIQGRSNYAEKFQG	21	GTRAMHY	19

*13E4_VH2與抗運鐵蛋白受體抗體13E4_VH4共用相同的HCDR1、HCDR2及HCDR3序列

【0127】 在一些情況下，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18、20或21之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。在一些情況下，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。在一些情況下，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之

HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。在一些情況下，VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。

【0128】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體之VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₃係選自N或S，X₄係選自A或G，X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在，且若存在，則其為F。

【0129】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體之VL區包含選自表3之LCDR1、LCDR2及LCDR3序列。

表3

名稱	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
13E4_VL1*	RTSENIYNNLA	22	AATNLAD	23	QHFWGTPLT	24
13E4_VL3	RTSENIYNNLA	22	AATNLAE	25	QHFWGTPLTF	26
13E4_VL4	RTSENIYSNLA	27	AGTNLAD	28	QHFWGTPLTF	26

*13E4_VL1與抗運鐵蛋白受體抗體13E4_VL2共用相同的LCDR1、LCDR2及LCDR3序列

【0130】 在一些情況下，VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、包含SEQ ID NO: 23、25或28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₃係選自N或S。

【0131】 在一些情況下，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₄係選自A或G，且X₅係選自D或E。

【0132】 在一些情況下，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列SEQ ID NO: 23、25或28及LCDR3序列

QHFWGTPLTX₆，其中X₆存在或不存在，且若存在，則其為F。

【0133】 在一些情況下，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、LCDR2序列AATNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在，且若存在，則其為F。

【0134】 在一些情況下，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。

【0135】 在一些情況下，VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 25之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0136】 在一些情況下，VL區包含：包含SEQ ID NO: 27之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0137】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₃係選自N或S，X₄係選自A或G，X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在，且若存在，則其為F。

【0138】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包

含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、包含SEQ ID NO: 23、25或28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₃係選自N或S。

【0139】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₄係選自A或G，且X₅係選自D或E。

【0140】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列SEQ ID NO: 23、25或28及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0141】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、LCDR2序列AATNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0142】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列

EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。

【0143】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 25之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0144】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 27之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0145】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、包含SEQ ID NO: 23、25或28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₃係選自N或S。

【0146】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO:

18之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₄係選自A或G，且X₅係選自D或E。

【0147】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列SEQ ID NO: 23、25或28及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0148】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、LCDR2序列AATNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0149】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。

【0150】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO:

18之HCDR2序列及SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 21之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0151】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 27之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0152】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、包含SEQ ID NO: 23、25或28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₃係選自N或S。

【0153】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₄係選自A或G，且X₅係選自D或E。

【0154】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列SEQ ID NO: 23、25

或28及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0155】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、LCDR2序列AATNLAX5及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0156】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。

【0157】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 25之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0158】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 27之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0159】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含LCDR1序列RTSENIYX₃NLA、包含SEQ ID NO: 23、25或28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₃係選自N或S。

【0160】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列AX₄TNLAX₅及包含SEQ ID NO: 24或26之LCDR3序列，其中X₄係選自A或G，且X₅係選自D或E。

【0161】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22或27之LCDR1序列、LCDR2序列SEQ ID NO: 23、25或28及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0162】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、LCDR2序列AATNLAX₅及LCDR3序列QHFWGTPLTX₆，其中X₅係選自D或E，且X₆存在或不存在且若存在，則其為F。

【0163】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列；及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列。

【0164】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列及SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 25之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0165】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 21之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 27之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 28之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 26之LCDR3序列。

【0166】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含VH區及VL區，其中VH區之序列包含與SEQ ID NO: 29-33之約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性，且VL區之序列包含與SEQ ID NO: 34-38之約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。

【0167】 在一些實施例中，VH區包含選自SEQ ID NO: 29-33 (表4)之序列，且VL區包含選自SEQ ID NO: 34-38 (表5)之序列。表4及表5中之加下劃線區域指代各別CDR1、CDR2或CDR3序列。

表4

名稱	VH序列	SEQ ID NO:
13E4_VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELSR LRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGTLLTVSS	29
13E4_VH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELSR RSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGTLLTVSS	30
13E4_VH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELSS LRSEDTATYYCARGTRAMHYWGQGTLLTVSS	31
13E4_VH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELSS LRSEDTATYYCARGTRAMHYWGQGTLLTVSS	32
13E4_VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRP GQGLEWIGEINPINGRSNYGERFKTKATLTVDKSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARGTRAMHYWGQGTSTVTVSS	33

表5

名稱	VL序列	SEQ ID NO:
13E4_VL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYNNLAWYQQKPGKSPK LLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHF WGTPITFGGGTKVEIK	34
13E4_VL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYNNLAWYQQKPGKAP KLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ HFWGTPITFGGGTKVEIK	35
13E4_VL3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYNNLAWYQQKPGKAP KLLIYAATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQH FWGTPITFGGGTKVEIK	36
13E4_VL4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYNNLAWYQQKPGKAPK LLIYAGTNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFANYCQH FWGTPITFGGGTKVEIK	37
13E4_VL	DIQMTQSPASLSVSVGETVTTCRTSENIYNNLAWYQQKQGKSP QLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDFGNYYC QHFWGTPITFGAGTKLELK	38

【0168】 在一些實施例中，抗運鐵蛋白受體抗體包含如表6中所說明之VH區及VL區。

表6

	13E4_VH1 (SEQ ID NO: 29)	13E4_VH2 (SEQ ID NO: 30)	13E4_VH3 (SEQ ID NO: 31)	13E4_VH4 (SEQ ID NO: 32)
13E4_VL1	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 32

(SEQ ID NO: 34)	+ SEQ ID NO: 34	+ SEQ ID NO: 34	+ SEQ ID NO: 34	+ SEQ ID NO: 34
13E4_VL2 (SEQ ID NO: 35)	SEQ ID NO: 29 + SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 30 + SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 31 + SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 32 + SEQ ID NO: 35
13E4_VL3 (SEQ ID NO: 36)	SEQ ID NO: 29 + SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 30 + SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 31 + SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 32 + SEQ ID NO: 36
13E4_VL4 (SEQ ID NO: 37)	SEQ ID NO: 29 + SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 30 + SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 31 + SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 32 + SEQ ID NO: 37

【0169】 在一些實施例中，本文所描述之抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG構架、IgA構架、IgE構架或IgM構架。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG構架(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG1構架。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG2 (例如IgG2a或IgG2b)構架。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG2a構架。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG2b構架。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG3構架。在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含IgG4構架。

【0170】 在一些情況下，抗運鐵蛋白受體抗體包含例如CH1域、CH2域、CH3域、鉸鏈區或其組合之構架區中之一或多種突變。在一些情況下，一或多種突變使抗體穩定且/或延長半衰期。在一些情況下，一或多種突變調節Fc受體相互作用，減弱或消除諸如FcyR、抗體依賴型細胞介導之細胞毒性(ADCC)或補體依賴型細胞毒性(CDC)之Fc效應功能。在額外情況下，一或多種突變調節糖基化。

【0171】 在一些實施例中，一或多種突變位於Fc區中。在一些情況下，Fc區包含殘基位置L234、L235處之突變或其組合。在一些情況下，突變包含L234及L235。在一些情況下，突變包含L234A及L235A。在一些情況下，殘基位置係參照IgG1。

【0172】 在一些情況下，Fc區包含殘基位置L234、L235、D265、N21、K46、L52或P53處之突變或其組合。在一些情況下，突變包含L234及L235與殘基位置K46、L52或P53處之突變之組合。在一些情況下，Fc區包含L234、L235及K46處之突變。在一些情況下，Fc區包含L234、L235及L52處之突變。在一些情況下，Fc區包含L234、L235及P53處之突變。在一些實施例中，Fc區包含D265及N21處之突變。在一些情況下，殘基位置係參照IgG1。

【0173】 在一些情況下，Fc區包含L234A、L235A、D265A、N21G、K46G、L52R或P53G或其組合。在一些情況下，Fc區包含L234A及L235A與K46G、L52R或P53G之組合。在一些情況下，Fc區包含L234A、L235A及K46G。在一些情況下，Fc區包含L234A、L235A及L52R。在一些情況下，Fc區包含L234A、L235A及P53G。在一些情況下，Fc區包含D265A及N21G。在一些情況下，殘基位置係參照IgG1。

【0174】 在一些情況下，Fc區包含殘基位置L235、L236、D265、N21、K46、L52或P53處之突變或突變之組合。在一些情況下，Fc區包含L235及L236處之突變。在一些情況下，Fc區包含L235及L236處之突變與殘基位置K46、L52或P53處之突變的組合。在一些情況下，Fc區包含L235、L236及K46處之突變。在一些情況下，Fc區包含L235、L236及L52處之突變。在一些情況下，Fc區包含L235、L236及P53處之突變。在一些實施例中，Fc區包含D265及N21處之突變。在一些情況下，殘基位置係參照IgG2b。

【0175】 在一些情況下，Fc區包含L235A、L236A、D265A、N21G、K46G、L52R或P53G或其組合。在一些情況下，Fc區包含L235A

及L236A。在一些情況下，Fc區包含L235A及L236A與K46G、L52R或P53G之組合。在一些情況下，Fc區包含L235A、L236A及K46G。在一些情況下，Fc區包含L235A、L236A及L52R。在一些情況下，Fc區包含L235A、L236A及P53G。在一些情況下，Fc區包含D265A及N21G。在一些情況下，殘基位置係參照IgG2b。

【0176】 在一些實施例中，Fc區包含殘基位置L233、L234、D264、N20、K45、L51或P52處之突變，其中殘基對應於SEQ ID NO: 39之位置233、234、264、20、45、51及52。在一些情況下，Fc區包含L233及L234處之突變。在一些情況下，Fc區包含L233及L234處之突變與殘基位置K45、L51或P52處之突變的組合。在一些情況下，Fc區包含L233、L234及K45處之突變。在一些情況下，Fc區包含L233、L234及L51處之突變。在一些情況下，Fc區包含L233、L234及K45處之突變。在一些情況下，Fc區包含L233、L234及P52處之突變。在一些情況下，Fc區包含D264及N20處之突變。在一些情況下，涵蓋與IgG1、IgG2、IgG3或IgG4構架中之殘基L233、L234、D264、N20、K45、L51或P52等效之位置。在一些情況下，亦涵蓋針對與IgG1、IgG2或IgG4構架中之SEQ ID NO: 39之殘基L233、L234、D264、N20、K45、L51或P52對應之殘基的突變。

【0177】 在一些實施例中，Fc區包含L233A、L234A、D264A、N20G、K45G、L51R或P52G，其中殘基對應於SEQ ID NO: 39之位置233、234、264、20、45、51及52。在一些情況下，Fc區包含L233A及L234A。在一些情況下，Fc區包含L233A及L234A與K45G、L51R或P52G之組合。在一些情況下，Fc區包含L233A、L234A及K45G。在一些

情況下，Fc區包含L233A、L234A及L51R。在一些情況下，Fc區包含L233A、L234A及K45G。在一些情況下，Fc區包含L233A、L234A及P52G。在一些情況下，Fc區包含D264A及N20G。

【0178】 在一些實施例中，人類IgG恆定區例如經胺基酸修飾進行修飾以更改抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，該胺基酸修飾描述於以下中：Natsume等人, 2008 *Cancer Res*, **68**(10): 3863-72；Idusogie等人, 2001 *J Immunol*, **166**(4): 2571-5；Moore等人, 2010 *mAbs*, **2**(2): 181- 189；Lazar等人, 2006 *PNAS*, **103**(11): 4005-4010, Shields等人, 2001 *JBC*, **276**(9): 6591-6604；Stavenhagen等人, 2007 *Cancer Res*, **67**(18): 8882-8890；Stavenhagen等人, 2008 *Advan. Enzyme Regul.*, **48**: 152-164；Alegre等人, 1992 *J Immunol*, **148**: 3461-3468；綜述於Kaneko and Niwa, 2011 *Biodrugs*, 25(1): 1-11中。

【0179】 在一些實施例中，本文所描述之抗運鐵蛋白受體抗體為包含重鏈(HC)及輕鏈(LC)之全長抗體。在一些情況下，重鏈(HC)包含選自表7之序列。在一些情況下，輕鏈(LC)包含選自表8之序列。加下劃線區指代各別CDR。

表7

名稱	HC序列	SEQ ID NO:
13E4_VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	39
13E4_VH1_a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	40
13E4_VH1_b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCGVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	41
13E4_VH1_c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	42
13E4_VH1_d	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA	43

	PGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTSSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	
13E4_VH1_e	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAQKFQGRVTLTVDTSSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	44
13E4_VH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	45
13E4_VH2_a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	46
13E4_VH2_b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCGVSNKALPAPIEKTISKAKG	47

	QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	
13E4_VH2_c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	48
13E4_VH2_d	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	49
13E4_VH2_e	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMELS RLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	50
13E4_VH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	51
13E4_VH3_a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP	52

	LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	
13E4_VH3_b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATATYYCARGTRAMHYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCGVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	53
13E4_VH3_c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATATYYCARGTRAMHYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	54
13E4_VH3_d	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATATYYCARGTRAMHYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	55
13E4_VH3_e	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPIQGRSNYAEEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATATYYCARGTRAMHYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH	56

	EALHNHYTQKSLSLSPG	
13E4_VH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	57
13E4_VH4_a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	58
13E4_VH4_b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCGVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	59
13E4_VH4_c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	60
13E4_VH4_d	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR	61

	VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	
13E4_VH4_e	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPINGRSNYAEKFQGRVTLTVDTSSSTAYMEL SSLRSEDATYYCARGTRAMHYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY RVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	62

表8

名稱	LC序列	SEQ ID NO:
13E4_VL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYNNLAWYQQKPGKSP KLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ <u>HFWGTPLTF</u> GGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	63
13E4_VL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYNNLAWYQQKPGKAP KLLIYAATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ <u>HFWGTPLTF</u> GGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	64
13E4_VL3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYNNLAWYQQKPGKAP KLLIYAATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ <u>HFWGTPLTF</u> GGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	65
13E4_VL4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYNNLAWYQQKPGKAP KLLIYAGTNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFANYCQ <u>HFWGTPLTF</u> GGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	66

【0180】 在一些實施例中，與參考抗運鐵蛋白受體抗體相比，本文所描述之抗運鐵蛋白受體抗體具有經改善之血清半衰期。在一些情況下，與參考抗運鐵蛋白受體抗體相比，經改善之血清半衰期為至少30分鐘、1小時、1.5小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、

9小時、10小時、12小時、18小時、24小時、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、30天或更長時間。

【0181】 在一些實施例中，結合部分A非特異性地結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由離胺酸殘基或半胱胺酸殘基以非位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由離胺酸殘基(例如，結合部分A中存在之離胺酸殘基)以非位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由半胱胺酸殘基(例如，結合部分A中存在之半胱胺酸殘基)以非位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。

【0182】 在一些實施例中，結合部分A以位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由離胺酸殘基、半胱胺酸殘基、在5'端處、在3'端處、非天然胺基酸或酶修飾之殘基或酶催化之殘基經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由離胺酸殘基(例如，結合部分A中存在之離胺酸殘基)經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由半胱胺酸殘基(例如，結合部分A中存在之半胱胺酸殘基)經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A在5'端處經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A在3'端處經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由非天然胺基酸經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。在一些情況下，結合部分A經由酶修飾之殘基或酶催化之殘基經由位點特異性方式結合至聚核酸分子(B)。

【0183】 在一些實施例中，一或多個聚核酸分子(B)結合至結合部

分A。在一些情況下，約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個或更多個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約1個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約2個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約3個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約4個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約5個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約6個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約7個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約8個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約9個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約10個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約11個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約12個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約13個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約14個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約15個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，約16個聚核酸分子結合至一個結合部分A。在一些情況下，一或多個聚核酸分子為相同的。在其他情況下一或多個聚核酸分子為不同的。

【0184】 在一些實施例中，與結合部分A結合之聚核酸分子(B)之數目形成一比率。在一些情況下，該比率稱為DAR (藥物比抗體)比率，其中如本文中所提及之藥物為聚核酸分子(B)。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約1或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部

分A之DAR比率為約2或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約3或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約4或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約5或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約6或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約7或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約8或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約9或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約10或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約11或更大。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約12或更大。

【0185】 在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約1。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約2。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約3。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約4。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約5。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約6。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約7。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約8。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約9。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約10。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約11。在一些情況下，聚

核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約12。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約13。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約14。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約15。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為約16。

【0186】 在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為1。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為2。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為4。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為6。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為8。在一些情況下，聚核酸分子(B)比結合部分A之DAR比率為12。

【0187】 在一些情況下，與包含聚核酸分子(B)而不含結合部分A之結合物相比，包含聚核酸分子(B)及結合部分A之結合物具有改良之活性。在一些情況下，經改良之活性使得增強生物學上相關之功能，例如改良穩定性、親和力、結合、功能活性及治療或預防疾病狀態之療效。在一些情況下，疾病狀態為基因之一或多個突變外顯子的結果。在一些情況下，與包含聚核酸分子(B)而不含結合部分A之結合物相比，包含聚核酸分子(B)及結合部分A之結合物使得一或多個突變外顯子之外顯子跳躍增加。在一些情況下，與包含聚核酸分子(B)而不含結合部分A之結合物相比，包含聚核酸分子(B)及結合部分A之結合物中的外顯子跳躍增加至少或 約5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、

90%、95%或大於95%。

【0188】 在一些實施例中，抗體或其結合片段係單獨或以組合形式使用此項技術中已知之習知技術，例如藉由使用胺基酸缺失、插入、取代、添加及/或藉由重組及/或此項技術中已知之任何其他修飾(例如，轉譯後及化學修飾，諸如糖基化及磷酸化)來進一步修飾。在一些情況下，修飾進一步包含用於調節與Fc受體之相互作用的修飾。在一些情況下，一或多種修飾包括例如國際公開案第WO97/34631號中描述之彼等修飾，該公開案揭示了參與Fc域與FcRn受體之間的相互作用的胺基酸殘基。用於將此類修飾引入抗體或其結合片段之胺基酸序列基礎之核酸序列中的方法為熟習此項技術者所熟知的。

【0189】 在一些情況下，抗體結合片段進一步涵蓋其衍生物且包括含有至少一個CDR之多肽序列。

【0190】 在一些情況下，如本文中所使用之術語「單鏈」意謂雙特異性單鏈構築體之第一及第二域經共價連接，較佳地呈可由單核酸分子編碼之共線胺基酸序列形式。

【0191】 在一些情況下，雙特異性單鏈抗體構築體係關於包含兩個抗體衍生之結合域的構築體。在此類實施例中，雙特異性單鏈抗體構築體為串聯雙scFv或雙功能抗體。在一些情況下，scFv含有藉由連接肽連接之VH及VL域。在一些情況下，連接子之長度及序列足以確保第一及第二域各自可彼此獨立地保持其不同的結合特異性。

【0192】 在一些實施例中，如本文中所使用之與...結合或與...相互作用定義了至少兩個抗原相互作用位點彼此之結合/相互作用。在一些情況下，抗原相互作用位點限定了多肽之模體，該多肽之模體顯示了與特異

性抗原或抗原之特異性基團進行特異性相互作用的能力。在一些情況下，結合/相互作用亦理解為限定特異性識別。在此類情況下，特異性識別係指抗體或其結合片段能夠與各目標分子之至少兩個胺基酸特異性地相互作用及/或結合。舉例而言，特異性識別係關於抗體分子之特異性，或其區別目標分子之特定區的能力。在額外情況下，抗原相互作用位點與其特異性抗原之特定相互作用會引起信號之起始，例如歸因於誘導抗原之構形變化、抗原之低聚合等。在其他實施例中，結合係藉由「鑰鎖原理(key-lock-principle)」之特異性來舉例說明的。因此，在一些情況下，抗原相互作用位點與抗原之胺基酸序列中的特異性模體根據其一級、二級或三級結構以及該結構之二級修飾產物彼此結合。在此類情況下，抗原相互作用位點與其特異性抗原之特異性相互作用亦使該位點與抗原簡單結合。

【0193】 在一些情況下，特異性相互作用進一步係指抗體或其結合片段之降低的交叉反應或降低的脫靶效應。舉例而言，結合至所關注之多肽/蛋白質但並不或基本上並不結合至其他多肽中之任一者的抗體或其結合片段被視為對所關注之多肽/蛋白質具有特異性。抗原相互作用位點與特異性抗原之特定相互作用之實例包含配位體針對其受體之特異性，例如抗原決定子(抗原決定基)與抗體之抗原結合位點之相互作用。

【0194】 因此，在一些情況下，聚核酸分子結合物包含聚核酸分子；該聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有與SEQ ID NO: 2至少80%一致之序列的反義股，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段結合至聚核酸以使得聚核酸分子結合物介導針對DMPK之RNA干擾。

【0195】 在某些實施例中，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交，且聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列的反義股，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由包含4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-醯胺化物(SMCC)之連接子結合。

【0196】 在某些實施例中，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交，且聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列的反義股，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0197】 在某些實施例中，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交，且聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且有義股包含5'端之至少三個、四個、五個或六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及至少兩個、至少三個2'-F修飾之核苷酸，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含與SEQ ID NO: 30至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0198】 在某些實施例中，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交，且聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股包含3'端處之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸，及至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個2'-F修飾之核苷酸，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 20之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 23之LCDR2序列及包含

SEQ ID NO: 24之LCDR3序列，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0199】 在某些實施例中，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交，且聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股包含5'端及3'端處之2'-O-甲基修飾之核苷酸，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，且VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列、包含SEQ ID NO: 18之HCDR2序列及包含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列；且VL區包含：包含SEQ ID NO: 22之LCDR1序列、包含SEQ ID NO: 3之LCDR2序列及包含SEQ ID NO: 24之LCDR3序列，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由順丁烯二醯亞胺連接子結合。

【0200】 在某些實施例中，聚核酸分子結合物包含結合至聚核酸分子之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK之目標序列雜交，且聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之序列的有義股，及具有SEQ ID NO: 2之序列的反義股，且反義股包含3'端處之至少五個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸及四個2'-F修飾之核苷酸，其中四個2'-F修飾之核苷酸中之任兩者並不係連續的，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，且VH區包含與SEQ ID NO: 3至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且其中VL區包含

與SEQ ID NO: 34至少80%、85%、90%、95%、99%或100%序列一致性，且抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段與聚核酸分子經由6-胺基-1-己醇連接子結合。

額外結合部分

【0201】 在一些實施例中，結合部分為血漿蛋白質。在一些情況下，血漿蛋白質包含白蛋白。在一些情況下，結合部分A為白蛋白。在一些情況下，白蛋白藉由本文中所描述之結合化學物質中之一或多者結合至聚核酸分子。在一些情況下，白蛋白藉由自然接合化學物質結合至聚核酸分子。在一些情況下，白蛋白藉由離胺酸結合結合至聚核酸分子。

【0202】 在一些情況下，結合部分為類固醇。例示性類固醇包括膽固醇、磷脂、二醯甘油及三醯甘油、脂肪酸、碳氫化合物(其為飽和、不飽和的，包含取代)，或其組合。在一些情況下，類固醇為膽固醇。在一些情況下，結合部分為膽固醇。在一些情況下，膽固醇藉由本文中所描述之結合化學物質中之一或多者結合至聚核酸分子。在一些情況下，膽固醇藉由自然接合化學物質結合至聚核酸分子。在一些情況下，膽固醇藉由離胺酸結合結合至聚核酸分子。

【0203】 在一些情況下，結合部分為聚合物，包括(但不限於)與細胞上之比表面標記結合之聚核酸分子適體。在此情況下，結合部分為不與目標基因或mRNA雜交，但實際上能夠以與抗體結合於細胞表面標記之其特異性抗原決定基類似的方式選擇性地結合於細胞表面標記的聚核酸。

【0204】 在一些情況下，結合部分為肽。在一些情況下，肽包含約1至約3 kDa。在一些情況下，肽包含約1.2至約2.8 kDa、約1.5至約2.5 kDa或約1.5至約2 kDa。在一些情況下，肽為雙環肽。在一些情況下，雙

環肽為受限雙環肽。在一些情況下，結合部分為雙環肽(例如，來自Bicycle Therapeutics之雙環)。

【0205】 在額外情況下，結合部分為小分子。在一些情況下，小分子為抗體募集小分子。在一些情況下，抗體募集小分子包含目標結合端及抗體結合端，其中目標結合端能夠識別細胞表面受體並其與相互作用。舉例而言，在一些情況下，包含麩胺酸脲化合物之目標結合端能夠與PSMA相互作用，藉此增強抗體與表現PSMA之細胞的相互作用。在一些情況下，結合部分為以下中描述之小分子：Zhang等人., 「A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules」, J Am Chem Soc. 132(36): 12711-12716 (2010); 或McEnaney等 人., 「Antibody-recruiting molecules: an emerging paradigm for engaging immune function in treating human disease」, ACS Chem Biol. 7(7): 1139-1151 (2012)。

抗體或其抗原結合片段之產生

【0206】 在一些實施例中，本文所描述之多肽(例如，抗體及結合片段，抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段)係使用此項技術中已知之適用於合成多肽(例如，抗體)之任何方法，特定言之，藉由化學合成或藉由重組表現來產生，且較佳地藉由重組表現技術來製備。

【0207】 在一些情況下，抗體或其抗原結合片段以重組方式表現，且編碼抗體或其結合片段之核酸係由以化學方式合成之寡核苷酸(例如如Kutmeier等人, 1994, BioTechniques 17:242中所描述)裝配，此涉及合成含有編碼抗體之序列部分之重疊寡核苷酸，使彼等寡核苷酸融合且接合，且隨後藉由PCR擴增經接合之寡核苷酸。

【0208】可替代地，編碼抗體之核酸分子視情況藉由使用可與序列之3'端及5'端雜交之合成引子進行PCR擴增，或藉由使用對特定基因序列具有特異性之寡核苷酸探針進行選殖由合適源(例如抗體cDNA庫，或由表現免疫球蛋白之任何組織或細胞生成之cDNA庫)生成。

【0209】在一些情況下，抗體或抗原結合片段視情況藉由使諸如兔之動物免疫以生成多株抗體，或更佳地藉由例如如Kohler及Milstein (1975, *Nature* 256:495-497)所描述或如Kozbor等人(1983, *Immunology Today* 4:72)或Cole等人(1985, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., 第77-96頁)所描述生成單株抗體來生成。可替代地，視情況藉由針對結合特定抗原之Fab片段植株對Fab表現庫進行篩選(例如如Huse等人, 1989, *Science* 246:1275-1281中所描述)，或藉由對抗體庫進行篩選(參見例如Clackson等人, 1991, *Nature* 352:624；Hane等人, 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4937)來獲得編碼至少抗體之Fab部分之植株。

【0210】在一些實施例中，使用經研發用於藉由來自具有適當抗原特異性之小鼠抗體分子之剪接基因連同來自具有適當生物活性之人類抗體分子之基因一起產生「嵌合抗體」的技術(Morrison等人, 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855；Neuberger等人, 1984, *Nature* 312:604-608；Takeda等人, 1985, *Nature* 314:452-454)。嵌合抗體為其中不同部分來源於不同動物物種，諸如具有來源於鼠單株抗體之可變區及人類免疫球蛋白恆定區(例如人類化抗體)之動物物種的分子。

【0211】在一些實施例中，經描述用於產生單鏈抗體之技術(美國專利第4,694,778號；Bird, 1988, *Science* 242:423-42；Huston等人, 1988,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；及Ward等人, 1989, *Nature* 334:544-54)適用於產生單鏈抗體。單鏈抗體係藉由以下形成：經由胺基酸橋連接Fv區之重鏈及輕鏈片段，產生單鏈多肽。亦視情況使用用於裝配大腸桿菌(*E. coli*)中之功能Fv片段之技術(Skerra等人, 1988, *Science* 242:1038-1041)。

【0212】 在一些實施例中，藉由習知技術(例如電穿孔、脂質體轉染及/或磷酸鈣沈澱)將包含抗體之核苷酸序列之表現載體或抗體之核苷酸序列轉移至宿主細胞，且隨後藉由習知技術培養經轉染之細胞以產生抗體。在特定實施例中，藉由組成性、可誘導或組織特異性啟動子調節抗體之表現。

【0213】 在一些實施例中，多種宿主表現載體系統用以表現本文中所描述之抗體或其結合片段。此等宿主表現系統代表產生且隨後純化抗體之編碼序列所藉以之載具，而且代表在經適當核苷酸編碼序列轉型或轉染時原位表現抗體或其結合片段的細胞。此等宿主表現系統包括但不限於微生物體，諸如經含有編碼抗體或其結合片段之序列之重組噬菌體DNA、質體DNA或黏質體DNA表現載體轉型的細菌(例如大腸桿菌及枯草桿菌(*B. subtilis*))；經含有編碼抗體或其結合片段之序列之重組酵母表現載體轉型的酵母(例如畢赤酵母(*Saccharomyces Pichia*))；經含有編碼抗體或其結合片段之序列之重組病毒表現載體(例如桿狀病毒)感染的昆蟲細胞系統；經含有編碼抗體或其結合片段之序列之重組病毒表現載體(例如花椰菜嵌紋病毒(CaMV)及煙草嵌紋病毒(TMV))感染或經含有編碼抗體或其結合片段之序列之重組質體表現載體(例如Ti質體)轉型的植物細胞系統；或具有含有來源於哺乳動物細胞基因體之啟動子(例如金屬硫蛋白啟動子)或

來源於哺乳動物病毒之啟動子(例如腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒7.5K啟動子)之重組表現構築體的哺乳動物細胞系統(例如COS、CHO、BH、293、293T、3T3細胞)。

【0214】 為長期高產量產生重組蛋白，較佳的係穩定表現。在一些情況下，穩定地表現抗體之細胞株視情況經工程改造。宿主細胞可經受適當表現控制元件(例如啟動子、強化子、序列、轉錄終止子、聚腺苷酸化位點等)控制之DNA及可選標記轉型，而非使用含有病毒複製起點之表現載體轉型。在引入外來DNA之後，使經工程改造之細胞在增濃培養基中生長1-2天，且隨後轉換成選擇性培養基。重組質體中之可選標記賦予選擇抗性，且允許細胞將質體穩定地整合至其染色體中且生長以形成變異區(foci)，之後將該等變異區選殖且擴增至細胞株中。此方法可有利地用以對表現抗體或其結合片段之細胞株進行工程改造。

【0215】 在一些情況下，使用多個選擇系統，包括但不限於單純疱疹病毒胸苷激酶(Wigler等人, 1977, *Cell* 11:223)、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(Szybalska及Szybalski, 1972, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:202)及腺嘌呤磷酸核糖轉移酶(Lowy等人, 1980, *Cell* 22:817)基因分別用於tk-細胞、hgprt-細胞或aprt-細胞中。此外，抗代謝物抗性用作選擇以下基因之基礎：dhfr，其賦予對甲胺喋呤之抗性(Wigler等人, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:357；O'Hare等人, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:1527)；gpt，其賦予對黴酚酸之抗性(Mulligan及Berg, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2072)；neo，其賦予對胺基糖苷G-418之抗性(*Clinical Pharmacy* 12:488-505；Wu及Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95；Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596；

Mulligan, 1993, *Science* 260:926-932 ; 以及Morgan及Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217 ; 1993年5月, *TIB TECH* 11(5):155-215) ; 及hygro , 其賦予對潮黴素之抗性(Santerre等人, 1984, *Gene* 30:147) 。可使用之重組DNA技術中通常已知之方法描述於Ausubel等人(編, 1993, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY ; Kriegler, 1990, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY ; 及第12章及第13章, Dracopoli等人(編), 1994, *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY. ; Colberre-Garapin等人, 1981, *J. Mol. Biol.* 150:1)中。

【0216】 在一些情況下，抗體之表現量係藉由載體擴增來增加(綜述參見Bebbington及Hentschel, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, 第3卷. (Academic Press, New York, 1987))。當表現抗體之載體系統中的標記物可擴增時，存在於宿主細胞培養物中之抑制劑的含量增加將增加標記基因複本之數目。由於擴增區與抗體之核苷酸序列相關聯，故抗體之產生亦將增加(Crouse等人, 1983, *Mol. Cell Biol.* 3:257)。

【0217】 在一些情況下，使用此項技術中已知之用於純化或分析抗體或抗體結合物之任何方法，例如藉由層析法(例如離子交換、親和力(特別地藉由蛋白A之後針對特定抗原之親和力)及篩分管柱層析法)、離心、差異可溶性或藉由用於純化蛋白質之任何其他標準技術進行。例示性層析法包括但不限於強陰離子交換層析法、疏水性相互作用層析法、粒徑篩析層析法及快速蛋白質液相層析法。

結合化學物質

【0218】 在一些實施例中，聚核酸分子B結合至結合部分。在一些實施例中，聚核酸分子B以式A-X-B (X為結合A及B之連接子)結合至結合部分。在一些情況下，結合部分包含胺基酸、肽、多肽、蛋白質、抗體、抗原、毒素、激素、脂質、核苷酸、核苷、糖、碳水化合物、諸如聚乙二醇及聚丙二醇之聚合物，以及所有此等類別之物質的類似物或衍生物。結合部分之額外實例亦包括類固醇，諸如膽固醇、磷脂、二醯甘油及三醯甘油、脂肪酸、碳氫化合物(例如，飽和、不飽和或含有取代)、酶受質、生物素、長葉毛地黃配質(digoxigenin)及多醣。在一些情況下，結合部分為抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，聚核酸分子進一步結合至聚合物及視情況選用之內體裂解部分。

【0219】 在一些實施例中，聚核酸分子藉由化學接合方法結合至結合部分。在一些情況下，聚核酸分子藉由自然連接結合至結合部分。在一些情況下，如以下中所描述進行結合：Dawson等人，「Synthesis of proteins by native chemical ligation」，*Science* **1994**, 266, 776-779；Dawson等人，「Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of Thiol Additives」，*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4325-4329；Hackeng等人，「Protein synthesis by native chemical ligation: Expanded scope by using straightforward methodology.」，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 10068-10073；或Wu等人，「Building complex glycopeptides: Development of a cysteine-free native chemical ligation protocol」，*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4116-4125。在一些情況下，如美國專利第8,936,910號中所描述進行結合。在一些實施例中，聚核酸分子經由天然接合化學物質位點特異性地或非特異性地結合至結合部分。

【0220】 在一些情況下，聚核酸分子藉由定點方法利用「無痕跡」偶合技術(Philochem)結合至結合部分。在一些情況下，「無痕跡」偶合技術利用結合部分上之N端1,2-胺基硫醇基，隨後使其與含有醛基之聚核酸分子結合。(參見Casi等人，「Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies for pharmacodelivery」*JACS* **134**(13): 5887-5892 (2012))。

【0221】 在一些情況下，聚核酸分子藉由定點方法利用併入至結合部分中之非天然胺基酸結合至結合部分。在一些情況下，非天然胺基酸包含對乙醯基苯丙胺酸(pAcPhe)。在一些情況下，pAcPhe之酮基選擇性地偶合至烷氧基-胺衍生之結合部分以形成脗鍵。(參見Axup等人，「Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids」，*PNAS* **109**(40): 16101-16106 (2012))。

【0222】 在一些情況下，聚核酸分子藉由定點方法利用酶催化方法結合至結合部分。在一些情況下，定點方法利用SMARTag™技術(Catalent, Inc.)。在一些情況下，SMARTag™技術包含藉由甲醯基甘胺酸生成酶(FGE)在醛標籤存在下經由氧化方法由半胱胺酸生成甲醯基甘胺酸(FGly)殘基，且後續經由胼基-Pictet-Spengler (HIPS)接合來使FGly結合至烷基胼官能化聚核酸分子。(參見Wu等人，「Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by using the genetically encoded aldehyde tag」，*PNAS* **106**(9): 3000-3005 (2009)；Agarwal等人，「A Pictet-Spengler ligation for protein chemical modification」，*PNAS* **110**(1): 46-51 (2013))。

【0223】 在一些情況下，酶催化方法包含微生物轉麩醯胺酸酶

(mTG)。在一些情況下，聚核酸分子利用微生物轉麩醯胺酸酶催化方法結合至結合部分。在一些情況下，mTG催化辨識序列內之麩醯胺酸之醯胺側鏈與官能化聚核酸分子之一級胺之間之共價鍵的形成。在一些情況下，mTG係由茂源鏈黴菌(*Streptomyces mobaraensis*)產生。(參見Strop等人，「Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates」，*Chemistry and Biology* **20**(2) 161-167 (2013))。

【0224】 在一些情況下，聚核酸分子藉由如PCT公開案第WO2014/140317號中所描述之利用序列特異性轉肽酶的方法結合至結合部分。

【0225】 在一些情況下，聚核酸分子藉由如美國專利公開案第2015/0105539號及第2015/0105540號中所描述之方法結合至結合部分。

聚合物結合部分

【0226】 在一些實施例中，聚合物部分C進一步結合至本文中所描述之聚核酸分子、本文中所描述之結合部分或其組合。在一些情況下，聚合物部分C以式A-X₁-B-X₂-C (X₁、X₂作為兩個分別結合A及B、B及C的连接子)結合至聚核酸分子。在一些情況下，聚合物部分C結合至結合部分。在其他情況下，聚合物部分C結合至聚核酸分子-結合部分分子。在額外情況下，如上述所示，結合聚合物部分C。

【0227】 在一些情況下，聚合物部分C為由分支鏈或非支鏈單體之長鏈及/或單體於二維或三維中之交聯網狀結構組成的天然或合成聚合物。在一些情況下，聚合物部分C包括多醣、木質素、橡膠或聚烷醚(例如聚乙二醇)。在一些情況下，至少一種聚合物部分C包括但不限於 α -二羥基

聚乙二醇、 ω -二羥基聚乙二醇、基於生物可降解內酯之聚合物(例如聚丙稀酸、聚乳酸(PLA)、聚(乙醇酸) (PGA)、聚丙稀、聚苯乙稀、聚烯烴、聚醯胺、聚氰基丙稀酸酯、聚醯亞胺、聚對苯二甲酸乙二酯(polyethylene terephthalate) (又稱為聚(對苯二甲酸乙二酯)(poly(ethylene terephthalate)))、PET、PETG或PETE)、聚伸丁二醇(PTG)或聚胺基甲酸酯)以及其混合物。如本文所使用，混合物係指相同化合物內之不同聚合物之使用且參考嵌段共聚物。在一些情況下，嵌段共聚物為其中聚合物之至少一個部分由另一聚合物之單體建構之聚合物。在一些情況下，聚合物部分C包含聚烷醚。在一些情況下，聚合物部分C包含PEG。在一些情況下，聚合物部分C包含聚乙稀醯亞胺(PEI)或羥乙基澱粉(HES)。

【0228】 在一些情況下，C為PEG部分。在一些情況下，PEG部分係在聚核酸分子之5'端處結合，而結合部分係在聚核酸分子之3'端處結合。在一些情況下，PEG部分係在聚核酸分子之3'端處結合，而結合部分係在聚核酸分子之5'端處結合。在一些情況下，PEG部分結合至聚核酸分子之內部位點。在一些情況下，PEG部分、結合部分或其組合結合至聚核酸分子之內部位點。在一些情況下，結合為直接結合。在一些情況下，結合係經由天然接合進行。

【0229】 在一些實施例中，聚烷醚(例如，PEG)為多分散或單分散化合物。在一些情況下，多分散材料包含不同分子量之材料之分散分佈，其特徵在於平均重量(重量平均)大小及分散度。在一些情況下，單分散PEG包含一種尺寸之分子。在一些實施例中，C為多分散或單分散聚烷醚(例如PEG)且所指示之分子量代表例如PEG之聚烷醚分子之分子量的平均值。

【0230】 在一些實施例中，聚烷醚(例如，PEG)之分子量為約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3250、3350、3500、3750、4000、4250、4500、4600、4750、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、10,000、12,000、20,000、35,000、40,000、50,000、60,000或100,000 Da。

【0231】 在一些實施例中，C為聚烷醚(例如，PEG)且其分子量為約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3250、3350、3500、3750、4000、4250、4500、4600、4750、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、10,000、12,000、20,000、35,000、40,000、50,000、60,000或100,000 Da。在一些實施例中，C為PEG且其分子量為約200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3250、3350、3500、3750、4000、4250、4500、4600、4750、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、10,000、12,000、20,000、35,000、40,000、50,000、60,000或100,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約200 Da。在一些情況下，C之分子量為約300 Da。在一些情況下，C之分子量為約400 Da。在一些情況下，C之分子量為約500 Da。在一些情況下，C之分子量為約600 Da。在一些情況下，C之分子量為約700

Da。在一些情況下，C之分子量為約800 Da。在一些情況下，C之分子量為約900 Da。在一些情況下，C之分子量為約1000 Da。在一些情況下，C之分子量為約1100 Da。在一些情況下，C之分子量為約1200 Da。在一些情況下，C之分子量為約1300 Da。在一些情況下，C之分子量為約1400 Da。在一些情況下，C之分子量為約1450 Da。在一些情況下，C之分子量為約1500 Da。在一些情況下，C之分子量為約1600 Da。在一些情況下，C之分子量為約1700 Da。在一些情況下，C之分子量為約1800 Da。在一些情況下，C之分子量為約1900 Da。在一些情況下，C之分子量為約2000 Da。在一些情況下，C之分子量為約2100 Da。在一些情況下，C之分子量為約2200 Da。在一些情況下，C之分子量為約2300 Da。在一些情況下，C之分子量為約2400 Da。在一些情況下，C之分子量為約2500 Da。在一些情況下，C之分子量為約2600 Da。在一些情況下，C之分子量為約2700 Da。在一些情況下，C之分子量為約2800 Da。在一些情況下，C之分子量為約2900 Da。在一些情況下，C之分子量為約3000 Da。在一些情況下，C之分子量為約3250 Da。在一些情況下，C之分子量為約3350 Da。在一些情況下，C之分子量為約3500 Da。在一些情況下，C之分子量為約3750 Da。在一些情況下，C之分子量為約4000 Da。在一些情況下，C之分子量為約4250 Da。在一些情況下，C之分子量為約4500 Da。在一些情況下，C之分子量為約4600 Da。在一些情況下，C之分子量為約4750 Da。在一些情況下，C之分子量為約5000 Da。在一些情況下，C之分子量為約5500 Da。在一些情況下，C之分子量為約6000 Da。在一些情況下，C之分子量為約6500 Da。在一些情況下，C之分子量為約7000 Da。在一些情況下，C之分子量為約7500 Da。在一些情況下，C之

分子量為約8000 Da。在一些情況下，C之分子量為約10,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約12,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約20,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約35,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約40,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約50,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約60,000 Da。在一些情況下，C之分子量為約100,000 Da。

【0232】 在一些實施例中，聚烷醚(例如，PEG)包含離散的環氧乙烷單元(例如，四個至約48個環氧乙烷單元)。在一些情況下，包含離散環氧乙烷單元之聚烷醚為直鏈。在其他情況下，包含離散環氧乙烷單元之聚烷醚為分支鏈。

【0233】 在一些情況下，聚合物部分C為包含離散環氧乙烷單元之聚烷醚(例如，PEG)。在一些情況下，聚合物部分C包含約4至約48個環氧乙烷單元。在一些情況下，聚合物部分C包含約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約31、約32、約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47或約48個環氧乙烷單元。

【0234】 在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約4至約48個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含以下之離散PEG：例如約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約31、約32、約

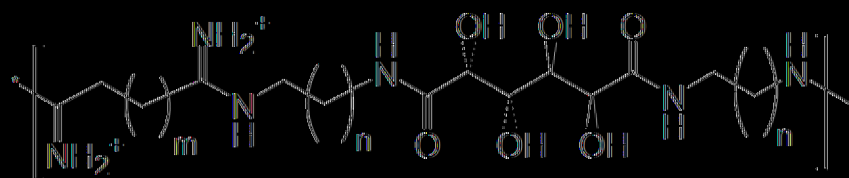
33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47或約48個環氧乙烷單元。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約4個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約5個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約6個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約7個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約8個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約9個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約10個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約11個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約12個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約13個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約14個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約15個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約16個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約17個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約18個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約19個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約20個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約21個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約22個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約23個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含

例如約24個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約25個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約26個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約27個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約28個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約29個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約30個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約31個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約32個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約33個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約34個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約35個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約36個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約37個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約38個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約39個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約40個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約41個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約42個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約43個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約44個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約45個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約46個環氧

乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約47個環氧乙烷單元之離散PEG。在一些情況下，聚合物部分C為包含例如約48個環氧乙烷單元之離散PEG。

[(0235)] 在一些情況下，聚合物部分C為dPEG® (Quanta Biodesign Ltd)。

[(0236)] 在一些實施例中，聚合物部分C包含基於陽離子黏液酸之聚合物(cMAP)。在一些情況下，cMAP包含至少一個重複次單元之一或多個次單元，且次單元結構表示為式(V)：



式V

[(0237)] 其中m在每次出現時獨立地為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，較佳4至6或5；且n在每次出現時獨立地為1、2、3、4或5。在一些實施例中，m及n為例如約10。

[(0238)] 在一些情況下，cMAP進一步結合至PEG部分，生成cMAP-PEG共聚物、mPEG-cMAP-PEGm三嵌段聚合物或cMAP-PEG-cMAP三嵌段聚合物。在一些情況下，PEG部分之範圍為約500 Da至約50,000 Da。在一些情況下，PEG部分之範圍為約500 Da至約1000 Da、大於1000 Da至約5000 Da、大於5000 Da至約10,000 Da、大於10,000至約25,000 Da、大於25,000 Da至約50,000 Da或此等範圍中之兩者或更多者之任何組合。

[(0239)] 在一些情況下，聚合物部分C為cMAP-PEG共聚物、mPEG-cMAP-PEGm三嵌段聚合物或cMAP-PEG-cMAP三嵌段聚合物。在

一些情況下，聚合物部分C為cMAP-PEG共聚物。在其他情況下，聚合物部分C為mPEG-cMAP-PEGm三嵌段聚合物。在額外情況下，聚合物部分C為cMAP-PEG-cMAP三嵌段聚合物。

【0240】 在一些實施例中，聚合物部分C結合至聚核酸分子、結合部分，及視情況結合至如上述所示之內體裂解部分。

內體裂解部分或細胞膜穿透部分

【0241】 在一些實施例中，式(I)：A-X₁-B-X₂-C之分子進一步包含額外結合部分。在一些情況下，額外結合部分為內體裂解部分及/或細胞膜穿透部分。在一些情況下，內體裂解部分為細胞隔室釋放組分，諸如能夠自此項技術中已知之任何細胞隔室，諸如內體、溶酶體、內質網(endoplasmic reticulum, ER)、高基氏體(Golgi apparatus)、微管、過氧化體或具有區室之其他泡狀體中釋放的化合物。在一些情況下，內體裂解部分包含內體裂解多肽、內體裂解聚合物、內體裂解脂質或內體裂解小分子。在一些情況下，內體裂解部分包含內體裂解多肽。在其他情況下，內體裂解部分包含內體裂解聚合物。在一些情況下，細胞膜穿透部分包含細胞穿透肽(CPP)。在其他情況下，細胞膜穿透部分包含細胞穿透脂質。在其他情況下，細胞膜穿透部分包含細胞穿透小分子。

內體裂解多肽及細胞膜穿透多肽

【0242】 在一些實施例中，式(I)：A-X₁-B-X₂-C之分子進一步與內體裂解多肽結合。在一些情況下，內體裂解多肽為pH依賴型膜活性肽。在一些情況下，內體裂解多肽為兩親性多肽。在額外情況下，內體裂解多肽為肽模擬物。在一些情況下，內體裂解多肽包含INF、蜂毒肽、黏液素(meucine)或其各別衍生物。在一些情況下，內體裂解多肽包含INF或其衍

生物。在其他情況下，內體裂解多肽包含蜂毒肽或其衍生物。在額外情況下，內體裂解多肽包含黏液素或其衍生物。

【0243】 在一些情況下，INF7為24殘基多肽，彼等序列包含CGIFGEIEELIEEGLENLIDWGNA (SEQ ID NO: 67)或GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC (SEQ ID NO: 68)。在一些情況下，INF7或其衍生物包含以下之序列：GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYGS GSCG (SEQ ID NO: 69)、GLFEAIEGFIENGWEGMIDG WYG-(PEG)6-NH₂ (SEQ ID NO: 70)或GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYG-SGSC-K (GalNAc)₂ (SEQ ID NO: 71)。

【0244】 在一些情況下，蜂毒肽為26殘基多肽，彼等序列包含CLIGAILKVLATGLPTLISWIKNKRKQ (SEQ ID NO: 72)或GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ (SEQ ID NO: 73)。在一些情況下，蜂毒肽包含如美國專利第8,501,930號中所描述之多肽序列。

【0245】 在一些情況下，黏液素為來源於蒙古正鉗蠍(scorpion Mesobuthus eupeus)之毒腺之抗微生物肽(AMP)。在一些情況下，黏液素包含：黏液素-13，彼等序列包含IFGAIAGLLKNIF-NH₂ (SEQ ID NO: 74)；及黏液素-18，彼等序列包含FFGHLFKLATKIIPSLFQ (SEQ ID NO: 75)。

【0246】 在一些情況下，內體裂解多肽包含其中其序列與INF7或其衍生物、蜂毒肽或其衍生物或黏液素或其衍生物具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含INF7或其衍生物、蜂毒肽或其衍生物或黏液素或其衍生物。

物。

【0247】 在一些情況下，內體裂解多肽為INF7或其衍生物。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 67-71具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 67具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 68-71具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含SEQ ID NO: 67。在一些情況下，內體裂解部分包含SEQ ID NO: 68-71。在一些情況下，內體裂解部分由SEQ ID NO: 67組成。在一些情況下，內體裂解部分由SEQ ID NO: 68-71組成。

【0248】 在一些情況下，內體裂解多肽為蜂毒素或其衍生物。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 72或73具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 72具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 73具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含SEQ ID NO: 72。在一些情況下，內體裂解部分包含SEQ ID NO:

73。在一些情況下，內體裂解部分由SEQ ID NO: 72組成。在一些情況下，內體裂解部分由SEQ ID NO: 73組成。

【0249】 在一些情況下，內體裂解部分為黏液素或其衍生物。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 74或75具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 74具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含與SEQ ID NO: 75具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含SEQ ID NO: 74。在一些情況下，內體裂解部分包含SEQ ID NO: 75。在一些情況下，內體裂解部分由SEQ ID NO: 74組成。在一些情況下，內體裂解部分由SEQ ID NO: 75組成。

【0250】 在一些情況下，內體裂解部分包含如表9中所說明之序列。

表9

名稱	來源	胺基酸序列	SEQ ID NO:	類型
Pep-1	來自猴病毒40大抗原及HIV反轉錄酶之NLS	KETWWETWWTEWSQPKKKRK V	76	初級兩親性
pVEC	VE-鈣黏蛋白	LLIILRRRRIRKQAHAAHSK	77	初級兩親性
VT5	合成肽	DPKGDPKGVTVTVTVTVTGKG DPKPD	78	β片兩親性
C105Y	1-抗胰蛋白酶	CSIPPEVKFNKPFVYLI	78	-
轉運素 (Transportan)	甘丙胺素及黃蜂毒素	GWTLNSAGYLLGKINLKALAA LAKKIL	79	初級兩親性
TP10	甘丙胺素及黃蜂毒素	AGYLLGKINLKALAAALAKKIL	80	初級兩親性

MPG	來自HIV gp41之融合序列及SV40 T抗原之NLS之疏水域	GALFLGFLGAAGSTMGA	81	β片兩親性
gH625	I型HSV之醣蛋白gH	HGLASTLTRWAHYNALIRAF	82	次級兩親性 α-螺旋形
CADY	PPTG1肽	GLWRALWRLLRSLWRLLWRA	83	次級兩親性 α-螺旋形
GALA	合成肽	WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAA	84	次級兩親性 α-螺旋形
INF	流行性感胃HA2融合肽	GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC	85	次級兩親性 α-螺旋形 /pH依賴型 膜活性肽
HA2E5-TAT	流行性感胃病毒X31菌株融合肽之流行性感胃HA2次單元	GLFGAIAAGFIENGWEGMIDGWYG	86	次級兩親性 α-螺旋形 /pH依賴型 膜活性肽
HA2-穿透蛋白	流行性感胃病毒X31菌株融合肽之流行性感胃HA2次單元	GLFGAIAAGFIENGWEGMIDGRQIKIWFQNRMRMKWKK-amide	87	pH依賴型 膜活性肽
HA-K4	流行性感胃病毒X31菌株融合肽之流行性感胃HA2次單元	GLFGAIAAGFIENGWEGMIDG-SSKSKK	88	pH依賴型 膜活性肽
HA2E4	流行性感胃病毒X31菌株融合肽之流行性感胃HA2次單元	GLFEAIAAGFIENGWEGMIDGGGYC	89	pH依賴型 膜活性肽
H5WYG	HA2類似物	GLFHAI AHFIHGGWHGLIHGWYG	90	pH依賴型 膜活性肽
GALA-INF3-(PEG)6-NH	INF3融合肽	GLFEAIEGFIENGWEGLAELAEALAEALAEALAA-(PEG)6-NH2	91	pH依賴型 膜活性肽
CM18-TAT11	殺菌肽-A-蜂毒素 ²⁻¹² (CM ₁₈)融合肽	KWKLFKKIGAVLKVLTTG-YGRKKRRQRRR	92	pH依賴型 膜活性肽

【0251】 在一些情況下，內體裂解部分包含經由拮抗諸如Bcl-2及/或Bcl-xL之抑制因子目標來誘導細胞凋亡之Bak BH3多肽。在一些情況下，內體裂解部分包含以下中所描述之Bak BH3多肽：Albarran等人, 「Efficient intracellular delivery of a pro-apoptotic peptide with a pH-responsive carrier」, *Reactive & Functional Polymers* **71**: 261-265 (2011)。

【0252】 在一些情況下，內體裂解部分包含如PCT公開案第WO2013/166155號或第WO2015/069587號中所描述之多肽(例如穿透細胞之多肽)。

內體裂解脂質

【0253】 在一些實施例中，內體裂解部分為脂質(例如促融脂質)。在一些實施例中，式(I)：A-X₁-B-X₂-C之分子進一步與內體裂解脂質(例如，促融脂質)結合。例示性促融脂質包括：1,2-二油醯基-sn-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、磷脂醯乙醇胺(POPE)、棕櫚醯油醯基磷脂醯膽鹼(POPC)、(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-醇(Di-Lin)、N-甲基(2,2-二((9Z,12Z)-十八-9,12-二烯基)-1,3-二氧戊環-4-基)甲胺(DLin-k-DMA)及N-甲基-2-(2,2-二((9Z,12Z)-十八-9,12-二烯基)-1,3-二氧戊環-4-基)乙胺(XTC)。

【0254】 在一些情況下，內體裂解部分為PCT公開案第WO09/126,933號中所描述之脂質(例如促融脂質)。

內體裂解小分子

【0255】 在一些實施例中，內體裂解部分為小分子。在一些實施例中，式(I)：A-X₁-B-X₂-C之分子進一步與內體裂解小分子結合。適用作內體裂解部分之例示性小分子包括但不限於：奎寧、氯奎、羥基氯奎、胺酚喹(amodiaquins/carnoquines)、阿莫吡喹(amopyroquines)、伯胺喹(primaquines)、甲氟喹(mefloquines)、硫酸氯喹(nivaquines)、鹵甲丙二苯卓(halofantrines)、醌亞胺或其任何組合。在一些情況下，喹啉內體裂解部分包括(但不限於) 7-氯-4-(4-二乙胺基-1-甲基丁基-胺基)喹啉(氯奎寧)；7-氯-4-(4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁基-胺基)喹啉(羥基氯奎)；

7-氟-4-(4-二乙胺基-1-甲基丁基-胺基)喹啉；4-(4-二乙胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(4-二乙基-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-氯-4-(4-二乙胺基-1-丁胺基)喹啉(去甲基氯奎)；7-氟-4-(4-二乙胺基-1-丁胺基)喹啉)；4-(4-二乙基-胺基-1-丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(4-二乙胺基-1-丁胺基)喹啉；7-氯-4-(1-羧基-4-二乙胺基-1-丁胺基)喹啉；7-氟-4-(1-羧基-4-二乙基-胺基-1-丁胺基)喹啉；4-(1-羧基-4-二乙胺基-1-丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(1-羧基-4-二乙胺基-1-丁胺基)喹啉；7-氯-4-(1-羧基-4-二乙胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-氟-4-(1-羧基-4-二乙基-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；4-(1-羧基-4-二乙胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(1-羧基-4-二乙胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-氟-4-(4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；4-(4-乙基-(2-羥基-乙基)-胺基-1-甲基丁胺基-)喹啉；7-羥基-4-(4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；羥基氯奎磷酸酯；7-氯-4-(4-乙基-(2-羥乙基-1)-胺基-1-丁胺基)喹啉(去甲基羥基氯奎)；7-氟-4-(4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；4-(4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；7-氯-4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；7-氟-4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-丁胺基)喹啉；7-氯-4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-氟-4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；7-羥基-4-(1-羧基-4-乙基-(2-羥乙基)-胺基-1-甲基丁胺基)喹啉；8-[(4-氨基戊基)胺基]-6-甲氧基二氫氯喹啉；1-乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉；8-[(4-胺基戊基)胺基]-6-甲氧基喹啉二鹽酸鹽；1-丁醯

基-1,2,3,4-四氫喹啉；3-氯-4-(4-羥基- α,α' -雙(2-甲基-1-吡咯啉基)-2,5-萘胺基喹啉、4-[(4-二乙基-胺基)-1-甲基丁基-胺基]-6-甲氧基喹啉；3-氟-4-(4-羥基- α,α' -雙(2-甲基-1-吡咯啉基)-2,5-萘胺基喹啉、4-[(4-二乙胺基)-1-甲基丁基-胺基]-6-甲氧基喹啉；4-(4-羥基- α,α' -雙(2-甲基-1-吡咯啉基)-2,5-萘胺基喹啉；4-[(4-二乙胺基)-1-甲基丁基-胺基]-6-甲氧基喹啉；3,4-二氫-1-(2H)-喹啉羧基醛；1,1'-五亞甲基二喹啉鎘二碘化物；8-喹啉醇硫酸鹽及其胺基、醛、羧酸、羥基、鹵素、酮、巰基及乙烯基衍生物或類似物。在一些情況下，內體裂解部分為Naisbitt等人(1997, *J Pharmacol Exp Therapy* 280:884-893)及美國專利第5,736,557號中所描述之小分子。

細胞穿透多肽(CPP)

【0256】 在一些實施例中，細胞穿透多肽包含具有5-30個胺基酸之帶正電短肽。在一些實施例中，細胞穿透多肽包含富含精胺酸或離胺酸之胺基酸序列。在一些實施例中，細胞穿透多肽包括表10中所列舉之任何多肽或其組合。

表10

肽	序列	SEQ ID NO
觸角足突變穿透蛋白(43-58)	RQIKIWFQNRRMKWKK	93
HIV-1 TAT蛋白(48-60)	GRKKRRQRRRPQ	94
pVEC鈣黏蛋白(615-632)	LLIILRRRIRKQAHASK	95
轉運素甘丙胺素/黃蜂毒素	GWTLSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	96
MPG HIV-gp41/SV40 T-抗原	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	97
Pep-1 HIV-反轉錄酶/SV40 T-抗原	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	98
聚精胺酸	R(n); 6 < n < 12	99
MAP	KLALKLALKALKALKLA	100
R6W3	RRWRRRWR	101
NLS	CGYGPKKKRKVGG	102
8-離胺酸	KKKKKKKK	103
ARF (1-22)	MVRRFLVTLRIRACGPPRVV	104
天青蛋白-p28	LSTAADMQGVVTDGMASGLDKDYLPDD	105

連接子

【0257】 在一些實施例中，本文所描述之連接子為可裂解連接子或不可裂解連接子。在一些情況下，連接子為可裂解連接子。在其他情況下，連接子為不可裂解連接子。

【0258】 在一些情況下，連接子為非聚合連接子。非聚合連接子係指不含有藉由聚合方法生成之單體之重複單元之連接子。例示性非聚合連接子包括但不限於C₁-C₆烷基(例如C₅、C₄、C₃、C₂或C₁烷基)、同型雙官能交叉連接子、異型雙官能交叉連接子、肽連接子、無痕連接子、自我分解型連接子、基於順丁烯二醯亞胺之連接子或其組合。在一些情況下，非聚合連接子包含C₁-C₆烷基(例如C₅、C₄、C₃、C₂或C₁烷基)、同型雙官能交叉連接子、異型雙官能交叉連接子、肽連接子、無痕連接子、自我分解型連接子、基於順丁烯二醯亞胺之連接子或其組合。在額外情況下，非聚合連接子不包含超過兩個相同類型之連接子，例如超過兩個同型雙官能交叉連接子或超過兩個肽連接子。在另外情況下，非聚合連接子視情況包含一或多個反應性官能基。

【0259】 在一些情況下，非聚合連接子不涵蓋上文所描述之聚合物。在一些情況下，非聚合連接子不涵蓋聚合物部分C所涵蓋之聚合物。在一些情況下，非聚合連接子不涵蓋聚烷醚(例如PEG)。在一些情況下，非聚合連接子不涵蓋PEG。

【0260】 在一些情況下，連接子包含同型雙官能連接子。例示性同型雙官能連接子包括但不限於羅曼特氏試劑(Lomant's reagent)二硫代雙(丁二醯亞胺基丙酸酯) DSP、3'3'-二硫代雙(丙酸磺基丁二醯亞胺酯)(DTSSP)、辛二酸二丁二醯亞胺酯(DSS)、雙(磺基丁二醯亞胺基)辛二酸酯(BS)、酒石酸二丁二醯亞胺酯(DST)、酒石酸二磺基丁二醯亞胺酯(磺基

DST)、伸乙基糖基雙(丁二醯亞胺基丁二酸酯)(EGS)、戊二酸二丁二醯亞胺酯(DSG)、碳酸N,N'-二丁二醯亞胺酯(DSC)、二亞胺代己二酸二甲酯(DMA)、庚二亞胺酸二甲酯(DMP)、辛二亞胺酸二甲酯(DMS)、二甲基-3,3'-二硫代雙丙醯亞胺酸酯(DTBP)、1,4-二-(2'-吡啶基二硫基)丙醯胺基)丁烷(DPDPB)、雙順丁烯二醯亞胺基己烷(BMH)、含有芳基鹵之化合物(DFDNB) (諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯或1,3-二氟-4,6-二硝基苯)、4,4'-二氟-3,3'-二硝基苯基砜(DFDNPS)、雙-[β -(4-疊氮基柳基醯胺基)乙基]二硫化物(BASED)、甲醛、戊二醛、1,4-丁二醇二縮水甘油醚、己二酸二醯肼、碳醯肼、鄰甲苯胺、3,3'-二甲基聯苯胺、聯苯胺、 α,α' -對二胺基聯苯、二碘-對二甲苯磺酸、N,N'-伸乙基-雙(碘乙醯胺)或N,N'-六亞甲基-雙(碘乙醯胺)。

【0261】 在一些實施例中，連接子包含異型雙官能連接子。例示性異雙官能連接子包括(但不限於)胺反應性及硫氫基交叉連接子，諸如3-(2-吡啶基二硫基)丙酸N-丁二醯亞胺酯(sPDP)、長鏈3-(2-吡啶基二硫基)丙酸N-丁二醯亞胺酯(LC-sPDP)、水溶性長鏈3-(2-吡啶基二硫基)丙酸N-丁二醯亞胺酯(磺基-LC-sPDP)、丁二醯亞胺基氧基羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基二硫基)甲苯(sMPT)、磺基丁二醯亞胺基-6-[α -甲基- α -(2-吡啶基二硫基)甲苯醯胺基]己酸酯(磺基-LC-sMPT)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧酸酯(sMCC)、磺基丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧酸酯(磺基-sMCC)、間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯(MBs)、間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基磺基丁二醯亞胺酯(磺基-MB)、N-丁二醯亞胺基(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸酯(sIAB)、磺基丁二醯亞胺基(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸酯(磺酸基-sIAB)、丁

二醯亞胺基-4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸酯(sMPB)、磺基丁二醯亞胺基-4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸酯(磺基-sMPB)、N-(γ -順丁烯二醯亞胺基丁醯氧基)丁二醯亞胺酯(GMBs)、N-(γ -順丁烯二醯亞胺基丁醯氧基)磺基丁二醯亞胺酯(磺基-GMBs)、6-((碘乙醯基)胺基)己酸丁二醯亞胺酯(sIAX)、6-[6-(((碘乙醯基)胺基)己醯基)胺基]己酸丁二醯亞胺酯(sIAXX)、4-(((碘乙醯基)胺基)甲基)環己烷-1-羧酸丁二醯亞胺酯(sIAC)、6-((((4-碘乙醯基)胺基)甲基)環己烷-1-羧基)胺基)羧酸丁二醯亞胺酯(sIACX)、碘乙酸對硝苯酯(NPIA)；羰基反應性及硫氫基反應性交叉連接子，諸如4-(4-N-順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸醯肼(MPBH)、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧基-醯肼-8 (M_2C_2H)、3-(2-吡啶基二硫基)丙醯基醯肼(PDPH)；胺反應性及光反應性交叉連接子，諸如N-羥基丁二醯亞胺基-4-疊氮柳酸(NHs-AsA)、N-羥基磺基丁二醯亞胺基-4-疊氮柳酸(磺酸基-NHs-AsA)、磺基丁二醯亞胺基-(4-疊氮基柳基醯胺基)己酸酯(磺基-NHs-LC-AsA)、磺基丁二醯亞胺基-2-(對疊氮基柳基醯胺基)乙基-1,3'-二硫丙酸酯(sAsD)、N-羥基丁二醯亞胺基-4-疊氮苯甲酸酯(HsAB)、N-羥基磺基丁二醯亞胺基-4-疊氮苯甲酸酯(磺基-HsAB)、N-丁二醯亞胺基-6-(4'-疊氮基-2'-硝基苯基胺基)己酸酯(sANPAH)、磺基丁二醯亞胺基-6-(4'-疊氮基-2'-硝基苯基胺基)己酸酯(磺基-sANPAH)、N-5-疊氮基-2-硝基苯甲醯氧基丁二醯亞胺(ANB-NOs)、磺基丁二醯亞胺基-2-(間疊氮基-鄰硝基苯甲醯胺基)-乙基-1,3'-二硫丙酸酯(sAND)、N-丁二醯亞胺基-4-(4-疊氮苯基)1,3'-二硫丙酸酯(sADP)、N-磺基丁二醯亞胺基(4-疊氮苯基)-1,3'-二硫丙酸酯(磺基-sADP)、4-(對疊氮苯基)丁酸磺基丁二醯亞胺酯(磺基-sAPB)、2-(7-疊氮基-4-甲基香豆素-3-乙醯胺)乙基-1,3'-二硫丙酸磺基

丁二醯亞胺酯(sAED)、7-疊氮基-4-甲基香豆素-3-乙酸磺基丁二醯亞胺酯(磺基-sAMCA)、重氮丙酮酸對硝苯酯(pNPDP)、對硝苯基-2-重氮-3,3,3-三氟丙酸酯(PNP-DTP)；硫氫基反應性及光反應性交叉連接子，諸如1-(對疊氮基柳基醯胺基)-4-(碘乙醯胺基)丁烷(AsIB)、N-[4-(對疊氮基柳基醯胺基)丁基]-3'-(2'-吡啶基二硫基)丙醯胺(APDP)、苯甲酮-4-碘乙醯胺；苯甲酮-4-順丁烯二醯亞胺羰基反應性及光反應性交叉連接子，諸如對疊氮基苯甲醯基醯肼(ABH)；羧酸酯反應性及光反應性交叉連接子，諸如4-(對疊氮水楊基胺基)丁胺(AsBA)；及精胺酸反應性及光反應性交叉連接子，諸如對疊氮苯基乙二醛(APG)。

【0262】 在一些情況下，連接子包含反應性官能基。在一些情況下，反應性官能基包含對結合部分上所存在之親電子基團具有反應性之親核基團。例示性親電子基團包括羰基-諸如醛、酮、羧酸、酯、醯胺、烯酮、醯基鹵化物或酸酐。在一些實施例中，反應性官能基為醛。例示性親核基團包括醯肼、肟、胺基、肼、縮胺基硫脲、肼羧酸酯及芳基醯肼。

【0263】 在一些實施例中，連接子包含順丁烯二醯亞胺基。在一些情況下，順丁烯二醯亞胺基亦稱為順丁烯二醯亞胺間隔子。在一些情況下，順丁烯二醯亞胺基進一步涵蓋己酸，形成順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)。在一些情況下，連接子包含順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)。在一些情況下，連接子為順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)。在其他情況下，順丁烯二醯亞胺基包含順丁烯二醯亞胺基甲基，諸如上文所述之丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(sMCC)或磺基丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(磺基-sMCC)。

【0264】 在一些實施例中，順丁烯二醯亞胺基為自穩定順丁烯二醯

亞胺。在一些情況下，自穩定順丁烯二醯亞胺利用二胺基丙酸(DPR)以鄰近順丁烯二醯亞胺併入鹼性胺基以提供硫代丁二醯亞胺環水解之分子內催化，藉此使順丁烯二醯亞胺避免經由逆邁克爾(Michael)反應發生消除反應。在一些情況下，自穩定順丁烯二醯亞胺為Lyon等人，「Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates」, *Nat. Biotechnol.* **32**(10):1059-1062 (2014)中所描述之順丁烯二醯亞胺基。在一些情況下，連接子包含自穩定順丁烯二醯亞胺。在一些情況下，連接子為自穩定順丁烯二醯亞胺。

【0265】 在一些實施例中，連接子包含肽部分。在一些情況下，肽部分包含超過至少2、3、4、5或6個胺基酸殘基。在一些情況下，肽部分包含至多2、3、4、5、6、7、或8個胺基酸殘基。在一些情況下，肽部分包含約2、約3、約4、約5或約6個胺基酸殘基。在一些情況下，肽部分為可裂解肽部分(例如以酶方式或以化學方式)。在一些情況下，肽部分為不可裂解肽部分。在一些情況下，肽部分包含Val-Cit (纈胺酸-瓜胺酸)、Gly-Gly-Phe-Gly (SEQ ID NO:106)、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO:107)或Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:108)。在一些情況下，連接子包含諸如以下之肽部分：Val-Cit (纈胺酸-瓜胺酸)、Gly-Gly-Phe-Gly、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly。在一些情況下，連接子包含Val-Cit。在一些情況下，連接子為Val-

Cit。

【0266】 在一些實施例中，連接子包含苯甲酸基團或其衍生物。在一些情況下，苯甲酸基團或其衍生物包含對氨基苯甲酸(PABA)。在一些情況下，苯甲酸基團或其衍生物包含 γ -氨基丁酸(GABA)。

【0267】 在一些實施例中，連接子包含呈任何組合形式之順丁烯二醯亞胺基、肽部分及/或苯甲酸基團中之一或多者。在一些實施例中，連接子包含順丁烯二醯亞胺基、肽部分及/或苯甲酸基團之組合。在一些情況下，順丁烯二醯亞胺基為順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)。在一些情況下，肽基團為val-cit。在一些情況下，苯甲酸基團為PABA。在一些情況下，連接子包含mc-val-cit基團。在一些情況下，連接子包含val-cit-PABA基團。在額外情況下，連接子包含mc-val-cit-PABA基團。

【0268】 在一些實施例中，連接子為自我分解型連接子或自我消除型連接子。在一些情況下，連接子為自我分解型連接子。在其他情況下，連接子為自我消除型連接子(例如環化自我消除型連接子)。在一些情況下，連接子包含美國專利第9,089,614號或PCT公開案第WO2015038426號中所描述之連接子。

【0269】 在一些實施例中，連接子為樹突狀類型連接子。在一些情況下，樹突狀類型連接子包含分支化多官能連接子部分。在一些情況下，樹突狀類型連接子用於增加聚核苷酸B與結合部分A之莫耳比。在一些情況下，樹突狀類型連接子包含PAMAM樹突狀聚合物。

【0270】 在一些實施例中，連接子為無痕連接子或其中在裂解之後不留下與結合部分A、聚核苷酸B、聚合物C或內體裂解部分D之連接子部分(例如原子或連接子基團)的連接子。例示性無痕連接子包括但不限於鍍

連接子、矽連接子、硫連接子、硒連接子、氮連接子、磷連接子、硼連接子、鉻連接子或苯基醯肼連接子。在一些情況下，連接子為如Hejesen等人，「A traceless aryl-triazene linker for DNA-directed chemistry」, *Org Biomol Chem* **11**(15): 2493-2497 (2013)中所描述之無痕芳基-三氮烯連接子。在一些情況下，連接子為Blaney等人，「Traceless solid-phase organic synthesis」, *Chem. Rev.* **102**: 2607-2024 (2002)中所描述之無痕連接子。在一些情況下，連接子為如美國專利第6,821,783號中所描述之無痕連接子。

【0271】 在一些情況下，連接子為以下中所描述之連接子：美國專利第6,884,869號；第7,498,298號；第8,288,352號；第8,609,105號；或第8,697,688；美國專利公開案第2014/0127239號；第2013/028919號；第2014/286970號；第2013/0309256號；第2015/037360號；或第2014/0294851號；或PCT公開案第WO2015057699號；第WO2014080251號；第WO2014197854號；第WO2014145090號；或第WO2014177042號。

【0272】 在一些實施例中， X_1 及 X_2 各自獨立地為鍵或非聚合連接子。在一些情況下， X_1 及 X_2 各自獨立地為鍵。在一些情況下， X_1 及 X_2 各自獨立地為非聚合連接子。

【0273】 在一些情況下， X_1 為鍵或非聚合連接子。在一些情況下， X_1 為鍵。在一些情況下， X_1 為非聚合連接子。在一些情況下，連接子為 C_1 - C_6 烷基。在一些情況下， X_1 為 C_1 - C_6 烷基，諸如 C_5 、 C_4 、 C_3 、 C_2 或 C_1 烷基。在一些情況下， C_1 - C_6 烷基為未經取代之 C_1 - C_6 烷基。如在連接子之情形下且詳言之在 X_1 之情形下所使用，烷基意謂含有至多六個碳原子之飽

和直鏈或分支鏈烴基。在一些情況下， X_1 包括上文所描述之同型雙官能連接子或異型雙官能連接子。在一些情況下， X_1 包括異型雙官能連接子。在一些情況下， X_1 包括sMCC。在其他情況下， X_1 包括視情況結合至 C_1 - C_6 烷基之異型雙官能連接子。在其他情況下， X_1 包括視情況結合至 C_1 - C_6 烷基之sMCC。在額外情況下， X_1 不包括上文所描述之同型雙官能連接子或異型雙官能連接子。

【0274】 在一些情況下， X_2 為鍵或連接子。在一些情況下， X_2 為鍵。在其他情況下， X_2 為連接子。在額外情況下， X_2 為非聚合連接子。在一些實施例中， X_2 為 C_1 - C_6 烷基。在一些情況下， X_2 為上文所描述之同型雙官能連接子或異型雙官能連接子。在一些情況下， X_2 為上文所描述之同型雙官能連接子。在一些情況下， X_2 為上文所描述之異型雙官能連接子。在一些情況下， X_2 包含諸如上文所描述之順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)或自我穩定型順丁烯二醯亞胺基之順丁烯二醯亞胺基。在一些情況下， X_2 包含諸如Val-Cit之肽部分。在一些情況下， X_2 包含諸如PABA之苯甲酸基團。在額外情況下， X_2 包含順丁烯二醯亞胺基、肽部分及/或苯甲酸基團之組合。在額外情況下， X_2 包含mc基團。在額外情況下， X_2 包含mc-val-cit基團。在額外情況下， X_2 包含val-cit-PABA基團。在額外情況下， X_2 包含mc-val-cit-PABA基團。

使用方法

【0275】 肌肉萎縮症係指肌肉質量之損失及/或肌肉之進展性弱化及退化。在一些情況下，由於高速率之蛋白質降解、低速率之蛋白質合成或兩者之組合而出現肌肉質量之損失及/或肌肉之進展性弱化及退化。在一些情況下，高速率之肌蛋白質降解係由於肌蛋白質代謝所致(亦即，肌蛋

白質分解以便使用胺基酸作為葡萄糖新生之基質)。

【0276】 在一個實施例中，肌肉萎縮症係指肌肉強度大量損失。肌肉強度大量損失意謂相對於對照個體中之同一肌肉組織而言，個體中之患病、受傷或未使用肌肉組織之強度降低。在一實施例中，肌肉強度大量損失為相對於對照個體中之同一肌肉組織而言，強度降低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%或更多。在另一實施例中，肌肉強度大量損失意謂相對於非使用期之前的同一個體中之同一肌肉組織之肌肉強度而言，未使用肌肉組織中之強度降低。在一實施例中，肌肉強度大量損失為相對於非使用期之前的同一個體中之同一肌肉組織之肌肉強度而言，降低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%或更多。

【0277】 在另一實施例中，肌肉萎縮係指肌肉質量大量損失。肌肉質量大量損失意謂相對於對照個體中之同一肌肉組織而言，個體中之患病、受傷或未使用肌肉組織中之肌肉體積減小。在一實施例中，肌肉體積大量損失為相對於對照個體中之同一肌肉組織而言至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%或更多。在另一實施例中，肌肉質量大量損失意謂相對於非使用期之前的同一個體中之同一肌肉組織之肌肉體積而言，未使用肌肉組織中之肌肉體積減小。在一實施例中，肌肉組織大量損失為相對於非使用期之前的同一個體中之同一肌肉組織之肌肉體積而言至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%或更多。視情況藉由評估肌肉之截面面積量測肌肉體積，該評估係諸如藉

由磁共振成像(例如藉由肌肉體積/截面面積(CSA) MRI方法)進行。

【0278】 肌強直性萎縮為包含兩種主要類型之多元系統神經肌肉疾病：1型肌強直性萎縮(DM1)及2型肌強直性萎縮(DM2)。DM1係由基因DM蛋白激酶(*DMPK*)中之顯性遺傳性「CTG」重複擴增導致，當該基因*DMPK*轉錄至mRNA中時，形成以高親和力結合至肌盲蛋白樣(MBNL)蛋白質家族之髮夾。MBNL蛋白涉及於轉錄後剪接及多腺苷酸化位點調節中，且MBNL蛋白功能損失導致核變異區下游積聚及錯剪接事件增多且後續導致肌強直及其他臨床症狀。

【0279】 在一些實施例中，本文描述一種治療個體之肌肉萎縮症(例如，DM1)之方法，該方法包含提供本文所描述之聚核酸分子或本文所描述之聚核酸分子結合物及向該個體投與治療有效量之聚核酸分子或聚核酸分子結合物給需要治療肌肉萎縮症之個體，其中聚核酸結合物減少人類*DMPK*之mRNA轉錄物之數量。在一些實施例中，相對於未用聚核酸分子結合物治療之患者之*DMPK* mRNA表現量，向個體投與聚核酸分子結合物使得人類*DMPK*之mRNA轉錄物之數量減少至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%。

醫藥調配物

【0280】 在一些實施例中，本文所描述之醫藥調配物係藉由多個投與途徑投與至個體，該等投與途徑包括但不限於非經腸(例如靜脈內、皮下、肌內)、經口、鼻內、頰內、經直腸或經皮投與途徑。在一些情況下，本文所描述之醫藥組合物經調配以用於非經腸(例如靜脈內、皮下、

肌內、動脈內、腹膜內、鞘內、腦內、腦室內或顱內)投與。在其他情況下，本文所描述之醫藥組合物經調配以用於經口投與。在再其他情況下，本文所描述之醫藥組合物經調配以用於鼻內投與。

【0281】 在一些實施例中，醫藥調配物包括但不限於水性液體分散液、自乳化型分散液、固溶體、脂質分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速熔調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物(例如奈米粒子調配物)及混合立即與控制釋放調配物。

[illegible]

【0283】 在一些情況下，奈米粒子包括核或核及殼，如同核殼奈米粒子。

【0284】 在一些情況下，奈米粒子進一步塗佈有用於連接功能元件

(例如用本文所描述之聚核酸分子或結合部分中之一或多者)之分子。在一些情況下，塗料包含硫酸軟骨素、硫酸聚葡萄糖、羧甲基聚葡萄糖、海藻酸、果膠、鹿角菜膠、褐藻糖膠、膠洋硫菜、金屬化四聯吡咯環、刺梧桐樹膠、結蘭膠、三仙膠、玻尿酸、葡萄糖胺、半乳胺糖、幾丁質(或幾丁聚醣)、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、溶菌酶、細胞色素C、核糖核酸酶、胰蛋白酶原、胰凝乳蛋白酶原、 α -胰凝乳蛋白酶、聚離胺酸、聚精胺酸、組織蛋白、魚精蛋白、卵白蛋白或糊精或環糊精。在一些情況下，奈米粒子包含經石墨烯塗佈之奈米粒子。

【0285】 在一些情況下，奈米粒子之至少一個尺寸為小於約500 nm、400 nm、300 nm、200 nm或100 nm。

【0286】 在一些情況下，奈米粒子調配物包含順磁奈米粒子、超順磁奈米粒子、金屬奈米粒子、富勒烯樣材料、無機奈米管、樹突狀聚合物(諸如具有經共價連接之金屬螯合物)、奈米纖維、奈米角、奈米洋蔥、奈米棒、奈米繩或量子點。在一些情況下，本文所描述之聚核酸分子或結合部分直接地或間接地結合至奈米粒子。在一些情況下，至少1、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100個或更多個本文所描述之聚核酸分子或結合部分直接地或間接地結合至奈米粒子。

【0287】 在一些實施例中，醫藥調配物包含遞送載體(例如，重組載體)，將聚核酸分子遞送至細胞中。在一些情況下，重組載體為DNA質體。在其他情況下，重組載體為病毒載體。例示性病毒載體包括來源於腺相關病毒、反轉錄病毒、腺病毒或 α 病毒之載體。在一些情況下，能夠表現聚核酸分子之重組載體提供於目標細胞中之穩定表現。在額外情況下，使用提供聚核酸分子之短暫表現之病毒載體。

【0288】 在一些實施例中，醫藥調配物包括基於與本文所揭示之組合物的相容性及所需劑型之釋放特徵性質選擇之載劑或載劑材料。例示性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑及其類似物。醫藥學上相容之載劑材料包括但不限於阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、甘油、矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、牛膽酸、磷脂醯膽鹼、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸二鉀、纖維素及纖維素結合物、硬脂醯基乳酸糖鈉、角叉菜膠、單甘油酸酯、二甘油酯、預膠凝化澱粉及其類似物。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 及 Lachman, L., 編, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0289】 在一些情況下，醫藥調配物進一步包括pH調節劑或緩衝劑，其包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參-羥甲基胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。此類酸、鹼及緩衝劑以維持組合物之pH在可接受範圍內所需之量包括在內。

【0290】 在一些情況下，醫藥調配物包括使組合物之重量滲透濃度在可接受範圍中所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離

子及氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合之鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

【0291】 在一些情況下，醫藥調配物進一步包括用以穩定化合物之稀釋劑，因為其可提供更穩定的環境。溶解於緩衝溶液中之鹽(其亦可提供pH控制或維持)在此項技術中用作稀釋劑，包括(但不限於)磷酸鹽緩衝鹽水溶液。在某些情況下，稀釋劑增加組合物之體積以促進壓縮或形成足夠體積以用於膠囊填充之均勻摻合物。此類化合物包括例如乳糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖、諸如Avicel[®]之微晶纖維素；磷酸氫鈣、二水合磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、噴霧乾燥乳糖；預膠凝化澱粉、可壓縮糖，諸如Di-Pac[®] (Amstar)；甘露醇、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、基於蔗糖之稀釋劑、糖粉；單水合硫酸單氫鈣、二水合硫酸鈣；三水合乳酸鈣、葡萄糖結合劑；水解穀類固體、直鏈澱粉；粉末狀纖維素、碳酸鈣；甘胺酸、高嶺土；甘露醇、氯化鈉；肌醇、膨潤土及其類似物。

【0292】 在一些情況下，醫藥調配物包括有助於物質分裂或崩解之崩解劑(disintegration agent/disintegrant)。術語「崩解」包括當與胃腸流體接觸時劑型溶解及分散兩者。崩解劑之實例包括澱粉，例如天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel[®]；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel[®]或Explotab[®]；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]及Solka-Floc[®]；甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素，諸如

交聯羧基甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol[®])、交聯羧基甲基纖維素或交聯之交聯羧基纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯聚乙烯吡咯啉酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum[®] HV (矽酸鎂鋁)、膠，諸如瓊脂、瓜爾膠、槐豆膠、加拉亞膠(Karaya)、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

【0293】 在一些情況下，醫藥調配物包括填充劑，諸如乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

【0294】 潤滑劑及滑動劑亦視情況包括於本文所述之醫藥調配物中以用於防止、減少或抑制材料之黏附或摩擦。例示性潤滑劑包括例如硬脂酸；氫氧化鈣；滑石；硬脂基反丁烯二酸鈉；烴，諸如礦物油；或氫化植物油，諸如氫化大豆油(Sterotex[®])；高碳數脂肪酸及其鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽，諸如鋁、鈣、鎂、鋅、硬脂酸、硬脂酸鈉、甘油、滑石、蠟、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇，諸如Carbowax[™]；油酸鈉、苯甲酸鈉、二十二烷酸甘油酯、聚乙二醇、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉；膠態二氧化矽，諸如Syloid[™]、Cab-O-Sil[®]；澱粉，諸如玉米澱粉、聚矽氧油、界面活性劑及其類似物。

【0295】 塑化劑包括用於使微膠囊化材料或膜包衣軟化以使其脆性較低之化合物。適合的塑化劑包括例如聚乙二醇(諸如PEG 300、PEG

400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纖維素及三乙酸甘油酯(triacetin)。塑化劑亦可充當分散劑或濕潤劑。

【0296】 增溶劑包括諸如以下之化合物：三醋精、三乙基檸檬酸酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium docusate)、維生素E TPGS、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N-羥基乙基吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素、羥基丙基環糊精、乙醇、正丁醇、異丙醇、膽固醇、膽汁鹽、聚乙二醇200-600、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇及二甲基異山梨醇及其類似物。

【0297】 穩定劑包括諸如任何抗氧化劑、緩衝劑、酸、防腐劑及其類似物之化合物。

【0298】 懸浮劑包括諸如以下之化合物：聚乙烯吡咯啉酮，例如聚乙烯吡咯啉酮K12、聚乙烯吡咯啉酮K17、聚乙烯吡咯啉酮K25或聚乙烯吡咯啉酮K30；乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)；聚乙二醇，例如聚乙二醇可具有約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400之分子量；羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯；聚山梨醇酯-80；羥乙基纖維素；海藻酸鈉；膠，諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；聚山梨醇酯-80；海藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨醇單月桂酸酯；聚乙氧基化脫水山梨醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

【0299】 界面活性劑包括化合物，諸如月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉

(sodium docusate)、Tween 60或80、三乙酸甘油酯、維生素E TPGS、脫水山梨醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomer)、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物(例如Pluronic® (BASF))及其類似者。其他界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在一些實施例中，包括界面活性劑以提高物理穩定性或用於其他目的。

【0300】 黏度增強劑包括例如甲基纖維素、黃原膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸酯、阿拉伯膠、聚葡萄糖胺糖及其組合。

【0301】 潤濕劑包括諸如以下之化合物：油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨醇單油酸酯、脫水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯、多庫酯鈉(sodium docusate)、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium docusate)、三醋精、Tween 80、維生素E TPGS、銨鹽及其類似物。

治療方案

【0302】 在一些實施例中，投與本文所述之醫藥組合物以用於治療性應用。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次或更多次投與醫藥組合物。每日(daily/every day)一次、每隔一天、一週五天、一週一次、每隔一週、每月兩週、每月三週、每月一次、每月兩次、每月三次、兩個月一次、三個月一次、四個月一次、五個月一次、六個月一次或更長時間一次投與醫藥組合物。投與醫藥組合物至少1個月、2個月、3個月、

4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、18個月、2年、3年或更長。

【0303】 在一些實施例中，同時、依序或以間隔時間段投與一或多種醫藥組合物。在一些實施例中，同時投與一或多種醫藥組合物。在一些情況下，依序投與一或多種醫藥組合物。在額外情況下，以間隔時間段投與一或多種醫藥組合物(例如在第一天首先投與第一醫藥組合物，接著在投與至少第二醫藥組合物之前間隔至少1、2、3、4、5天或更長時間)。

【0304】 在一些實施例中，共投與兩種或更多種不同醫藥組合物。在一些情況下，同時共投與兩種或更多種不同醫藥組合物。在一些情況下，依序共投與兩種或更多種不同醫藥組合物，且投藥之間無時間間隙。在其他情況下，依序共投與兩種或更多種不同醫藥組合物，且投藥之間有約0.5小時、1小時、2小時、3小時、12小時、1天、2天、或更長時間間隙。

【0305】 在患者狀態改善之情況下，在醫生判斷後連續地進行組合物投與；可替代地，所投與之組合物之劑量暫時減少或暫時中止達特定時間長度(亦即「藥物假期」)。在一些情況下，藥物假期之長度在2天與1年之間變化，包括僅例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間之劑量減少為10%至100%，包括僅例如10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

【0306】 一旦患者之病狀發生改善，則在必要時投與維持劑量。隨

後，根據病狀可將投與劑量或頻率或兩者降低至維持改善之疾病、病症或病狀的水準。

【0307】 在一些實施例中，與此類量相對應之給定藥劑之量視諸如以下之因素而變化：特定化合物、疾病之嚴重程度、需要治療之個體或宿主之屬性(例如重量)，然而通常以此項技術中已知之方式根據圍繞該病例之特定情形來確定，該等特定情形包括例如所投與之特定藥劑、投與途徑及所治療之個體或宿主。在一些情況下，所需劑量宜以單次劑量或分次劑量呈遞，該等分次劑量同時(或在較短時間段內)投與或以適當的時間間隔投與，例如以每天兩次、三次、四次或更多次亞劑量形式。

【0308】 前述範圍僅為例示，因為關於個別治療方案之變數數目巨大，且此等推薦值之巨大偏差不常見。此類劑量視許多變數而改變，該等變數不限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投藥模式、個別個體之需要、所治療之疾病或病狀之嚴重程度，及從業者之判斷。

【0309】 在一些實施例中，此類治療方案之毒性及治療功效藉由標準醫藥程序、在細胞培養物或實驗動物中確定，包括(但不限於)測定LD50 (使群體50%致死的劑量)及ED50 (使群體50%治療有效的劑量)。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數且其可以LD50與ED50之間的比率表示。展現高治療指數之化合物較佳。自細胞培養分析及動物研究獲得之資料用於調配用於人類之劑量範圍。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，其包括具有最小毒性之ED50。劑量視所採用劑型及所用投與途徑而在此範圍內變化。

套組/製品

【0310】 在某些實施例中，本文揭示與本文所描述之組合物及方法

中之一或多者一起使用之套組及製品。此類套組包含載劑、封裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、管道及其類似物)之容器，各容器包含一種待用於本文所述方法之各別要素。適合的容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器及試管。在一個實施例中，容器係由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。

【0311】 本文所提供之製品含有封裝材料。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼封裝、瓶子、管、袋、容器、瓶子及適於所選調配物及預期投與及處理模式的任何封裝材料。

【0312】 舉例而言，該等容器包括本文所描述之目標核酸分子。此類套組視情況包括與其在本文所述方法中使用有關的鑑別說明或標籤或說明書。

【0313】 套組通常包括列出含量之標籤及/或使用說明書，及藥品說明書與使用說明書。典型地亦包括一組說明書。

【0314】 在一個實施例中，標籤在容器上或與容器關聯。在一個實施例中，當形成標籤之字母、編號或其他特徵附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可位於容器之上，當標籤存在於容器或亦固持容器之載體內時，標籤可與容器關聯，例如呈藥品說明書形式。在一個實施例中，標籤用於指示待用於特定治療性應用之內容物。標籤亦指示內容物之使用說明，諸如在本文所描述之方法中。

【0315】 在某些實施例中，醫藥組合物在容納有一或多種含有本文所提供化合物之單位劑型的藥包或分配裝置中進行呈遞。藥包例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。在一個實施例中，藥包或分配裝置附有投藥說明書。在一個實施例中，藥包或分配器亦附有與容器關聯之注意事項，

其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物用於人類或獸醫學投與的形式。此類注意事項例如為經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)核準用於處方藥物的標籤，或核準之藥品說明書。在一個實施例中，亦製備於相容醫藥載劑中調配之含有本文所提供之化合物之組合物，將其置於適當的容器中且標記以用於治療所指示之病狀。

特定術語

【0316】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與熟習所主張之主題所屬技術者通常所瞭解相同之含義。應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅為例示性及解釋性的且不限制所主張之任何標的物。在本申請案中，除非另有特定陳述，否則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外清楚指定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另有陳述，否則「或」之使用意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「包括(include/includes/included)」，不具限制性。

【0317】 如本文所使用，範圍及量可以「約」特定值或範圍表示。約亦包括準確量。因此「約5 μ L」意指「約5 μ L」以及「5 μ L」。一般而言，術語「約」包括將預期在實驗誤差內的量。

【0318】 本文使用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所述標的物。

【0319】 如本文所用，術語「個體(individual)」、「個體(subject)」及「患者」意謂任何哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一

些實施例中，哺乳動物為非人類。該等術語中無一者需要健康照護工作者(例如醫生、註冊護士、護士從業者、醫師助理、勤雜工或臨終關懷工作者)之監督(例如持續或間歇監督)或受限於特徵為該監督的情境。

【0320】 術語「治療有效量」係關於足以在哺乳動物個體中提供所需治療效果的聚核酸分子結合物之量。在一些情況下，該量為向(諸如人類)患者投與以治療、預防、防止病症或復發病症之發病，治癒、延緩、減輕病症或復發病症之嚴重程度，緩解病症或復發病症之至少一個症狀，或使患者之存活期延長超出在不存在此治療的情況下所預測之存活期的單個或多個劑量。當然，用於提供治療有效量之特定聚核酸分子結合物之劑量水準視傷害類型，個體之年齡、體重、性別、醫學病況，病狀之嚴重程度，投藥途徑及採用之特定抑制劑而變化。在一些情況下，如本文所描述，聚核酸分子結合物之治療有效量最初由細胞培養及動物模型估算。舉例而言，在細胞培養方法中測定之 IC_{50} 值視情況充當動物模型中之起始點，而動物模型中測定之 IC_{50} 值視情況用以找到對於人類之治療有效劑量。

【0321】 骨骼肌或隨意肌通常藉由肌腱固定至骨骼且通常用於實行骨骼移動，諸如運動或維持姿勢。雖然一些骨骼肌控制通常作為無意識反射(例如，姿勢肌或隔膜)來維持，但骨骼肌會對有意識控制作出反應。平滑肌或不隨意肌發現於器官及結構(諸如食道、胃、腸、子宮、尿道及血管)之壁內。

【0322】 骨骼肌進一步劃分成兩種廣義類型：I型(或「慢抽搐」)及II型(或「快抽搐」)。I型肌纖維密集有毛細管且富含粒線體及肌血球素，從而使I型肌肉組織生成特徵性紅色。在一些情況下，I型肌纖維可攜帶更

多氧氣且使用脂肪或碳水化合物作為燃料來維持有氧運動。I型肌纖維收縮持續長時間段但用極小力。II型肌纖維可進一步細分成在收縮速度及所產生之力二者方面不同之三種主要子類型(IIa、IIx及IIb)。II型肌纖維快速而有力收縮，但極快速疲勞，且因此在肌肉收縮變得疼痛之前僅產生短暫之厭氧運動爆發。

【0323】 不同於骨骼肌，平滑肌並非在有意識控制下。

【0324】 心肌亦為不隨意肌，但在結構上更接近地類似骨骼肌且僅在心臟中發現。心肌及骨骼肌為條紋的，原因在於其含有包裝成高度規則排列之集束之肌節。相反地，平滑肌細胞之肌原纖維並非排列成肌節且因此不為條紋的。

【0325】 肌肉細胞涵蓋促成肌肉組織之任何細胞。例示性肌肉細胞包括肌母細胞、衛星細胞、肌管及肌原纖維組織。

【0326】 如此處所使用，肌肉力與截面積(CSA)成比例，且肌肉速度與肌肉纖維長度成比例。因此，比較各種肌肉之間的截面積及肌纖維能夠提供肌肉萎縮之指示。此項技術中已知用以量測肌肉強度及肌肉重量之各種方法，參見例如由Lippincott Williams & Wilkins在2000年公佈的Hazel M. Clarkson之「Musculoskeletal assessment: Joint range of motion and manual muscle strength」。藉由電腦斷層掃描及超音波評估產生所選定肌肉組織之斷層掃描影像為量測肌肉質量之額外方法。

實例

【0327】 此等實例僅為了說明目的而提供且不限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。

實例1.抗體siRNA結合物

【0328】 DMPK-AOC為由靶向人類化IgG1抗體之人類運鐵蛋白受體1(抗人類運鐵蛋白受體抗體)與一種靶向DMPK mRNA之雙股siRNA寡核苷酸(DMPK siRNA)結合而形成之抗體-siRNA結合物藥物產品(圖1)。SMCC順丁烯二醯亞胺連接子位於隨從股之5'端上且其經由抗體胺基酸序列中之一個半胱胺酸結合至抗體。結合物結合細胞表面上之人類運鐵蛋白受體，內化至細胞中且將siRNA寡核苷酸遞送至胞內隔室中。細胞吸收後，將siRNA裝載至RISC中且使目標致病性DMPK mRNA水解。

【0329】 用於形成DMPK-AOC之抗人類運鐵蛋白受體抗體及DMPK siRNA係使用符合GMP之商業合同開發及製造組織(Contract Development and Manufacturing Organizations；CDMO)充分建立之製造方法來產生。抗人類運鐵蛋白受體抗體係在CHO細胞中使用重組蛋白表現技術來產生，且DMPK siRNA係使用標準胺基磷酸酯固相合成化學法來產生。如本文中所使用，DMPK siRNA為靶向DMPK mRNA之雙股siRNA寡核苷酸，其亦與附接至隨從股之5'端的SMCC連接子結合。此等中之各者經充分表徵且正式釋放。DMPK-AOC係使用抗人類運鐵蛋白受體抗體與DMPK siRNA之順丁烯二醯亞胺的標準隨機半胱胺酸生物結合反應來產生，接著進行陰離子交換層析純化以分離隨後將轉化成成品DMPK-AOC之大量結合物。隨後使用用於蛋白質治療之標準方法正式釋放成品DMPK-AOC。在完成製造、測試及釋放後，抗體及DMPK siRNA中之各者一起進行生物結合以形成藥物物質。

實例2.抗體AV01mAb之製造

【0330】 細胞庫-穩定細胞株之穩定研究細胞庫(RCB)係藉由使用CHOK1SV宿主工作細胞來構築且經確認不受黴漿菌、細菌、黴菌及酵母

菌污染。使用一瓶研究細胞庫製備200瓶主細胞庫(MCB)。

[(0331)] 由主細胞庫產生抗體。將來自一安瓿主細胞庫之細胞接種至生產用生物反應器中之前，使用無蛋白質之培養基使其體積逐漸增加。下游加工在完成細胞培養之後，藉由過濾培養物移除細胞及細胞碎片。

實例3.抗人類運鐵蛋白受體抗體之結構特徵化

[(0332)] 結構(重鏈及輕鏈兩者之胺基酸序列已根據抗人類運鐵蛋白受體抗體之核苷酸序列之轉譯而確定。

[(0333)] 抗人類運鐵蛋白受體抗體之重鏈序列：SEQ ID NO: 48
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLJEWIGDNPINGRSNYAEKIQGRVITLTVDITSSSTAYMITLSRLRSDDTAVYYCARGTRAMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVIFPLAPSSKSTISGGTAAALGCI.VKIDYITPTPTVTVSWNSGALTSGVITITPAVLQSSGLYSISSVVTVPSSTLGTQITYICNVNIEKPSNTKVIDKRVIFPKSCDKTHTCPPCPAPFAAGGPSVITTPPKPKDITLMISRTPTVTCVVVDVSDIDPEVKINWYVDGVI.VIDNAKTKPRITQYNSTYRVVSVITVTHQDWINGKIEYKCKVSNKARPPADIKTISKAKGQPRITPQVYITPPSRITMINKQVSLTCLVKGLYPSDIAVFWISNGQPIENNYKITTTPPVLDSDGSITFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[(0334)] 抗人類運鐵蛋白受體抗體之輕鏈序列：SEQ ID NO: 63
 DIQMISQSPSSISASVGDRAVITICRISININNNLAWYQQKPKSTRTLTAAITNLADGVPSRTSGSGSGTDYTLTISSIQHTDFTYYCQHWGTPTITGGGDKMIKRTVAAPSVTIFPPSDIQLKSGTASVVCFLNNFYPRITAKVQWIKVDNALQSGNSQISVTHQDSKDSITYSLSSITMISKAADYKIKRVYACIAVTHQGLSSPVTKSTNRGLE

實例4：DMPK siRNA

[(0335)] DMPK siRNA為含有19聚體隨從股及互補21聚體引導股以及在引導股之3'端處之兩個核苷酸突出的合成性雙螺旋寡核苷酸。C6-SMCC連接子{4-(N-順丁烯二酰亞胺基甲基)環己烷-1-羧基醯胺}附接在隨從股之5'端處以實現與抗體中間物之結合。核苷酸序列及核苷酸間鍵聯展示於表11中。

表11

分子序列	有義：5' SMCC-AmC6-mC-(s)-mC-(s)-mC-mU-mA-mG-fA-fA-fC-mU-mG-mU-mC-mU-mU-mC-mG-(s)-mA-(s)-mA 3' 反義：5' mU-(s)-fU-(s)-mC-mG-mA-fA-mG-mA-mC-mA-mG-mU-mU-fC-mU-fA-mG-mG-mG-(s)-mU-(s)-mU 3' 其中SMCC=4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-醯胺化物 AmC6 = 6-胺基-1-己醇連接子 mX = 2'-O-甲基核苷 fX = 2'-氟核苷 -(s)- = 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯 -= 磷酸二酯核苷酸間鍵聯
主鍵	磷酸二酯(PO)及硫代磷酸酯(PS)之混合物

【0336】 RNA之單股(引導及隨從股)各自經由固相合成、使用充分建立之胺基磷酸酯固相合成方法來各別地產生。純化及凍乾之單股隨後以等莫耳比率雙螺旋化以產生雙股siRNA。使用標準N-羥基丁二醯亞胺化學物質將SMCC連接子結合至siRNA之有義股之5'端上的一級胺結合柄。使用UF/DF步驟移除過量未反應之SMCC連接子且釋放所得物SMCC-siRNA。

實例5：抗體選擇

【0337】 抗體選擇標準：藉由ELISA測試幾種抗人類運鐵蛋白受體1 (TfR1)抗體且發現以高親和力結合受體。亦測試此等抗體結合於食蟹獼猴TfR1以確保物種交叉反應性。藉由利用ELISA證實缺乏結合於緊密相關之運鐵蛋白受體2 (TfR2)來評估小鼠IgG2a單株抗體(mAb)結合人類及食蟹獼猴兩種TfR1之特異性(圖3)。在濃度至多10 μM下，可商購之抗TfR2抗體B-6藉由ELISA顯示明顯結合於TfR2，而小鼠抗人類TfR1 mAb並不結合TfR2。亦評估小鼠抗人類TfR1 mAb在存在TfR1-結合配位體運鐵蛋白(Tf)及恆穩鐵調節因子(HFE)之情況下的結合，其中TfR1 mAb甚至在存在TfR1配位體之情況下仍保持強結合於TfR1 (圖4)。如圖4中所示，抗體直接結合於TfR1或TfR1預結合於輔因子運鐵蛋白(Tf)或HFE。

AF2474為已知結合於作為運鐵蛋白或HFE之相同TfR1抗原決定基的可商購抗體。與輔因子複合體相比，小鼠抗人類TfR1 mAb顯示與TfR1直接相互作用之間的一些結合損失，但相比於AF2474，親和力變化極小。重要地，預測TfR1 mAb與天然配位體針對TfR1之競爭因可能阻斷鐵進入細胞而具有毒性；因此，經識別之TfR1 mAb需要結合於TfR1上之將使與天然配位體之競爭最小化的抗原決定基。鑒於其滿足所有此等選擇標準，使小鼠IgG2a抗人類TfR1 mAb進入人類化程序以產生適用於臨床開發之抗體。

實例6：活體內活性

【0338】 利用DMPK-AOC進行小鼠之活體內研究。AOC於小鼠中之活體內研究利用結合於作為前導人類抗體AV01Ab之小鼠TfR1但不與小鼠TfR1 (僅人類及猴)交叉反應之替代物抗TfR1抗體。小鼠交叉反應性siDMPK.36結合至抗小鼠TfR1 mAb且經由IV注射將結合物投與至野生型雌性CD-1小鼠中(n=4/組)，在給藥後7天採集組織並且評估DMPK mRNA減弱。AOC係以3、1、0.3及0.1 mg/kg (以siRNA之重量計)之劑量反應形式投與，得到在3 mg/kg劑量下骨骼肌中之DMPK表現減少80% (圖5)。DMPK-AOC顯示ED50 < 1 mg/kg且EC50為大致3 nM的穩固活性。陰性對照擾亂之序列siRNA顯示無DMPK mRNA減弱，從而證實DMPK-AOC活性之特異性。

【0339】 小鼠交叉反應性DMPK-AOC結合至抗小鼠TfR1 mAb且經由IV注射以3 mg/kg (以siRNA重量計)將結合物投與至野生型雌性CD-1小鼠中(n=4/組)。每週採集組織並且評估DMPK mRNA減弱直至給藥後5週 (圖6)。給藥後7-35天，骨骼肌中達到最大DMPK減弱(大致75%)。心臟中

達到略微較低的DMPK減弱(大致65%)，而在肝臟中未觀測到減弱，即使肝臟中存在DMPK siRNA亦如此。單次AOC劑量之後的較長活性持續時間應使得能夠向患者不頻繁的給藥。

【0340】 非人類靈長類之活體內藥理學資料：經由IV輸注將DMPK-AOC在30分鐘內投與至野生型雄性食蟹獼猴中(n=3/組)，接著進行組織收集持續給藥後12週之時間段。在用氯胺酮/甲苯噻吡進行麻醉下，以手術方式對骨骼肌進行活組織檢查。在給藥後12週進行最後的血液及肌肉活組織切片收集之後，藉由過量之安樂死溶液使服鎮靜劑之動物安樂死。隨後收集多個額外組織之末端組織穿孔活體組織切片。在2 mg/kg (以siRNA重量計)的單次IV劑量之AOC之後，DMPK表現減少75%係持久的且持續至給藥後12週(圖7)。

【0341】 雖然已在本文中展示並描述本發明之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以舉例方式提供。熟習此項技術者現將在不背離本揭示案之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文中所描述的本揭示案之實施例之各種替代例可在實踐本揭示案時使用。預期以下申請專利範圍界定本揭示案之範疇，且因此涵蓋在此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【序列表】

<110> 美商亞維代堤生物科學公司(AVIDITY BIOSCIENCES, INC.)

<120> 治療肌肉萎縮症之組合物及方法

<130> 45532-744.601(generic)

<140> TW 110110999

<141> 2021-03-26

<150> 63/001,211

<151> 2020-03-27

<160> 116

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1

cccuagaacu gucuucgaa 19

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2

uucgaagaca guucuaggu u 21

<210> 3

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)

<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 3

cccuagaacu gucuucgaa

19

<210> 4

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2’ -氟核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2' -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 4
uucgaagaca guucuagggg u

21

<210> 5
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base

<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base

<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 5
cccuagaacu gucuucgaa 19

<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<400> 6
uucgaagaca guucuagggg u 21

<210> 7
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -氟核苷

<220>

<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 7
cccuagaacu gucuucgaa 19

<210> 8
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)

<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(21)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<400> 8

uucgaagaca guucuaggg u

21

<210> 9

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2' -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<400> 9
cccuagaacu gucuucgaa

<210> 10

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base

<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base

<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 10
uucgaagaca guucuaggu u 21

<210> 11
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 11 cccuagaacu gucuucgaa	19
<210> 12 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸	
<220> <221> modified_base <222> (1)..(1) <223> 2' -O-甲基核糖核苷	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(2) <223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯	
<220> <221> modified_base <222> (2)..(2) <223> 2' -氟核苷	
<220> <221> misc_feature <222> (2)..(3) <223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯	
<220> <221> modified_base <222> (3)..(3) <223> 2' -O-甲基核糖核苷	
<220> <221> modified_base <222> (4)..(4) <223> 2' -O-甲基核糖核苷	
<220> <221> modified_base <222> (5)..(5) <223> 2' -O-甲基核糖核苷	
<220>	

<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2’ -氟核苷

<400> 12
uucgaagaca guucuaggg u 21

<210> 13
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<400> 13

cccuagaacu gucuucgaa

19

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 14
uucgaagaca guucuaggu u 21

<210> 15
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base

<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<400> 15
cccuagaacu gucuucgaa 19

<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2' -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2' -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2' -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2' -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2’ -氟核苷

<400> 16
uucgaagaca guucuagggg u 21

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17
Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18
Glu Ile Asn Pro Ile Asn Gly Arg Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19
Gly Thr Arg Ala Met His Tyr
1 5

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20
Glu Ile Asn Pro Ile Asn Gly Arg Ser Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 21
Glu Ile Asn Pro Ile Gln Gly Arg Ser Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 22
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 23
Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 24
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 25

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Glu
1 5

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 26
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 28
Ala Gly Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 29
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100105110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
151015

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
202530

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Glu Ile Asn Pro Ile Asn Gly Arg Ser Asn Tyr Gly Glu Arg Phe
505560

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100105110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 37
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 39

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39

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

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

Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35			40			45									
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Ile	Asn	Gly	Arg	Ser	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
50			55			60									
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65			70			75			80						
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85			90			95									
Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Met	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
100			105			110									
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
115			120			125									
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
130			135			140									
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145			150			155			160						
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
165			170			175									
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
180			185			190									
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
195			200			205									
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
210			215			220									
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225			230			235			240						

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 40

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 41
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Gly Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 42
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Arg Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 43
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 44
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

210					215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260					265					270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
	275						280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
290						295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340					345					350		
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
	355						360					365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
370						375					380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 45
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 46
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 47
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 48
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Arg Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 49
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49																	
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1			5					10					15				
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr		
		20					25						30				
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
		35					40					45					
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Ile	Asn	Gly	Arg	Ser	Asn	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe		
	50					55					60						
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
			85						90					95			
Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Met	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
		100						105					110				
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala		
		115					120					125					
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu		
	130					135					140						
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly		
145					150					155				160			
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
			165					170						175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
		180						185					190				

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 50
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
		115					120					125				
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
	130					135					140					
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
145					150					155					160	
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
				165					170					175		
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
		180						185					190			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
	195						200					205				
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
	210					215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230					235					240	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
				245					250					255		
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
			260					265					270			
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
	275						280					285				
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
	290					295					300					
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 51
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260					265					270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325						330				335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
		340						345					350		
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355						360				365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	370						375				380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390						395				400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420						425				430		

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 52
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 53
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Gly Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 54
<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Arg Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370					375					380					
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420					425					430		
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly			
		435					440					445			
<210> 55															
<211> 445															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列之描述：合成多肽															
<400> 55															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Ile	Gln	Gly	Arg	Ser	Asn	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe
		50					55					60			
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
					85				90					95	

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 56
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1				5						10					15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Ile	Gln	Gly	Arg	Ser	Asn	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe
		50				55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Met	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
		115					120					125			
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
	130					135				140					
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
		180						185					190		
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			

Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
210						215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260						265				270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340						345				350		
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355						360					365		
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	370						375					380			
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390						395				400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 57
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 58
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
245				250				255							
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
260				265				270							
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
275				280				285							
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
290				295				300							
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305				310				315				320			
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
325				330				335							
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
340				345				350							
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
355				360				365							
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
370				375				380							
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385				390				395				400			
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
405				410				415							
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
420				425				430							
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly			

435 440 445

<210> 59
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Gly Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 60
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Arg Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

- <210> 61
- <211> 445
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 62
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Arg Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100										105										110									
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala														
115					120					125																			
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu														
130					135					140																			
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly														
145					150					155					160														
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser														
165					170					175																			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu														
180					185					190																			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr														
195					200					205																			
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr														
210					215					220																			
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe														
225					230					235					240														
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro														
245					250					255																			
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val														
260					265					270																			
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr														
275					280					285																			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val														
290					295					300																			

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 63
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Asn	Asn	
			20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Ala	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		50				55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Thr	Pro	Leu	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	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> 64
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly 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> 65
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly 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> 66
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

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

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

Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro 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> 67

<211> 24

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述：INF7序列

<400> 67

Cys Gly Ile Phe Gly Glu Ile Glu Glu Leu Ile Glu Glu Gly Leu Glu
1 5 10 15

Asn Leu Ile Asp Trp Gly Asn Ala
20

<210> 68

<211> 24

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述：INF7序列

<400> 68

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Cys
20

<210> 69

<211> 27

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述：INF7序列

<400> 69

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Gly
20 25

<210> 70

<211> 23

<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：INF7序列

<400> 70
Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly
 20

<210> 71
<211> 27
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：INF7序列

<400> 71
Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Lys
 20 25

<210> 72
<211> 27
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：蜂毒肽(melittin)序列

<400> 72
Cys Leu Ile Gly Ala Ile Leu Lys Val Leu Ala Thr Gly Leu Pro Thr
1 5 10 15

Leu Ile Ser Trp Ile Lys Asn Lys Arg Lys Gln
 20 25

<210> 73

<211> 26
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：蜂毒肽(melittin)序列

<400> 73
Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
 20 25

<210> 74
<211> 13
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：蠍毒肽(meucin)序列

<400> 74
Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Leu Leu Lys Asn Ile Phe
1 5 10

<210> 75
<211> 18
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：蠍毒肽(meucin)序列

<400> 75
Phe Phe Gly His Leu Phe Lys Leu Ala Thr Lys Ile Ile Pro Ser Leu
1 5 10 15

Phe Gln

<210> 76
<211> 21
<212> PRT
<213> 猿猴病毒40

<400> 76
Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val
20

<210> 77
<211> 19
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：pVEC序列

<400> 77
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala
1 5 10 15

His Ser Lys

<210> 78
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 78
Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr
1 5 10 15

Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp
20 25

<210> 79
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 80
<211> 21
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：TP10序列

<400> 80
Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu
20

<210> 81
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15

Ala

<210> 82
<211> 20
<212> PRT
<213> 單純疱疹病毒

<400> 82
His Gly Leu Ala Ser Thr Leu Thr Arg Trp Ala His Tyr Asn Ala Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ala Phe
20

<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：CADY序列

<400> 83
Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu
1 5 10 15

Leu Trp Arg Ala
20

<210> 84
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His
1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
20 25 30

<210> 85
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85
Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Cys
20

<210> 86
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly
20

<210> 87
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 87
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met
20 25 30

Lys Trp Lys Lys
35

<210> 88
<211> 26

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Ser Ser Lys Lys Lys Lys
 20 25

<210> 89
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89
Gly Leu Phe Glu Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Gly Gly Tyr Cys
 20

<210> 90
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90
Gly Leu Phe His Ala Ile Ala His Phe Ile His Gly Gly Trp His Gly
1 5 10 15

Leu Ile His Gly Trp Tyr Gly
 20

<210> 91

<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
20 25 30

<210> 92
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92
Lys Trp Lys Leu Phe Lys Lys Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr
1 5 10 15

Thr Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20 25

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> 果蠅屬

<400> 93
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 94
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<400> 94
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 95
<211> 18
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 95
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
1 5 10 15

Ser Lys

<210> 96
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 96
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 97
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 97
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25

<210> 98
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 98
Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val
 20

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(12)
<223> 此序列可能包含6-12個殘基

<400> 99
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 100
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 100
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 101
Arg Arg Trp Trp Arg Arg Trp Arg Arg
1 5

<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 102
Cys Gly Tyr Gly Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly Gly
1 5 10

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 103
Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5

<210> 104
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 104
Met Val Arg Arg Phe Leu Val Thr Leu Arg Ile Arg Arg Ala Cys Gly
1 5 10 15

Pro Pro Arg Val Arg Val
20

<210> 105
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 105
Leu Ser Thr Ala Ala Asp Met Gln Gly Val Val Thr Asp Gly Met Ala
1 5 10 15

Ser Gly Leu Asp Lys Asp Tyr Leu Lys Pro Asp Asp
20 25

<210> 106
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 106
Gly Gly Phe Gly
1

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 107
Ala Leu Ala Leu

1

<210> 108
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 108
Gly Phe Leu Gly
1

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> N或Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Q或E

<400> 109
Glu Ile Asn Pro Ile Xaa Gly Arg Ser Asn Tyr Ala Xaa Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N或S

<400> 110

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Xaa Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> A或G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D或E

<400> 111

Ala Xaa Thr Asn Leu Ala Xaa
1 5

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> F或不存在

<400> 112
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr Xaa
1 5 10

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D或E

<400> 113
Ala Ala Thr Asn Leu Ala Xaa
1 5

<210> 114
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2’ -O- 甲基核糖核苷

<400> 114

cccuagaacu gucuucgaa

<210> 115
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)

<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2’ -氟核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2’ -O-甲基核糖核苷

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2’ -氟核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(21)

<223> 硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2’ -0-甲基核糖核苷

<400> 115

uucgaagaca guucuaggu u 21

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述：C105Y序列

<400> 116

Cys Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Tyr Leu
1 5 10 15

Ile

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種聚核酸分子結合物，其包含：

與聚核酸分子結合之抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段，該聚核酸分子與DMPK mRNA之目標序列雜交；

其中該聚核酸分子具有：具有與SEQ ID NO: 1至少80%一致之序列的有義股，及具有與SEQ ID NO: 2至少80%一致之序列的反義股；及

其中該聚核酸分子結合物介導針對DMPK之RNA干擾。

【請求項2】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含人類化抗體或其抗原結合片段、嵌合抗體或其抗原結合片段或多特異性抗體或其抗原結合片段。

【請求項3】

如請求項2之聚核酸分子結合物，其中該抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含IgG-scFv、奈米抗體、BiTE、雙功能抗體、DART、TandAb、sc雙功能抗體、sc雙功能抗體-CH3、三功能抗體、微型抗體(mini-antibody/minibody)、TriBi微型抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv-Fc KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂、F(ab')₂-scFv₂、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、sc雙功能抗體-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc或胞內抗體。

【請求項4】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段特異性結合於人類運鐵蛋白受體(TfR)。

【請求項5】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股及該反義股各自獨立地包含至少一個2'經修飾之核苷酸、至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯或至少一個反向無鹼基部分。

【請求項6】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股在5'端處包含至少一個2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項7】

如請求項6之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股包含至少兩個、三個、四個、五個或六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項8】

如請求項7之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股包含六個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項9】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股包含至少一個2'-F修飾之核苷酸。

【請求項10】

如請求項9之聚核酸分子結合物，其中該有義股包含至少兩個或至少三個2'-F修飾之核苷酸。

【請求項11】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股在3'端處包含至少一個2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項12】

如請求項11之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股在3'端處包含至少三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連續的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項13】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股及反義股包含至少兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

【請求項14】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該聚核酸分子結合物包含將該抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段連接至該聚核酸分子的連接子。

【請求項15】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股包含SEQ ID NO: 1之序列，且反義股包含SEQ ID NO: 2之序列。

【請求項16】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該有義股包含SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13或15之序列。

【請求項17】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該反義股包含SEQ ID NO: 4、6、8、10、12、14或16之序列。

【請求項18】

如請求項1之聚核酸分子結合物，其中該抗運鐵蛋白受體抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含：包含SEQ ID NO: 17之HCDR1序列；HCDR2序列EINPIX₁GRSNYAX₂KFQG，其中X₁係選自N或Q且X₂係選自Q或E；及包

含SEQ ID NO: 19之HCDR3序列。

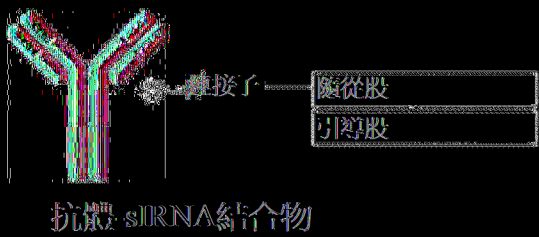
【請求項19】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之聚核酸分子結合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

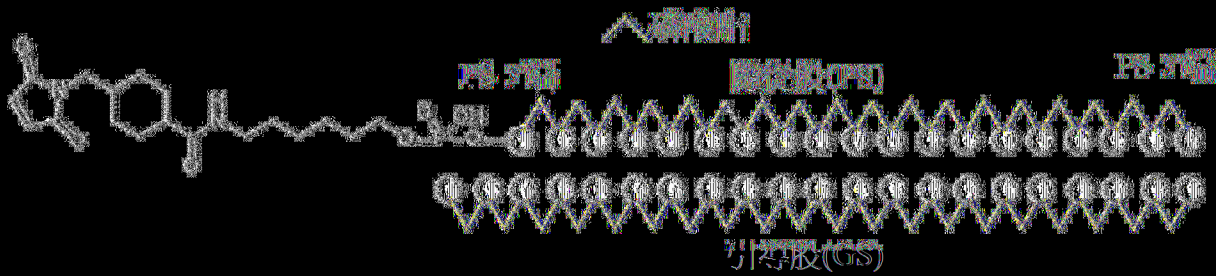
【請求項20】

一種如請求項1至18中任一項之聚核酸分子結合物之用途，其用於製備供治療有需要之個體之肌肉萎縮症用的藥劑。

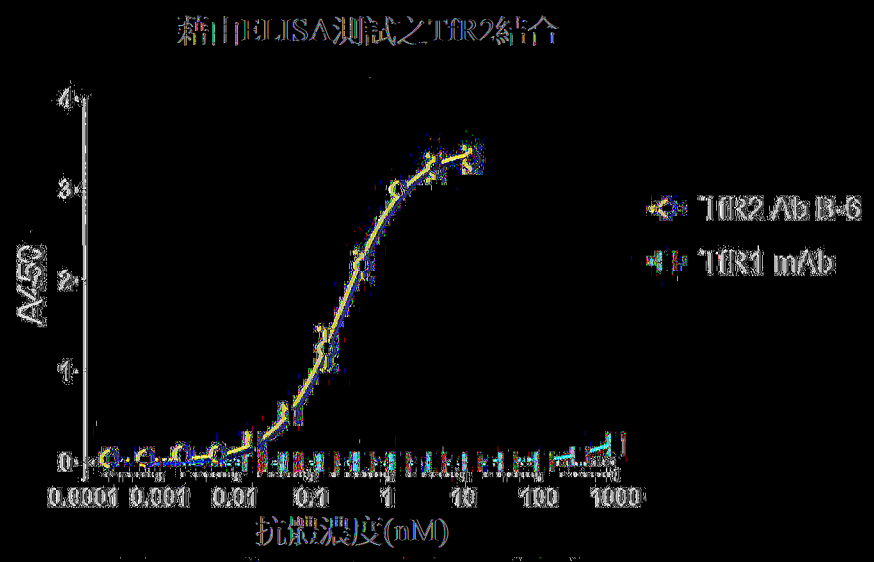
|(發明圖式)|



|(圖1)|



|(圖2)|



|(圖3)|

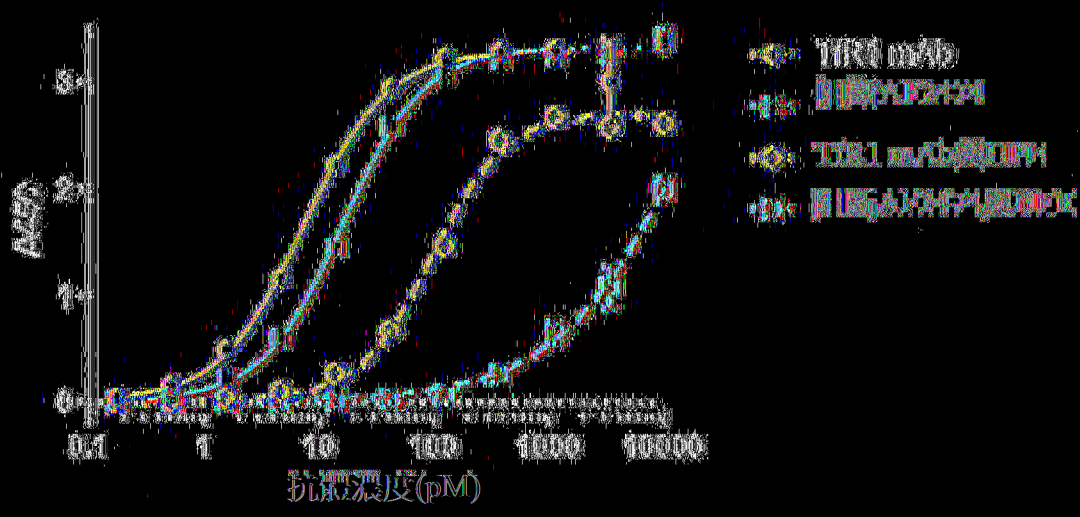
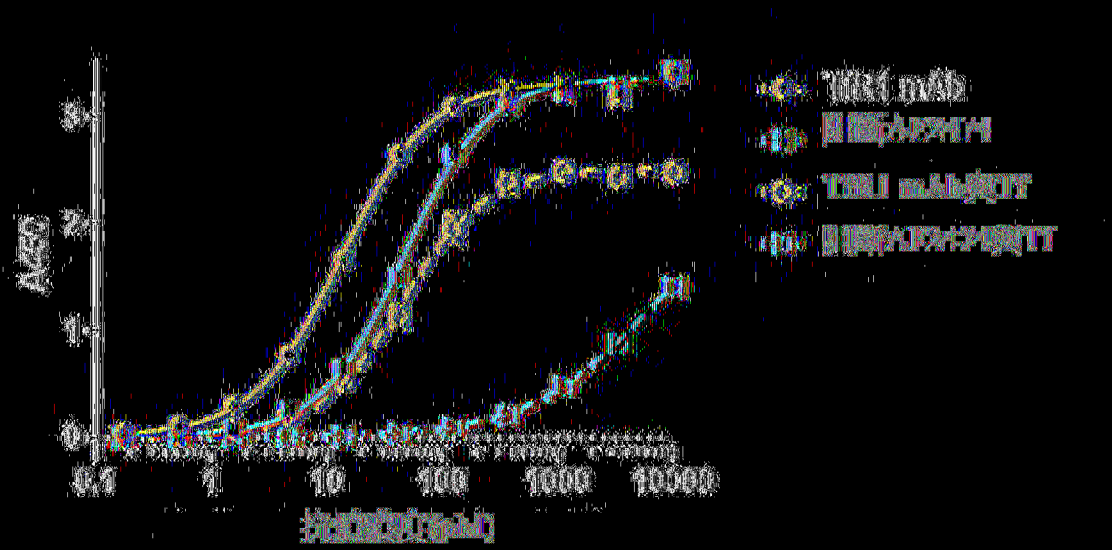
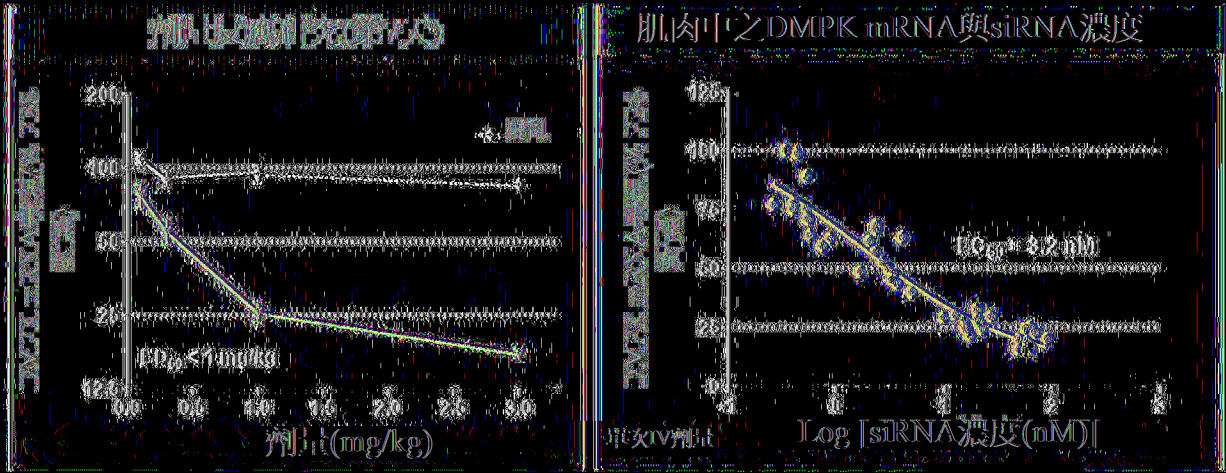


Figure 4



[(圖)5]



[(圖)6]

