I812918

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I812918 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：110104084 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 03 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/54 (2006.01)* *C07K14/55 (2006.01)*
C07K7/06 (2006.01) *C07K7/08 (2006.01)*
A61K38/00 (2006.01) *A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2020/02/03 美國 62/969,432
2020/06/19 美國 63/041,158

(71)申請人：美商麥地金公司 (美國) MEDIKINE, INC. (US)
美國

(72)發明人：道爾 威廉 J DOWER, WILLIAM J. (US)；尼德斯 邁克爾 C NEEDELS, MICHAEL C. (US)；巴雷特 羅納德 W BARRETT, RONALD W. (US)；巴克 艾麗絲 V BAKKER, ALICE V. (US)；科維拉 史蒂文 E CWIRLA, STEVEN E. (US)

(74)代理人：謝佩玲；王耀華

(56)參考文獻：

TW 201713699A TW 201833137A

US 2013/0330296A1

網路文獻 Carmen Burtea et al, "Screening for peptides targeted to IL-7Rα for molecular imaging of rheumatoid arthritis synovium", Arthritis Res Ther. 2016 Oct 12;18(1):230.

審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：22 共 1288 頁

(54)名稱

IL-7Rαγc 結合化合物

(57)摘要

本發明揭示 IL-7Rαγc 結合化合物及包含該 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物。IL-7Rαγc 結合化合物可充當 IL-7R 促效劑且適用於治療癌症、病毒性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病。

IL-7Rαγc binding compounds and pharmaceutical compositions comprising the IL-7Rαγc binding compounds are disclosed. IL-7Rαγc bonding compounds can act as IL-7R agonists and are useful in treating cancer, viral diseases, autoimmune diseases, and inflammatory diseases.

指定代表圖：

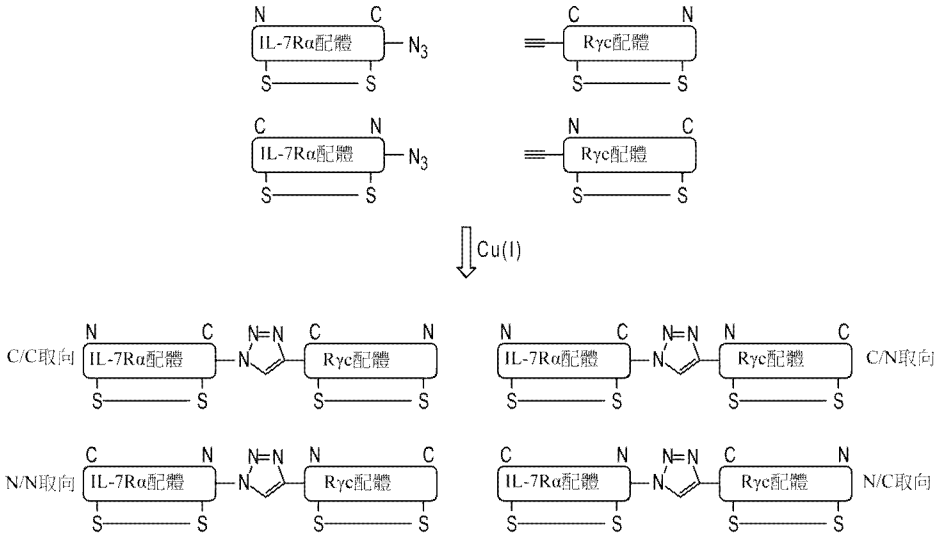


圖1

公告本

I812918

【發明摘要】

【中文發明名稱】IL-7Rαγc結合化合物

【英文發明名稱】IL-7Rαγc BINDING COMPOUNDS

【中文】

本發明揭示IL-7Rαγc結合化合物及包含該IL-7Rαγc結合化合物之醫藥組合物。IL-7Rαγc 結合化合物可充當 IL-7R 促效劑且適用於治療癌症、病毒性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病。

【英文】

IL-7Rαγc binding compounds and pharmaceutical compositions comprising the IL-7Rαγc binding compounds are disclosed. IL-7Rαγc bonding compounds can act as IL-7R agonists and are useful in treating cancer, viral diseases, autoimmune diseases, and inflammatory diseases.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】IL-7Rαγc結合化合物

【英文發明名稱】IL-7Rαγc BINDING COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於 IL-7Rαγc 結合化合物。IL-7Rαγc 結合化合物可充當 IL-7R 促效劑(agonists)或部分 IL-7R 促效劑或拮抗劑。

【先前技術】

【0002】 T 細胞發育及維持 T 細胞穩態需要介白素-7 (IL-7)；且其在建立 B 細胞庫(repertoire)方面發揮重要作用。不同於大部分介白素，IL-7 主要藉由非造血基質細胞(non-hematopoietic stromal cells)而不是由白血球產生。在正常條件下，游離 IL-7 含量有限，但在淋巴球減少期間累積，導致 T 細胞增殖增加及 T 細胞群體補充。在某些生理條件下，向人類、非人類靈長類動物及小鼠投與之重組人類 IL-7 產生廣泛的 T 細胞增殖、增加的 T 細胞數目、調節周邊 T 細胞次群及增加的 T 細胞受體庫多樣性。此等效果可在治療上適用於各種臨床情況。

【0003】 IL-7 為細胞介素之共同 γ 鏈(γc，CD132)家族之成員，該家族包括介白素-2 (IL-2)、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 及 IL-21。IL-7 經由與其獨特 α-受體 IL-7Rα (CD127)及共同 γc 受體(Rγc)形成之活性複合體傳訊。受體活化導致經由一系列路徑(包括 JAK-STAT、P13K-AKT 及 Src 激酶)傳訊。

【0004】 IL-7Rα 受體次單位以兩種狀態存在：全長膜結合的形式，其與 Rγc 介導 IL-7R 訊息傳遞；及細胞外域之可溶性(替代地，剪接、分泌性或脫落)形式，其可提供調節細胞外 IL-7 含量及調節 IL-7R 傳訊。

【0005】 IL-7Rα 之細胞表面傳訊勝任形式在大部分休眠 T 細胞上表現，且在 T 細胞活化後下調，同時原生記憶 T 細胞繼續表現 IL-；及調節細胞通常表現極低含量之 IL-7Rα。IL-7R 傳訊為長期維持 T 細胞群體所必需的，其部分地

係藉由調節細胞凋亡。CD4+及 CD8+記憶 T 細胞兩者之長期存活均依賴於 IL-7。

【0006】 新出現的證據表明，IL-7R 促效劑可適用於免疫腫瘤學療法。舉例而言，IL-7 有效地增加細胞毒性 CD8+ T 淋巴球(CD8+ T 細胞)；及藉由 IL-7 治療增強長期腫瘤抗原特異性 CD8+ T 細胞反應。

【0007】 IL-7 在腫瘤中呈現抑制效果，該等腫瘤諸如神經膠質瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病、前列腺癌及神經膠母細胞瘤；及在鼠類腫瘤模型中投與 IL-7 已顯示降低癌細胞生長。已顯示 IL-7 增強大鼠神經膠質瘤中干擾素-γ(IFNγ)之抗腫瘤效果，且可誘導單核球產生可抑制腫瘤生長之 IL-1α、IL-1β 及 TNF-α。

【0008】 已顯示 IL-7 在治療淋巴球減少症、敗血性休克及傳染性疾病以及衰老之免疫缺乏症(免疫衰老)及增強對於疫苗接種之反應方面具有潛能。IL-7 預防或逆轉 T 細胞耗竭且誘導轉移的 CAR-T 細胞恢復及增加其活性。目前正研究 IL-7 預防或逆轉與 COVID-19 相關之淋巴球減少。IL-7/IL-7R 傳訊亦涉及自體免疫、慢性發炎性疾病及癌症，且因此預期治療性靶向 IL-7/IL-7R 路徑將具有臨床效益。

【0009】 重要的是，在臨床試驗中已發現投與重組 IL-7 具有良好耐受性。

【發明內容】

【0010】 根據本發明，IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 構築體包含：

(a) IL-7Rα 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含式(1) (SEQ ID NO: 389)、式(1a) (SEQ ID NO: 390)、式(1b) (SEQ ID NO: 391)或式(1c) (SEQ ID NO: 392)之胺基酸序列；

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

其中，

X^{201}係選自 H、I、Q 及 V；

X^{202}係選自 C、P 及 R；

X^{203}係選自 I、K、L、S、V 及 W；

X^{204}係選自 C 及 H；

X^{205}係選自 A、I、L、M、T 及 W；

X^{206}係選自 D、L 及 W；

X^{207}係選自 D、I、L 及 Q；

X^{208}係選自 D、E 及 P；

X^{209}係選自 G、S 及 T；

X^{210}係選自 A、G、L 及 S；

X^{211}係選自 F、I、L 及 M；

X^{212}係選自 G、H、L、N、Q 及 S；

X^{213}為 C；

X^{214}係選自 A、E、I、L、S、T 及 V；

X^{215}係選自 F、R、W 及 Y；及

X^{216}係選自 E、L、Q 及 W；及

(b) Rγc 配體，其中該 Rγc 配體包含式(3) (SEQ ID NO: 944)、式(3a) (SEQ ID NO: 945)、式(3b) (SEQ ID NO: 946)、式(3c) (SEQ ID NO: 947)、式(3d) (SEQ ID NO: 948)或式(3e) (SEQ ID NO: 949)之胺基酸序列；

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}-$$

(3)

$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-$ (3a)

$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-$ (3b)

$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-$ (3c)

$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-$ (3d)

$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-$ (3e)

其中，

X^{171}係選自 H、K 及 R；

X^{172}係選自 S、T 及 Y；

X^{173}係選自 D、E、F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{174}係選自 F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{175}係選自 D、E、F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{176}係選自 D、E、H、N、Q、S、T 及 Y；

X^{177}係選自 D 及 E；

X^{178}係選自 F、H、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{179}係選自 D、E、H、N、Q、S、T 及 Y；

X^{180}為 G；

X^{181}為 V；

X^{182}為 E；

X^{183}為 L；

X^{184}係選自 W；

X^{185}係選自 F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S 及 T；

X^{186}為 E；

X^{187}係選自胺基酸；及

X^{188}係選自 D 及 E。

【0011】 根據本發明，串聯 IL-7Rαγc 配體包含兩個或更多個由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體。

【0012】 根據本發明，IL-7Rαγc 配體構築體包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體中之一或多者。

【0013】 根據本發明，治療患者之癌症、發炎性疾病及自體免疫疾病或免疫缺乏疾病之方法，包含向需要此類治療之患者投與治療有效量之由本發明提供的 IL-7Rαγc 結合化合物。

【0014】 根據本發明，擴增免疫細胞之方法包含離體或活體內使免疫細胞群體與有效量之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物接觸。

【0015】 根據本發明，增強疫苗之方法包含向患者投與疫苗及治療有效量之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物。

【0016】 根據本發明，調節免疫反應之方法包含向患者投與有效量之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物。

【0017】 根據本發明，醫藥組合物包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物。

【0018】 根據本發明，提供核酸，其編碼 IL-7Rαγc 結合化合物。

【圖式簡單說明】

【0019】 本文所描述之圖式僅出於說明的目的。圖式並不意欲限制本發明之範疇。

【0020】 圖 1 顯示 IL-7Rαγc 配體之實例，其中在四個可能取向上個別 IL-7Rα 及 Rγc 配體經由其各別 N 端及 C 端連接：C-至-N、C-至-C、N-至-C 或 N-至-N。

【0021】 圖 2 顯示暴露於 rhIL-7 或具有各別 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之各

種連接取向之 IL-7Rαγc 配體之 TF-1-7α 細胞中的 STAT5 磷酸化。

【0022】 圖 3 顯示暴露於 rhIL-7 及 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體之 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化。

【0023】 圖 4 顯示暴露於 rhIL-7、合成 IL-7Rαγc 配體或 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體之人類休眠 PBMC 細胞中之 STAT5 磷酸化。

【0024】 圖 5 顯示在暴露於 rhIL-7、合成 IL-7Rαγc 配體或 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體後，藉由 Ki-67 中值螢光強度量測之人類 CD-8+ T 細胞的增殖。

【0025】 圖 6 顯示在暴露於 rhIL-7、合成 IL-7Rαγc 配體或 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體後，藉由 Ki-67 中值螢光強度量測之人類 CD-4+ T 細胞的增殖。

【0026】 圖 7 顯示基於 SEQ ID NO: 407 之各種 C 端經截短及生物素化之 IL-7Rα 配體之 NA-HRP 複合體與 IL-7Rα 次單位之競爭性結合的經正規化的 ELISA 信號。

【0027】 圖 8 顯示基於 SEQ ID NO: 407 之各種 N 端經截短及生物素化之 IL-7Rα 配體之 NA-HRP 複合體與 IL-7Rα 次單位之競爭性結合的經正規化的 ELISA 信號。

【0028】 圖 9 顯示基於具有 SEQ ID NO: 402 或 SEQ ID NO. 407 之 IL-7Rα 之 Fc-IL-7Rα 配體融合構築體與對應經生物素化之/NA-HRP 複合體之競爭性結合的經正規化的 ELISA 信號。

【0029】 圖 10 顯示具有 SEQ ID NO: 402 或 SEQ ID NO. 454 之各種-IL-7Rα 配體與對應於 SEQ ID NO: 402 之 IL-7Rα 次單位之競爭性結合的經正規化的 ELISA 信號。

【0030】 圖 11 顯示在投與至小鼠後 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體(FP14，SEQ ID NO: 1225)之 PK 概況。

【0031】 圖 12 顯示暴露於 Fc-IL-7Rαγc 配體融合蛋白(圖 14B；SEQ ID

NO: 1225)或 IL-7Rαγc 配體-抗 PD-1 抗體融合物(圖 14B；SEQ ID NO: 1219)之 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化。

【0032】 圖 13A 至圖 13B 顯示由本發明提供之某些 IL-7Rαγc 配體之胺基酸序列及連接子結構。

【0033】 圖 14A 至圖 14D 顯示由本發明提供之某些蛋白質及 IL-7Rαγc 配體融合構築體之胺基酸序列。圖 14 亦揭示作為 SEQ ID NO: 9407 之「$(GS)_{10}$」、作為 SEQ ID NO: 9428 之「$(PA)_{10}$」、作為 SEQ ID NO: 9395 之「(GGGGS)」、作為 SEQ ID NO: 9397 之「$(GGGGS)_3$」、作為 SEQ ID NO: 9398 之「$(GGGGS)_4$」、作為 SEQ ID NO: 9406 之「$(G)_5$」、作為 SEQ ID NO: 9426 之「$(PA)_5$」及作為 SEQ ID NO: 9427 之「$(PA)_7$」。

【0034】 圖 15A 至圖 15F 顯示由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體 Fc 片段融合蛋白之各種構形之實例。

【0035】 圖 16A 至圖 16F 顯示由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體免疫球蛋白融合蛋白之各種構形之實例。

【0036】 圖 17A 至圖 17D 顯示由本發明提供之某些蛋白質及 IL-7Rαγc 配體融合構築體之胺基酸序列。

【0037】 圖 18 顯示針對 rhIL-7 及各種 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體而言，TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化。

【0038】 圖 19 顯示針對各種 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體而言，活化的食蟹獼猴 PBMC 中之 STAT5 磷酸化。

【0039】 圖 20 顯示基於具有 SEQ ID NO: 402 1271 之 IL-7Rα 之 Fc-hIL-7Rα 配體融合構築體與對應經生物素化之/NA-HRP 複合體之競爭性結合的經正規化的 ELISA 信號。

【0040】 圖 21 顯示基於具有 SEQ ID NO: 402 1099 之 Rγc 之 Fc-hIL-7Rα

配體融合構築體與對應經生物素化之/NA-HRP 複合體之競爭性結合的經正規化的 ELISA 信號。

【0041】 圖 22 顯示針對 rhIL-7、IL-7Rαγc 配體及各種 Fc-IL-7Rαγc 配體融合構築體而言，TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化。

【實施方式】

【0042】 本申請案根據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2020 年 6 月 19 日申請之美國臨時申請案第 63/041,158 號及 2020 年 2 月 3 日申請之美國臨時申請案第 62/969,432 號之權益，其中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

序列表

【0043】 本申請案含有與本申請案包括在一起之序列表，且序列表複本將以電子方式以 ASCII 格式提交且以全文引用的方式併入本文中。

【0044】 不介於兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示部分或取代基之連接點。舉例而言，$-CONH_2$ 經由碳原子與化合物連接，且$-X^1-X^2-$表示胺基酸 X^1 及 X^2 經由單鍵共價結合。

【0045】 「烷基」係指藉由自母體烷烴、烯烴或炔烴之單個碳原子移除一個氫原子所得之飽和的分支鏈或直鏈一價烴基。烷基為 C_{1-6} 烷基、C_{1-5} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 烷基，及在某些實施例中，乙基或甲基。

【0046】 「環烷基」係指飽和或部分不飽和的環狀烷基。環烷基可為例如 C_{3-6} 環烷基、C_{3-5} 環烷基、C_{5-6} 環烷基、環丙基、環戊基，及在某些實施例中，環己基。環烷基可選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0047】 「環化」係指其中肽或多肽分子之一個部分變成與肽或多肽分子之另一部分諸如藉由形成二硫橋鍵或其他類似鍵(諸如內醯胺鍵)而連接以形成閉合環的反應。肽單體化合物或肽二聚體化合物之單體次單位可經由存在於肽單體或單體次單位中之兩個胺基酸殘基之間的分子內鍵而環化。肽(諸如 IL-

7Rαγc 配體)可包括經由二硫鍵結合在一起且由此為環化 IL-7Rαγc 配體之半胱胺酸。

【0048】 單獨或作為另一取代基之一部分，「雜環烷基」係指其中一或多個碳原子(及某些相關氫原子)獨立地經相同或不同雜原子置換之飽和環狀烷基；或係指其中一或多個碳原子(及某些相關氫原子)獨立地經相同或不同雜原子置換使得環系統違反規則之母體芳環系統。置換碳原子之雜原子之實例包括 N、P、O、S 及 Si。雜環烷基之實例包括衍生於環氧化物、吖吮、硫雜環丙烷、咪唑烷、味啉、哌咿、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、哌啶及其類似者之基團。雜環烷基可為 C_5 雜環烷基且係選自吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、二氧雜環戊基及二硫喃基。雜環烷基可為 C_6 雜環烷基且係選自哌啶基、四氫哌喃基、哌咿基噁 咿基、二噻烷基及二噁烷基。雜環烷基可為 C_{3-6} 雜環烷基、C_{3-5} 雜環烷基、C_{5-6} 雜環烷基，及在某些實施例中，C_5 雜環烷基或 C_6 雜環烷基。雜原子基團可選自-O-、-S-、-NH-、-N(-CH_3)-、-SO-及-SO_2-，在某些實施例中，雜原子基團係選自-O-及-NH-，且在某些實施例中，雜原子基團為-O-或-NH-。

【0049】 「結合親和力」係指單個生物分子與其配體/結合搭配物之間的結合相互作用之強度。結合親和力表述為 IC_{50}。舉例而言，化合物(諸如 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體)之結合親和力係指如使用例如實例中所描述之方法所測定之 IC_{50}。

【0050】 「直接結合」係指單個生物分子與其結合搭配物之間的結合相互作用，諸如 IL-7Rα 配體與 hIL-7Rα 次單位的相互作用。直接結合可使用噬菌體 ELISA 分析測定。

【0051】 「促效劑」係指與其互補生物學活性受體或次單位結合且活化受體以引起由受體介導之生物反應或增強預先存在的由受體介導之生物活性的生

物活性配體。

【0052】「部分促效劑」係指提供例如小於75%最大活化、小於50%、小於25%、小於10%或小於1%最大活化之活化水準的化合物。部分IL-7R促效劑呈現之活化水準小於藉由IL-7提供之活化水準。

【0053】「拮抗劑」係指與其互補受體或次單位結合且阻斷或降低受體之生物反應之生物活性配體或化合物。IL-7R拮抗劑以小於100 μM之IC_{50}與IL-7R結合，且抑制IL-7之功能活性，例如使用實例中所揭示之任一種功能性分析所測定。

【0054】 如下縮寫胺基酸殘基：丙胺酸為Ala或A；精胺酸為Arg或R；天冬醯胺為Asn或N；天冬胺酸為Asp或D；半胱胺酸為Cys或C；麩胺酸為Glu或E；麩醯胺酸為Gln或Q；甘胺酸為Gly或G；組胺酸為His或H；異白胺酸為Ile或I；白胺酸為Leu或L；離胺酸為Lys或K；甲硫胺酸為Met或M；苯丙胺酸為Phe或F；脯胺酸為Pro或P；絲胺酸為Ser或S；蘇胺酸為Thr或T；色胺酸為Trp或W；酪胺酸為Tyr或Y；及纈胺酸為Val或V。

【0055】「非天然胺基酸」包括例如 β-胺基酸、高胺基酸(homo-amino acids)、脯胺酸及丙酮酸衍生物、烷基或雜原子部分與咪唑環連接之組胺酸衍生物、具有含吡啶側鏈之胺基酸、3-取代丙胺酸衍生物、甘胺酸衍生物、環經取代苯丙胺酸及酪胺酸衍生物，以及*N*-甲基胺基酸。

【0056】 具有大疏水性側鏈之胺基酸包括異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)及色胺酸(W)。

【0057】 具有小疏水性側鏈之胺基酸包括丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、脯胺酸(P)、絲胺酸(S)及蘇胺酸(T)。

【0058】 具有鹼性側鏈之胺基酸包括精胺酸(R)、離胺酸(K)及組胺酸(H)。

【0059】 具有酸性側鏈之胺基酸包括天冬胺酸(D)及麩胺酸(E)。

【0060】 具有極性/中性側鏈之胺基酸包括組胺酸(H)、天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及酪胺酸(Y)。

【0061】 具有芳族側鏈之胺基酸包括苯丙胺酸(F)、組胺酸(H)、色胺酸(W)及酪胺酸(Y)。

【0062】 具有羥基側鏈之胺基酸包括絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及酪胺酸(Y)。

【0063】「保守胺基酸取代(conservative amino acid substitution)」意謂，以下群組中之每一者中之胺基酸可經該群組中之另一胺基酸取代：具有小疏水性側鏈的胺基酸，其包含丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、脯胺酸(P)、絲胺酸(S)及蘇胺酸(T)；具有含羥基側鏈的胺基酸，其包含絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及酪胺酸(Y)；具有酸性側鏈的胺基酸，其包含天冬胺酸(D)及麩胺酸(E)；包含極性-中性側鏈的胺基酸，其包含組胺酸(H)、天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及酪胺酸(Y)；具有鹼性側鏈的胺基酸，其包含精胺酸(R)、離胺酸(K)及組胺酸(H)；具有大疏水性側鏈的胺基酸，其包含異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)及色胺酸(W)；及具有芳族側鏈的胺基酸，其包含苯丙胺酸(F)、組胺酸(H)、色胺酸(W)及酪胺酸(Y)。

【0064】「酶促可降解鍵聯」係指可由一或多種酶降解或裂解之化學鍵聯。

【0065】「水解穩定的」鍵聯或鍵係指在水中實質上穩定的使得化學鍵在生理條件下在延長時段內不進行水解至任何顯著程度的化學鍵，諸如共價鍵。水解穩定的鍵聯之實例包括(但不限於)以下：碳-碳鍵(例如脂族鏈中之碳-碳鍵)、醚、醯胺、胺基甲酸酯及其類似者。一般而言，水解穩定的鍵聯為在生理條件下呈現每天小於約 1%至 2%之水解速率的鍵聯。

【0066】「IL-7Rα配體」係指能夠以小於100 μM之IC_{50}與哺乳類動物IL-7受體(諸如人類IL-7受體)之IL-7Rα次單位結合的肽。

【0067】「Rγc配體」係指能夠以小於100 μM之IC_{50}與哺乳類動物IL-7受體(諸如人類IL-7受體)之Rγc次單位結合的肽。

【0068】「hIL-7Rα次單位」係指人類(智人)介白素-7受體次單位α前驅物NCBI參考序列NP_002176.2。

【0069】「Rγc 次單位」係指人類(智人)介白素-7 受體次單位 γc 前驅物NCBI參考序列NP_000197.1。

【0070】「IL-7R配體融合蛋白」係指藉由重組DNA技術製成之蛋白質，其中將哺乳類動物IL-7受體之配體之轉譯讀框與另一蛋白質(亦即IL-7R配體融合搭配物)之轉譯讀框進行框架內融合，產生單一重組多肽。IL-7R 配體融合蛋白可包含IL-7Rα配體及Rγc配體、IL-7Rαγc配體及/或串聯IL-7Rαγc配體。IL-7R融合搭配物可為IgG分子之Fc域，其中IL-7Rαγc配體鍵合至Fc結構之兩個C端。IL-7R配體融合蛋白可包括肽基連接子，諸如位於IL-7R配體與融合蛋白搭配物(包含融合蛋白)之間的胺基酸序列，使得肽基連接子胺基酸序列不衍生於 IL-7R 配體或融合蛋白搭配物。肽基連接子可作為間隔子併入融合蛋白中，以促進適當蛋白質摺疊及組分蛋白質部分之穩定性，以改良蛋白質表現及/或使得兩種融合搭配物能夠具有更好的生物活性。肽基連接子可包括例如可撓性肽或剛性肽。

【0071】「IL-7Rαγc配體」係指由以下組成或包含以下之化合物：一或多個IL-7Rα配體及一或多個Rγc配體。一或多個IL-7Rα配體及一或多個Rγc配體可與 IL-7Rαγc 配體連接子結合。IL-7Rαγc 配體可包含含有兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體之串聯 IL-7Rαγc 配體，或 IL-7Rαγc 配體可包含同時與 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位結合之單一配體。IL-7Rαγc 配體能夠以小於 100 μM 之 IC_{50} 與

IL-7Rα 次單位及 IL-7R 之 Rγc 次單位結合。

【0072】「IL-7Rαγc 配體構築體」係指包含一或多個與構築體搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體之化合物。IL-7Rαγc 配體構築體亦包括其中一或多個 IL-7Rα 配體及一或多個 Rγc 配體與構築體搭配物結合之化合物。

【0073】「IL-7Rαγc 結合化合物」係指 IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體、IL-7Rαγc 配體構築體，及包含至少一個 IL-7Rα 配體及至少一個 Rγc 配體之構築體。

【0074】 生物電子等排體為適於電子等排體之最廣泛定義的原子或分子。生物電子等排(bioisosterism)的概念係基於具有化學及物理相似性之單一原子、基團、部分或整個分子產生類似生物作用之概念。母體化合物之生物電子等排體仍可被其適當目標識別且接受，但其功能與母體分子相比將改變。被生物電子等排置換影響之參數包括例如大小、構形、誘導及共振效應、極化性、靜電相互作用之能力、電荷分佈、H 鍵形成能力、pKa (酸性)、溶解性、疏水性、親脂性、親水性、極性、效能、選擇性、反應性或化學及代謝穩定性、ADME (吸收、分佈、代謝及排出)。儘管常見於藥品中，但母體分子中之羧基或羧酸官能基(−CO_2H)可經適合的替代物或(生物)電子等排體置換，以克服化學或生物學缺點同時保留攜帶一或多個羧基或羧酸官能基(−CO_2H)之母體分子的所需屬性。IL-7Rαγc 配體包括由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體之生物電子等排體。

【0075】「電子等排體」或「電子等排體置換」係指具有類似於指定胺基酸之生理化學及/或結構特性之任何胺基酸或其他類似物部分。胺基酸之「電子等排體」或「適合的電子等排體」為相同類別之另一胺基酸，其中基於與極性溶劑(如水)接觸之側鏈之傾向，胺基酸屬於以下類別：疏水性(與水接觸之傾向低)、極性或帶電(能量上有利於與水接觸)。帶電胺基酸殘基之實例包括離胺酸

(+)、精胺酸(+)、天冬胺酸(−)及麩胺酸(−)。極性胺基酸之實例包括絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、組胺酸及酪胺酸。說明性疏水性胺基酸包括丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、半胱胺酸及甲硫胺酸。胺基酸甘胺酸不具有側鏈且難以指派至以上類別中之一者。然而，甘胺酸通常發現在蛋白質之表面、通常在環內，從而為此等區提供高可撓性，且電子等排體可具有類似特徵。脯胺酸具有相反的效果，從而藉由對於多肽鏈之區段施加某些扭轉角而為蛋白質結構提供剛性。電子等排體可為胺基酸之衍生物，例如與參考胺基酸相比具有一或多個經修飾側鏈之衍生物。IL-7Rαγc 配體包括由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體之電子等排體。

【0076】 「患者」係指哺乳類動物，例如人類。

【0077】 「PEG」、「聚乙二醇」及「聚(乙二醇)」係指任何適合的非肽水溶性聚(環氧乙烷)。PEG 可包含結構-$(OCH_2CH_2)_n$-，其中 n 為例如 1 至 4,000 之整數。視例如在合成轉化期間末端氧是否已經置換而定，PEG 亦可包括諸如 H_2CH_2-$O(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2-及/或-$(OCH_2CH_2)_n$O-之部分。PEG 可以適合的端基封端。至少 50%之 PEG 之重複性次單位可具有結構-CH_2CH_2-。PEG 可具有任何適合的分子量、結構及/或幾何構型，諸如分支鏈、直鏈、分叉或多官能的。

【0078】 「肽」係指其中單體包括經由醯胺鍵接合在一起之胺基酸之聚合物。肽可包含例如小於 200 個胺基酸、小於 100 個胺基酸、小於 50 個胺基酸、小於 40 個胺基酸、小於 30 個胺基酸或小於 20 個胺基酸。肽可包含天然存在之胺基酸、非天然存在之胺基酸或其組合。

【0079】 除僅由天然存在之胺基酸組成之肽以外，亦提供肽模擬物或肽類似物。肽模擬物在功能上及/或結構上可類似於另一肽。功能上及/或結構上類似於治療適用之肽之肽模擬物可用於產生等效或增強的治療或預防效果。一般而言，肽模擬物結構上可類似於範例肽，例如具有生物學或藥理學活性之

肽，諸如天然存在之受體結合肽，但具有一或多個視情況藉由此項技術中已知之方法經諸如以下之鍵聯置換的肽鍵：$-CH_2-NH-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-$ (順式及反式)、$-COCH_2-$、$-CH(OH)CH_2-$及$-CH_2SO-$。

【0080】 共有序列之一或多個胺基酸經相同類型之 D-胺基酸取代，諸如 D-離胺酸替代 L-離胺酸，可用於產生更穩定的肽。另外，包含共有序列或實質上相同共有序列變體之受限制肽可藉由此項技術中已知之方法產生；例如藉由添加能夠形成使肽環化之分子內二硫橋鍵的內部半胱胺酸殘基。

【0081】 合成胺基酸或非天然存在之胺基酸係指活體內不天然地出現但仍可併入由本發明提供之肽配體中的胺基酸。合成胺基酸之適合實例包括天然存在之 L-α-胺基酸之 D-α-胺基酸以及由式 H_2NCHR^5COOH 表示之非天然存在之 D-及 L-α-胺基酸，其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 雜環烷基；6 至 10 個碳原子之視情況在芳族核上具有 1 至 3 個選自羥基、低碳數烷氧基、胺基及羧基之取代基的芳族殘基；-伸烷基-Y，其中伸烷基為 1 至 7 個碳原子之伸烷基，且 Y 係選自羥基、胺基、環烷基及具有 3 至 7 個碳原子之環烯基；6 至 10 個碳原子的芳基，諸如在芳族核上具有 1 至 3 個選自羥基、低碳數烷氧基、胺基及羧基的取代基；3 至 7 個碳原子及 1 至 2 個選自氧、硫及氮之雜原子的雜環；$-C(O)R^2$，其中 R^2 係選自氫、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基及$-NR^3R^4$，其中 R^3 及 R^4 中之每一者獨立地選自氫及低碳數烷基；$-S(O)_nR^6$，其中 n 為 1 或 2 且 R^6 為 C_{1-6} 烷基，且限制條件為 R^6 不限定天然存在之胺基酸的側鏈。

【0082】 其他合成胺基酸之實例包括其中胺基與羧基被大於一個碳原子隔開之胺基酸，諸如 β-丙胺酸及 γ-胺基丁酸。

【0083】 適合的合成胺基酸之實例包括天然存在之 L-胺基酸、L-1-萘基-丙胺酸、L-2-萘基丙胺酸、L-環己基丙胺酸、L-2-胺基異丁酸之 D-胺基酸；甲硫胺酸之亞碸及碸衍生物，諸如 $HOOC-(H_2NCH)CH_2CH_2-S(O)_nR^6$，其中 n 及 R^6

如上文所定義；以及甲硫胺酸之低碳數烷氧基衍生物，諸如 HOOC-$(H_2NCH)CH_2CH_2OR^6$，其中 R^6 如上文所定義。

【0084】「N 端」係指肽或多肽之與攜帶羧酸基之羧基端相反之攜帶胺基的末端，諸如 IL-7Rαγc 配體、IL-7Rαγc 配體構築體、IL-7Rα 配體或 Rγc 配體的 N 端。

【0085】「C 端」係指肽或多肽之與攜帶胺基之胺基端相反之攜帶羧酸基的末端，諸如 IL-7Rαγc 配體、IL-7Rαγc 配體構築體、IL-7Rα 配體或 Rγc 配體的 C 端。在某些合成肽中，N 端不攜帶胺基及/或 C 端不攜帶羧基。在此類情況下，該術語係指肽主鏈之方向。

【0086】「醫藥學上可接受」係指經聯邦管制機構或州政府批准或可批准，或在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他一般公認之藥典中列出以用於動物且更特定言之用於人類。

【0087】「醫藥學上可接受之鹽」係指具有母體化合物之所需藥理學活性之化合物之鹽。此類鹽包括酸加成鹽，其由無機酸與一或多種有質子化能力的官能基形成，該等官能基諸如母體化合物內之一級、二級或三級胺。無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸。鹽可由諸如以下之有機酸形成：乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸或黏康酸。鹽可在母體化合物中存在之一或多個酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子或其組合)置換或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇

胺或 *N*-甲基葡糖胺)配位時形成。醫藥學上可接受之鹽可為鹽酸鹽。醫藥學上可接受之鹽可為鈉鹽。化合物可具有兩個或更多個可電離基團，且醫藥學上可接受之鹽可包含一或多個相對離子，諸如二鹽，例如二氫氯酸鹽。

【0088】「醫藥學上可接受之鹽」係指水合物及其他溶劑合物以及呈結晶或非結晶形式之鹽。當揭示一種特定的醫藥學上可接受之鹽時，應理解，特定鹽(例如鹽酸鹽)為鹽之實例，且其他鹽可使用熟習此項技術者已知之技術形成。另外，醫藥學上可接受之鹽，對應化合物、游離鹼及/或游離酸，使用此項技術中一般已知之技術。亦參見：Stahl 及 Wermuth, C.G. (編者), Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008。

【0089】「醫藥學上可接受之媒劑」係指醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥學上可接受之佐劑、醫藥學上可接受之賦形劑、醫藥學上可接受之載劑或前述中之任一者之組合，藉以可向患者投與由本發明提供之化合物，且其不破壞該化合物之藥理學活性且當以足夠提供治療有效量之化合物的劑量投與時為無毒的。

【0090】「醫藥組合物」係指包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物(諸如 IL-7Rαγc 配體或其醫藥學上可接受之鹽及 IL-7Rαγc 配體構築體或其醫藥學上可接受之鹽)及至少一種醫藥學上可接受之媒劑(藉以向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的組合物。

【0091】「生理學上可裂解」或「可水解」或「可降解」的鍵為在生理條件下與水反應(亦即，水解)的鍵。鍵在水中水解之趨勢將不僅取決於連接兩個中心原子之鍵聯的一般類型且亦取決於與此等中心原子連接的取代基。適合的水解不穩定的或弱的鍵聯包括例如甲酸酯、磷酸酯、酸酐、縮醛、縮酮、醯氧基烷基醚、亞胺、原酸酯、肽及寡核苷酸。

【0092】「預防(Preventing/prevention)」係指降低罹患疾病或病症之風險

(亦即，引起疾病之至少一種臨床症狀不在可能暴露於或易患疾病，但尚未經歷或顯示疾病之症狀之患者中發展)。在一些實施例中，「預防」係指藉由以預防性方式服用化合物減少疾病之症狀。

【0093】「溶劑合物」係指化合物與呈化學計量或非化學計量量之一或多個溶劑分子之分子錯合物。此類溶劑分子為通常用於醫藥技術之已知對患者無害的彼等溶劑分子，例如水、乙醇及其類似物。化合物或化合物之部分與溶劑之分子錯合物可藉由非共價的內部分子力而穩定化，該非共價的內部分子力諸如靜電力、凡得瓦爾力(van der Waals force)或氫鍵。術語「水合物」係指其中一或多個溶劑分子為水之溶劑合物。

【0094】「治療有效量」係指當向患者投與以治療疾病或疾病之至少一個臨床症狀時足夠治療疾病或其症狀之化合物的量。「治療有效量」可例如視疾病及/或疾病之症狀、疾病及/或疾病或病症之症狀之嚴重程度、所治療之患者之年齡、體重及/或健康狀況及開處方醫師之判斷而變化。任何既定情況下之適當量對於熟習此項技術者而言可為確定的或能夠藉由常規實驗判定。

【0095】「治療有效劑量」係指在患者中提供有效治療疾病或病症之劑量。治療有效劑量可隨著不同化合物及不同患者而變化，且可視諸如患者之健康狀況及遞送途徑之因素而定。治療有效劑量可根據熟習此項技術者已知之常規藥理學程序測定。

【0096】「治療(Treating/treatment)」疾病係指遏制或緩解疾病或疾病或病症之至少一個臨床症狀、降低罹患疾病或疾病之至少一個臨床症狀的風險、降低疾病或疾病之至少一個臨床症狀的發展或降低發展疾病或疾病之至少一個臨床症狀的風險。「治療」亦指在身體上(例如使可辨別之症狀穩定)、生理學上(例如使生理參數穩定)或以兩種方式抑制疾病，或抑制至少一個對患者而言可能可辨別或可能不可辨別之身體參數或表現。在某些實施例中，「治療」係指

延遲可能暴露於或易患疾病或病症之患者之疾病或其至少一或多個症狀之發作，即使該患者未經歷或顯現疾病之症狀。

【0097】 「Treg」或「Treg細胞」係指調節性T細胞。調節性T細胞為一類抑制其他免疫細胞之活性之 T 細胞，且使用流式細胞測量術藉由細胞標記表型CD4+/CD25+/FOXP3+、CD4+CD25+CD127lo或CD4+/CD25+/FOXP3+/CD127lo限定。因為FOXP3為細胞內蛋白質且需要細胞固定及透化以進行染色，細胞表面表型 CD4+CD25+CD127lo-可用於限定活 Treg。Treg亦包括多種 Treg 子類，諸如 tTreg (胸腺源性)及 pTreg(周邊源性的，自周邊中之原生 T 細胞分化的)。Treg 在誘導及維持對於抗原(包括由腫瘤表現之抗原)之周邊自身耐受性方面起關鍵作用。

【0098】 「CD4+T 細胞」為一種類型之淋巴球，其藉由刺激其他免疫細胞用於協調免疫反應以對抗感染，該等其他免疫細胞諸如巨噬細胞、B 淋巴球(B 細胞)、CD8 淋巴球(CD8 細胞)。CD4+T 細胞識別發現於抗原呈遞細胞上之MHC II類分子上存在的肽。

【0099】 與CD4+ T細胞一樣，「CD8+ (細胞毒性)T細胞」在胸腺中產生且表現 T 細胞受體。細胞毒性 T 細胞表現二聚輔受體 CD8，其通常包含一條CD8α及一條CD8β鏈。CD8+T細胞識別藉由發現於大多數有核細胞上之MHC 1類分子呈遞的肽。CD8雜二聚體在T細胞/抗原呈遞細胞相互作用期間與MHC 1 類之保守部分結合。CD8+T 細胞(細胞毒性 T 淋巴球或 CTL)對於針對細胞內病原體(包括病毒及細菌)之免疫防禦及腫瘤監測而言為重要的。

【0100】 「NK (自然殺手)細胞」為先天性免疫系統之淋巴球，且分類為I類先天性淋巴球(ILC)。包括藉由殺死病毒感染細胞及偵測且控制癌症之早期徵象，NK細胞對廣泛多種病理性攻擊起反應。

【0101】 IL-7 在淋巴球及其他免疫細胞類型中介導多種反應。針對此類

反應之分析包括 pSTAT5 刺激、細胞增殖或增殖標記(諸如 Ki67)、免疫細胞類型比率之變化及刺激效應蛋白含量。

【0102】「效應細胞」係指介導輔助(CD4+細胞)及細胞毒性(CD8+及 NK 細胞)效果之淋巴球群體。效應細胞包括效應 T 細胞，諸如 CD4+輔助 T 細胞、CD8+細胞毒性 T 細胞、NK 細胞、淋巴激素活化殺手(LAK)細胞及巨噬細胞/單核球。

【0103】「原生 T 細胞」係指在骨髓中已分化且在胸腺中經歷陽性及陰性中心選擇過程的 T 細胞。原生 T 細胞包括輔助 T 細胞(CD4+ T 細胞)之原生形式及原生細胞毒性 T 細胞(CD8+ T 細胞)。原生 T 細胞之特徵通常在於：表面表現 L-選擇蛋白(CD62L)及 7 型 C-C 趨化因子受體(CCR7)；及表現 IL-7R (CD127)；以及不存在活化標記 CD25、CD44 及 CD69。

【0104】「記憶 T 細胞」為 T 淋巴球之子集，包括 CD4+及 CD8+。記憶細胞之主要功能為在藉由將相關抗原或病原體再引入至身體中彼等細胞再活化之後快速增強的免疫反應。

【0105】「抗原結合部分」係指多肽或多肽中與抗原決定子特異性結合之部分。抗原結合部分可將例如其連接之實體(諸如細胞介素或第二抗原結合部分)引導至目標位點，例如引導至攜帶抗原決定子之特定類型的腫瘤細胞或腫瘤基質。抗原結合部分包括抗體及其片段。抗原結合部分之實例包括包含抗體重鏈可變區及抗體輕鏈可變區之抗體的抗原結合域。抗原結合部分可包括抗體恆定區。適用的重鏈恆定區可包括五種同型中之任一者：α、δ、ε、γ 或 μ。適用的輕鏈恆定區可包括兩種同型 K 及 A 中之任一者。

【0106】「多肽」係指由單體(胺基酸)經醯胺鍵(亦稱為肽鍵)線性連接而構成之分子。術語「多肽」係指兩個或更多個胺基酸之任何鏈，且並非指產物之特定長度。因此，「多肽」之定義內包括肽、二肽、三肽、寡肽、「蛋白

質」、「胺基酸鏈」或用於指兩個或更多個胺基酸之鏈的任何其他術語且可使用術語「多肽」替代此等術語中之任一者，或可與此等術語中之任一者互換使用。術語「多肽」亦意欲指多肽之表現後修飾之產物，該等表現後修飾包括例如糖基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/封端基團衍生化、蛋白質裂解及/或藉由非天然存在之胺基酸修飾。多肽可衍生自天然生物學來源或藉由重組技術製得，但不一定自指定的核酸序列轉譯而成。多肽可以任何方式，包括藉由重組方法或藉由化學合成產生。多肽可具有例如大於 100 個胺基酸、大於 200 個胺基酸、大於 500 個胺基酸、大於 1,000 個胺基酸或大於 2,000 個胺基酸。多肽可具有限定的三維結構，但其未必具有此類結構。具有限定之三維結構的多肽稱為摺疊的，且不具有限定之三維結構、而是可採用許多不同構形的多肽稱為未摺疊的。

【0107】「多核苷酸」係指經分離核酸分子或構築體，諸如信使 RNA (mRNA)、病毒源性 RNA 或質體 DNA (pDNA)。多核苷酸可包含習知磷酸二酯鍵或非習知鍵(例如醯胺鍵，諸如肽核酸(PNA)中所發現)。

【0108】「核酸分子」係指多核苷酸中存在之任何一或多個核酸區段，諸如 DNA 或 RNA 片段。

【0109】「載體」或「表現載體」與「表現構築體」同義，且係指用於引入特定基因且引導該基因表現的 DNA 分子，該 DNA 分子與該基因在目標細胞中可操作地連接。載體可為自複製核酸結構以及併入已引入其中之宿主細胞之基因體中的載體。表現載體可包含表現卡匣。表現載體允許轉錄出大量穩定的 mRNA。一旦表現載體進入目標細胞內，則藉由細胞轉錄及/或轉譯機制產生由該基因編碼的核糖核酸分子或蛋白質。表現載體可包含表現卡匣，該表現卡匣包含編碼由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體之多核苷酸序列。

【0110】「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」係指已向其中引入外源核酸之細胞，包括此類細胞之後代。宿主細胞包括例如「轉化體」及「轉化細胞」，其包括初始轉化細胞及源於初始轉化細胞之後代，不管傳代次數如何。

【0111】「抗體」最廣義而言涵蓋各種抗體結構，包括例如單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(諸如雙特異性抗體)及呈現所需抗原結合活性之抗體片段。術語「抗體」可縮寫為「ab」，諸如在表述 Fab 或抗噬菌體 Ab 中。

【0112】「全長抗體」、「完整抗體」及「完全抗體」係指具有與原生抗體結構實質上類似之結構或具有含有 Fab 及 Fe 區兩者之重鏈的抗體。

【0113】「抗體片段」係指不同於完整抗體，包含完整抗體之結合完整抗體所結合之抗原之部分的分子。抗體片段之實例包括 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(諸如 scFv)及由抗體片段形成之多特異性抗體。雙功能抗體為可為二價或雙特異性之具有兩個抗原結合位點之抗體片段。抗體片段可藉由多種技術製得，該等技術包括(但不限於)蛋白質水解消化完整抗體以及由重組宿主細胞(諸如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)產生。

【0114】「Fab」或「Fab 區」係指一般在二條不同多肽鏈上包含 VH、CHI、VL 及 CL 免疫球蛋白域之多肽，諸如 VH-CHl 在一條鏈上且 VL-CL 在另一條鏈上。Fab 可指此隔開區域或(在雙特異性抗體之情形下)此區域。在 Fab 之情形下，Fab 包含除 CHI 及 CL 域以外之 Fv 區。

【0115】「Fv」或「Fv 片段」或「Fv 區」係指包含抗體或「Fab」之 VL 及 VH 域之多肽。Fv 區可格式化為兩個 Fab (一般亦包括恆定區之二條不同多肽)及 scFv，其中 vi 及 vh 域組合(一般用如所論述之連接子)以形成 scFv。

【0116】「單鏈 Fv」或「scFv」係指一般使用如本文所論述之 scFv 連接

子與可變輕鏈域共價連接以形成 scFv 或 scFv 域的可變重鏈域。scFv 域可與 VL 域在任一取向上在多肽之 N 端或 C 端，及針對 VH 域，與之相反。

【0117】「效應功能」係指由抗體 Fc 區與 Fc 受體或配體之相互作用引起之生物化學事件。效應功能包括例如抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0118】「Fc」或「Fc 區」或「Fc 鏈」係指包含抗體之恆定區之多肽，在一些情況下，排除第一恆定區免疫球蛋白域(例如 CHI)或其一部分之全部或一部分，且在一些情況下，進一步排除鉸鏈之全部或一部分。因此，Fc 可指 IgA、IgD 及 IgG 之最後兩個恆定區免疫球蛋白域(例如 CH2 及 CH3)；IgE 及 IgM 之最後三個恆定區免疫球蛋白域；及視情況在相對於此等域 N 端之可撓性鉸鏈的全部或一部分。對於 IgA 及 IgM，Fc 可包括 J 鏈。對於 IgG，Fc 鏈包含免疫球蛋白域 CH2 及 CH3 (Cy2 及 Cy3)以及視情況在 CHI (Cyl)與 CH2 (Cy2)之間的鉸鏈區之全部或一部分。雖然 Fc 區之邊界可改變，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常界定為包括相對於其羧基端之殘基 E216、C226 或 A231，其中編號係根據如 Kabat 中之 EU 指數。可對 Fc 區進行胺基酸修飾例如以改變與一或多個 FcyR 或與 FcRn 之結合。在人類 IgG1 之 EU 編號中，CH2-CH3 域包含胺基酸 231 至 447，且鉸鏈為 216 至 230。因此，Fc 鏈之定義包括胺基酸 231-447 (CH2-CH3)或 216-447 (鉸鏈-CH2-CH3)或其片段。自 N 末端及 C 端中之任一者或兩者，Fc 片段可含有較少胺基酸，其保留與另一 Fc 鏈或 Fc 片段形成二聚體之能力，如可使用標準方法，一般基於大小(例如非變性層析、尺寸排阻層析等)偵測。人類 IgG Fc 鏈具有特定用途，且可為來自人類 IgG1、IgG2 或 IgG4 之 Fc 鏈。

【0119】「重鏈恆定區」係指抗體或其片段之 CH1-鉸鏈-CH2-CH3 部分，排除可變重鏈域；在人類 IgG1 之 EU 編號中，諸如胺基酸 118-447。「重鏈恆定區片段」係指自 N 端及 C 端中之任一者或兩者含有較少胺基酸、保留與另一重

鏈恆定區形成二聚體之能力的重鏈恆定區。

【0120】「免疫球蛋白」係指具有天然存在之抗體之結構的蛋白質。舉例而言，IgG 類之免疫球蛋白為由經由二硫鍵鍵合在一起之兩條輕鏈及兩條重鏈構成之約 150,000 Da (道爾頓)的雜四聚體醣蛋白。自 N 端至 C 端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，之後為三個恆定域(CHI、CH2 及 CH3)，亦稱為重鏈恆定區。類似地，自 N 端至 C 端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，之後為恆定輕鏈域(CL)，亦稱為輕鏈恆定區。免疫球蛋白之重鏈可歸為五種類別中之一者，該五種類別稱為 α (IgA)、δ (IgD)、ε (IgE)、γ (IgG)或 μ (IgM)，其中一些可進一步分成，例如 γ_1 (IgG_1)、γ_2 (IgG_2)、γ_3 (IgG_3)、γ_4 (IgG_4)、α_1 (IgA_1)及 α_2 (IgA_2)。免疫球蛋白之輕鏈基於其恆定域之胺基酸序列可歸為兩種類型 kappa (κ)或 lambda (λ)中之一者。免疫球蛋白基本上由兩個 Fab 分子及 Fc 鏈經由免疫球蛋白鉸鏈區連接而組成。

【0121】「免疫結合物」係指包括至少一個 IL-7Rαγc 配體及至少一個抗原結合部分之多肽分子。免疫結合物可包含至少一個 IL-7Rαγc 配體及至少兩個抗原結合部分。免疫結合物可包含至少一個 IL-7Rαγc 配體及藉由一或多個連接子序列接合之兩個抗原結合部分。抗原結合部分可藉由多種相互作用且以各種構形與 IL-7Rαγc 配體接合。

【0122】「連接子」係指將一個化合物與另一化合物結合之部分。連接子可包括 IL-7Rαγc 配體連接子、串聯 IL-7Rαγc 配體連接子及 IL-7Rαγc 配體構築體連接子。連接子可為合成連接子。連接子可為胺基酸連接子。一般而言，由本發明提供之連接子促進 IL-7Rαγc 配體與 IL-7R 相互作用、以高親和力與 IL-7R 結合及/或活化 IL-7R 的能力。連接子可包含肽或非肽。非肽連接子包括含有例如衍生自炔及疊氮化物官能性之 Cu(I)催化反應的三唑部分。IL-7Rαγc 配體連接子係指將至少一個 IL-7R 配體(諸如 IL-7Rα 配體及/或 Rγc 配體)與另一 IL-7R

配體結合之部分。連接子可與另一 IL-7R 配體結合，該配體可為相同 IL-7R 配體或不同 IL-7R 配體。連接子亦可與一或多個提供所需生理功能之額外部分結合。連接子可為二價或多價。連接子可水解穩定的或可包括生理學上可水解或酶促可降解或可裂解鍵聯。連接子可結合 IL-7R 配體，以形成二聚體、三聚體或更高階多配體肽(雜聚體)及化合物。

【0123】 配體連接子可為二價或多價。配體連接子可為水解穩定的或可包括生理學上可水解或酶促可降解的配體鍵聯。配體連接子可結合 IL-7Rα 配體，以形成二聚體、三聚體或更高階多配體肽(雜聚體)及化合物。配體連接子可為肽基配體連接子或化學配體連接子。IL-7Rαγc 配體係指包含至少一個 IL-7Rα 配體及至少一個 Rγc 配體之部分。

【0124】 「可撓性連接子」係指包含諸如甘胺酸及絲胺酸之可撓性胺基酸的肽基連接子。可撓性連接子可包含例如 1 至 100 個胺基酸，諸如 1 至 50、1 至 40、1 至 30、1 至 20、1 至 10 或 1 至 5 個胺基酸，其中各胺基酸獨立地選自甘胺酸及絲胺酸。可撓性連接子之實例包括$(G)_n$(SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$(SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)或$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)，其中 n 可為 1 至 20 之整數；$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$(SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$(SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$(SEQ ID NO: 9388)或$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)，其中 n 可為 1 至 10 之整數；或$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$(SEQ ID NO: 9393)或$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)，其中 n 可為 1 至 5 之整數。可撓性連接子可具有例如以下之胺基酸序列：(GGGGS) (SEQ ID NO: 9395)、$(GGGGS)_2$ (SEQ ID NO: 9396)、$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 9397)、$(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 9398)、(GG) (SEQ ID NO: 9399)、(GGG) (SEQ ID NO: 9400)、(GGGG) (SEQ ID NO: 9401)、(GGS) (SEQ ID NO: 9402)、(GGGS) (SEQ

ID NO: 9403)、(GGGGSGG) (SEQ ID NO: 9404)、$(GGS)_2$ (SEQ ID NO: 9405)、$(G)_5$ (SEQ ID NO: 9406)或$(GS)_{10}$ (SEQ ID NO: 9407)。

【0125】「剛性連接子」係指富含脯胺酸且可包括其他胺基酸(諸如丙胺酸、離胺酸及/或麩胺酸)之肽基連接子。剛性連接子可包含例如 1 至 100 個胺基酸，諸如 1 至 50、1 至 40、1 至 30、1 至 20、1 至 10 或 1 至 5 個胺基酸，其中各胺基酸獨立地選自脯胺酸、丙胺酸、離胺酸及麩胺酸。剛性連接子可包含例如 1 至 100 個胺基酸，諸如 1 至 50、1 至 40、1 至 30、1 至 20、1 至 10 或 1 至 5 個胺基酸，其中各胺基酸獨立地選自脯胺酸及丙胺酸。剛性連接子可具有序列$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9420)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數。剛性連接子可具有序列$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9422)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9423)，其中 n 為 1 至 10 之整數。剛性連接子可具有序列$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9424)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9425)，其中 n 為 1 至 5 之整數。剛性連接子可具有序列$(PA)_5$ (SEQ ID NO: 9426)、$(PA)_7$ (SEQ ID NO: 9427)或$(PA)_{10}$ (SEQ ID NO: 9428)。

【0126】「蛋白質」係指至少兩個共價連接之胺基酸，其包括蛋白質、多肽、寡肽及肽。另外，構成抗體之多肽可包括一或多個側鏈或末端之合成衍生化、糖基化、PEG 化(PEGylation)、環形變換(circular permutation)、環化、至其他分子之連接子、融合至蛋白質或蛋白域及添加肽標籤或標記。當生物學功能性分子包含兩個或更多個蛋白質時，各蛋白質可被稱為「單體」或「次單位」或「域」；且生物學功能性分子可被稱為「複合體」。

【0127】「胺基酸序列相似性」係指其中序列之一或多個胺基酸已經化學上類似胺基酸置換之胺基酸序列。化學上類似胺基酸之實例包括(a)具有小疏水性側鏈之胺基酸，諸如丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、脯胺酸(P)、絲胺酸(S)或蘇胺酸(T)；(b)具有含羥基側鏈之胺基酸，諸如絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)或酪胺酸(Y)；(c)具有酸性側鏈之胺基酸，諸如天冬胺酸(D)或麩胺酸(E)；(d)具有極性-中性側

鏈之胺基酸，諸如組胺酸(H)、天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)或酪胺酸(Y)；(e)具有鹼性側鏈之胺基酸，諸如精胺酸(R)、離胺酸(K)或組胺酸(H)；(f)具有大疏水性側鏈之胺基酸，諸如異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)或色胺酸(W)；及(g)具有芳族側鏈之胺基酸，包含苯丙胺酸(F)、組胺酸(H)、色胺酸(W)或酪胺酸(Y)。化學上類似胺基酸可包含天然存在之胺基酸或非天然胺基酸。

【0128】「百分比(%)序列相似性」藉由比較主題結合化合物與參考結合化合物中相同之胺基酸之數目來測定。由本發明提供之結合化合物相對於參考結合化合物可包含例如大於 70%、大於 80%或大於 90%序列相似性。舉例而言，基於具有 SEQ ID NO: 1130 之參考結合化合物，具有 SEQ ID NO: 1131-1136 之結合化合物具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸，其中參考肽之胺基酸經胺基酸丙胺酸取代或置換。具有 SEQ ID NO: 1131-1136 之結合化合物之特徵在於相對於參考肽之胺基酸序列分別具有 95%、90%、85%、80%、75%或 70%序列相似性。

SEQ ID NO: 1130	Y	P	C	W	L	A	R	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
SEQ ID NO: 1131	A	P	C	W	L	A	R	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
SEQ ID NO: 1132	A	P	C	A	L	A	R	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
SEQ ID NO: 1133	A	P	C	A	L	A	A	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
SEQ ID NO: 1134	A	P	C	A	L	A	A	V	G	A	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
SEQ ID NO: 1135	A	P	C	A	L	A	A	V	G	A	L	C	D	L	A	S	G	D	V	H
SEQ ID NO: 1136	A	P	C	A	L	A	A	V	G	A	L	C	D	L	A	A	G	D	V	H

【0129】 由本發明提供之結合化合物可具有其中參考胺基酸序列之 1 至 5 個胺基酸經另一胺基酸取代的胺基酸序列。

【0130】 舉例而言，衍生於參考結合化合物之結合化合物可具有 1 至 5 個胺基酸取代、1 至 4 個、1 至 3 個或 1 至 2 個胺基酸取代。舉例而言，衍生於參考結合化合物之結合化合物可具有 1 個胺基酸取代、2 個胺基酸取代、3 個胺基酸取代、4 個胺基酸取代或 5 個胺基酸取代。

【0131】 胺基酸取代可與其他胺基酸取代無關。

【0132】 各胺基酸取代可獨立地為保守胺基酸取代或非保守胺基酸取代。

【0133】 保守胺基酸取代係指以下胺基酸取代中之一者：具有小疏水性側鏈之胺基酸，包含丙胺酸(A)、甘胺酸(G)、脯胺酸(P)、絲胺酸(S)或蘇胺酸(T)；具有含羥基側鏈之胺基酸，包含絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)或酪胺酸(Y)；具有酸性側鏈之胺基酸，包含天冬胺酸(D)或麩胺酸(E)；具有極性-中性側鏈之胺基酸，包含組胺酸(H)、天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)或酪胺酸(Y)；具有鹼性側鏈之胺基酸，包含精胺酸(R)、離胺酸(K)或組胺酸(H)；具有大疏水性側鏈之胺基酸，包含異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)或色胺酸(W)；及具有芳族側鏈之胺基酸，包含苯丙胺酸(F)、組胺酸(H)、色胺酸(W)或酪胺酸(Y)。

【0134】 舉例而言，參考結合化合物可具有 SEQ ID NO: 1120 之胺基酸序列。

SEQ ID NO: 1120	Y	W	C	W	M	A	Q	V	G	E	L	C	D	L
SEQ ID NO: 1121	Y	H	C	W	M	A	Q	V	G	E	L	C	D	L
SEQ ID NO: 1122	Y	H	C	W	M	G	Q	V	G	E	L	C	D	L
SEQ ID NO: 1123	Y	H	C	W	M	G	Q	M	G	E	L	C	D	L
SEQ ID NO: 1124	Y	H	C	W	M	G	Q	M	G	E	L	C	E	L
SEQ ID NO: 1125	Y	H	C	W	M	G	Q	M	G	E	L	C	E	M

【0135】 具有 SEQ ID NO: 1121-1125 之結合化合物表示其中具有 SEQ ID NO: 1120 之參考結合化合物分別經 1 至 5 個保守胺基酸取代取代之結合化合物。

【0136】 由本發明提供之結合化合物可包含經截短結合化合物。經截短結合化合物係指其中已自對應參考結合化合物之 N 端、C 端或自 N 端及 C 端兩者獨立地移除 1 至 5 個胺基酸的結合化合物。衍生於對應參考結合化合物之經截短結合化合物可獨立地自參考結合化合物之 N 端、C 端或自 N 端及 C 端兩者

獨立地移除 1 至 5 個胺基酸，諸如 1 至 4 個胺基酸、1 至 3 個胺基酸或 1 至 2 個胺基酸。衍生於對應參考結合化合物之經截短結合化合物可獨立地自參考結合化合物之 N 端、C 端或自 N 端及 C 端兩者移除 1 個胺基酸、2 個胺基酸、3 個胺基酸、4 個胺基酸或 5 個胺基酸。

【0137】 舉例而言，參考結合化合物可具有 SEQ ID NO: 1100 之胺基酸序列。衍生於具有 SEQ ID NO: 1100 之參考結合化合物之經截短結合化合物之實例包括具有 SEQ ID NO: 1101-1108 之胺基酸序列的經截短結合化合物。

SEQ ID NO: 1100	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
SEQ ID NO: 1101		G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
SEQ ID NO: 1102			F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
SEQ ID NO: 1103				Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
SEQ ID NO: 1104	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	
SEQ ID NO: 1105	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S		
SEQ ID NO: 1106	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L			
SEQ ID NO: 1107		G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	
SEQ ID NO: 1108			F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L			

【0138】 具有 SEQ ID NO: 1101-1103 之經截短結合化合物自參考結合化合物之 N 端移除胺基酸；具有 SEQ ID NO: 1104-1106 之經截短結合化合物自參考結合化合物之 C 端移除胺基酸；及具有 SEQ ID NO: 1107-1108 之經截短結合化合物自參考結合化合物之 N 端及 C 端兩者移除胺基酸。

【0139】 作為另一實例，參考結合化合物可包含式(A)之胺基酸序列：

$$-X^{500}-X^{501}-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}-X^{511}- \quad (A)$$

其中各-X-獨立地表示胺基酸。式(A1)-(A5)之胺基酸序列表示衍生於包含式(A)之胺基酸序列之參考結合化合物的經截短結合化合物：

$$-X^{501}-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}-X^{511}- \quad (A1)$$

$$-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}-X^{511}- \quad (A2)$$

$$-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C- \quad (A3)$$

$$-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}- \quad (A4)$$

$$-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}- \quad (A5)$$

【0140】 由本發明提供之結合化合物可包含其中 1 至 3 個甘胺酸獨立地鍵合至參考結合化合物之 N 端、C 端或 N 端及 C 端兩者之胺基酸序列。

【0141】 舉例而言，參考結合化合物可具有 SEQ ID NO: 1110。具有 SEQ ID NO: 1111-1113 之結合化合物分別使 1 至 3 個甘胺酸鍵合至參考結合化合物之 N 端；具有 SEQ ID NO: 1114-1116 之結合化合物分別使 1 至 3 個甘胺酸鍵合至參考結合化合物之 C 端；及具有 SEQ ID NO: 1117-1118 之結合化合物獨立地使 1 或 2 個甘胺酸(SEQ ID NO: 9399)鍵合至參考結合化合物之 N 端及 C 端。

SEQ ID NO: 1110				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
SEQ ID NO: 1111			G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
SEQ ID NO: 1112		G	G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
SEQ ID NO: 1113	G	G	G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
SEQ ID NO: 1114				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L G
SEQ ID NO: 1115				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L G G
SEQ ID NO: 1116				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L G G G
SEQ ID NO: 1117			G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L G
SEQ ID NO: 1118		G	G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L G

【0142】 結合化合物可包含其中 1 至 3 個甘胺酸獨立地鍵合至參考經截短結合化合物之 N 端、C 端或 N 端及 C 端兩者的經截短結合化合物。

【0143】 「IL-7Rα 結合化合物」係指由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體、由本發明提供之串聯 IL-7Rαγc 配體、由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體構築體及包含至少一個由本發明提供之 IL-7Rα 配體及至少一個 Rγc 配體的構築體。

【0144】 「IL-7R」、「IL-7Rα 次單位」及「Rγc 次單位」分別係指哺乳類動物「IL-7R」、「IL-7Rα 次單位」及「Rγc 次單位」，分別諸如人類 IL-7R、人類 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位。

【0145】 重組「IL-7Rαγc 配體融合蛋白」係指藉由重組 DNA 技術製成之蛋白質，其中 IL-7Rαγc 配體之轉譯讀框與另一蛋白質(亦即 IL-7Rαγc 配體融合搭配物)之轉譯讀框融合，產生單一重組多肽。IL-7Rαγc 配體融合蛋白可包含一

或多個 IL-7Rα 配體及一或多個 Rγc 配體。IL-7Rαγc 配體融合搭配物可包含 IgG 分子之 Fc 域，其中 IL-7Rαγc 配體與一或兩個 Fc 結構 C 端連接。IL-7Rαγc 配體融合蛋白可包括肽基連接子，諸如將 IL-7Rαγc 配體偶合至融合蛋白搭配物之胺基酸序列，使得肽基連接子胺基酸序列不衍生於 IL-7Rαγc 配體或融合蛋白搭配物。此類連接子被稱為構築體連接子。構築體連接子可作為間隔子併入融合蛋白中，以促進適當蛋白質摺疊及組分蛋白質部分之穩定性，以改良蛋白質表現及/或使得兩種融合搭配物能夠具有更好的生物活性。構築體連接子可包括例如可撓性肽及/或剛性肽。構築體連接子可為化學構築體連接子。

【0146】 表述「至少一個(種)」係指「一或多個(種)」。舉例而言，表述「至少」可指 1 至 10、1 至 8、1 至 6、1 至 5、1 至 4、1 至 3 或 1 至 2。舉例而言，表述「至少一個」可指 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0147】 現詳細參考化合物、組合物及方法之某些實施例。所揭示之實施例並不意欲限制申請專利範圍。相反，申請專利範圍意欲涵蓋所有替代方案、修改及等效物。

【0148】 本發明係針對 IL-7Rαγc 結合化合物，其包括 IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體。IL-7Rαγc 結合化合物可為 IL-7R 促效劑、部分促效劑或拮抗劑。

【0149】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體包含 IL-7Rα 配體、Rγc 配體及將 IL-7Rα 及 Rγc 配體偶聯之 IL-7Rαγc 配體連接子。IL-7Rαγc 配體可為 IL-7R 促效劑、部分 IL-7R 促效劑或 IL-7R 拮抗劑。

【0150】 由本發明提供之串聯 IL-7Rαγc 配體包含藉由一或多個串聯連接子偶聯在一起之兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體。

【0151】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 構築體可包含與稱為構築體搭配物之另一分子偶聯之至少一個 IL-7Rαγc 配體，該構築體搭配物諸如聚合物、蛋白

質、Fc片段、免疫球蛋白片段或抗體。由本發明提供之IL-7Rαγc構築體亦可包含至少一個IL-7Rα配體及至少一個Rγc配體。

【0152】 由本發明提供之IL-7Rαγc結合化合物包括能夠與IL-7Rα次單位及/或Rγc次單位上之獨特結合位點結合的化合物，且以小於100 μM、小於10 μM、小於1 μM、小於100 nM或小於10 nM之IC_{50}與獨特結合位點結合。

【0153】 IL-7Rαγc結合化合物可包含至少一個IL-7Rα配體。適合的IL-7Rα配體之實例揭示於2020年2月3日申請之名稱為*IL-7R-Alpha Binding Compounds*的美國臨時申請案第62/969,432號中，該案以全文引用的方式併入本文中。

【0154】 由本發明提供之IL-7Rα配體可以小於100 μM、小於10 μM、小於1 μM、小於0.1 μM或小於0.01 μM之IC_{50}與人類IL-7Rα次單位結合。

【0155】 IL-7Rα配體可以1 pM至100 μM、10 pM至10 μM、100 pM至1 μM、0.001 μM至1 μM或0.01 μM至1 μM之IC_{50}與人類IL-7Rα次單位結合。

【0156】 由本發明提供之IL-7Rα配體可以小於100 μM、小於10 μM、小於1 μM、小於0.1 μM或小於0.01 μM之IC_{50}與哺乳類動物IL-7Rα次單位結合。

【0157】 IL-7Rα配體可以1 pM至100 μM、10 pM至10 μM、100 pM至1 μM、0.001 μM至1 μM或0.01 μM至1 μM之IC_{50}與哺乳類動物IL-7Rα次單位結合。

【0158】 由本發明提供之IL-7Rα配體可以小於100 μM、小於10 μM、小於1 μM、小於0.1 μM或小於0.01 μM之IC_{50}與人類IL-7Rα次單位及與人類Rγc次單位結合。

【0159】 由本發明提供之IL-7Rα配體可包含式(1) (SEQ ID NO: 9434)之胺基酸序列、式(1a) (SEQ ID NO: 9435)之胺基酸序列、式(1b) (SEQ ID NO:

9436)之胺基酸序列或式(1c) (SEQ ID NO: 9437)之胺基酸序列：

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

其中，

X^{201} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸；

X^{202} 可選自包含小疏水性側鏈之胺基酸或半胱胺酸；

X^{203} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸；

X^{204} 可選自包含鹼性側鏈之胺基酸或半胱胺酸；

X^{205} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸或包含小疏水性側鏈之胺基酸；

X^{206} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸或包含酸性側鏈之胺基酸；

X^{207} 可選自包含酸性側鏈之胺基酸；

X^{208} 可選自包含酸性側鏈之胺基酸或包含小疏水性側鏈之胺基酸；

X^{209} 可選自包含小疏水性側鏈之胺基酸；

X^{210} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸或包含小疏水性側鏈之胺基酸；

X^{211} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸；

X^{212} 可選自包含極性/中性側鏈之胺基酸；

X^{213} 可選自半胱胺酸；

X^{214} 可選自包含小疏水性側鏈之胺基酸或包含大疏水性側鏈之胺基酸；

X^{215} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸；及

X^{216} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸。

【0160】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{201} 可選自 H、I、Q 及 V。

【0161】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{201} 可選自 I、Q 及 V。

【0162】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{201} 可為 I。

【0163】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{202} 可選自 C、P 及 R。

【0164】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{202} 可選自 C 及 P。

【0165】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{203} 可選自 I、K、L、S、V 及 W。

【0166】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{203} 可為 W。

【0167】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{204} 可選自 C 及 H。

【0168】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{204} 可為 C。

【0169】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{205} 可選自 A、I、L、M、T 及 W。

【0170】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{205} 可選自 T 及 W。

【0171】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{206} 可選自 D、L 及 W。

【0172】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{206} 可選自 D 及 L。

【0173】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{207} 可選自 D、I、L 及 Q。

【0174】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{207} 可選自 D 及 L。

【0175】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{207} 可為 D。

【0176】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{208} 可選自 D、E 及 P。

【0177】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{208} 可選自 E 及 P。

【0178】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{208} 可為 P。

【0179】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{209} 可選自 G、S 及 T。

【0180】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{209} 可選自 G 及 S。

【0181】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{209} 可為 G。

【0182】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{210} 可選自 A、G、L 及 S。

【0183】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{210} 可選自 L 及 S。

【0184】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{211} 可選自 F、I、L 及 M。

【0185】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{211} 可為 L。

【0186】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{212} 可選自 G、H、L、N、Q 及 S。

【0187】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{212} 可選自 Q 及 S。

【0188】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{212} 可為 Q。

【0189】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{213} 可為 C。

【0190】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{214} 可選自 A、E、I、L、S、T 及 V。

【0191】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{214} 可選自 A 及 V。

【0192】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{215} 可選自 F、R、W 及 Y。

【0193】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{215} 可為 W。

【0194】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{216} 可選自 E、L、Q 及 W。

【0195】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，X^{216} 可為 L。

【0196】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，IL-7Rα 配體可由如前三十五(35)個段落中所定義之 X^{201}-X^{26} 之任何組合定義。

【0197】 在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中，

X^{201} 可選自 H、I、Q 及 V；

X^{202} 可選自 C、P 及 R；

X^{203} 可選自 I、K、L、S、V 及 W；

X^{204} 可選自 C 及 H；

X^{205} 可選自 A、I、L、M、T 及 W；

X^{206} 可選自 D、L 及 W；

X^{207} 可選自 D、I、L 及 Q；

X^{208}可選自D、E及P；

X^{209}可選自G、S及T；

X^{210}可選自A、G、L及S；

X^{211}可選自F、I、L及M；

X^{212}可選自G、H、L、N、Q及S；

X^{213}可為C；

X^{214}可選自A、E、I、L、S、T及V；

X^{215}可選自F、R、W及Y；及

X^{216}可選自E、L、Q及W。

【0198】 在式(1)-(1c)之IL-7Rα配體中，

X^{201}可選自I、Q及V；

X^{202}可選自C及P；

X^{203}可為W；

X^{204}可選自C及H；

X^{205}可選自T及W；

X^{206}可選自D及L；

X^{207}可選自D及L；

X^{208}可選自E及P；

X^{209}可選自G及S；

X^{210}可選自L及S；

X^{211}可為L；

X^{212}可選自Q及S；

X^{213}可為C；

X^{214}可選自A及V；及

X^{215}可為W；及

X^{216}可為L。

【0199】 在式(1)-(1c)之IL-7Rα配體中，

X^{201}可為I；

X^{202}可選自C及P；

X^{203}可為W；

X^{204}可選自C及H；

X^{205}可選自T及W；

X^{206}可選自D及L；

X^{207}可為D；

X^{208}可為P；

X^{209}可為G；

X^{210}可選自L及S；

X^{211}可為L；

X^{212}可為Q；

X^{213}可為C；

X^{214}可選自A及V；

X^{215}可為W；及

X^{216}可為L。

【0200】 在式(1)-(1c)之IL-7Rα配體中，

X^{201}可為Q；

X^{202}可為C；

X^{203}可選自I、L、K及V；

X^{204}可為H；

X^{205}可為W；

X^{206}可為D；

X^{207}可選自I及L；

X^{208}可為E；

X^{209}可選自S及T；

X^{210}可為L；

X^{211}可為L；

X^{212}可選自G、L、N及S；

X^{213}可為C；

X^{214}可選自I、L及V；

X^{215}可為R；及

X^{216}可為E。

【0201】 在式(1)-(1c)之IL-7Rα配體中，

X^{201}可選自I及V；

X^{202}可為P；

X^{203}可為W；

X^{204}可為C；

X^{205}可為T；

X^{206}可為L；

X^{207}可為D；

X^{208}可為P；

X^{209}可為G；

X^{210}可選自L及S；

X^{211}可為L；

X^{212} 可為 Q；

X^{213} 可為 C；

X^{214} 可為 A；

X^{215} 可選自 W；及

X^{216} 可為 L。

【0202】 IL-7Rα 配體可包含選自 SEQ ID NO: 393 至 SEQ ID NO: 410 中之任一者之胺基酸序列或經截短胺基酸序列：

SEQ ID NO: 393	H C L H W N I E T L M S C V Y G N F E E
SEQ ID NO: 394	H C K H W D L E S L L L C V
SEQ ID NO: 395	H L G V P W C T L D P G S I Q C A W L A K H
SEQ ID NO: 396	I R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
SEQ ID NO: 397	I P W C L L D P G G L Q C V W L
SEQ ID NO: 398	K A G S W F I P W C T L D P G S L Q C A F L
SEQ ID NO: 399	N P F R S V V P W C A L D P G S L Q C A W L
SEQ ID NO: 400	Q C I H W D I E T L L S C V
SEQ ID NO: 401	Q C I H W D L E S L L N C L R E L K E P
SEQ ID NO: 402	Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L
SEQ ID NO: 403	R H F D D I I P W C T L D P G S L Q C A Y L
SEQ ID NO: 404	S A K V L K Q C L H W D L E S L L S C L
SEQ ID NO: 405	S L T V P W C T L D P G S M Q C A W L Q N R
SEQ ID NO: 406	V P W C M L D P G S M Q C A W L
SEQ ID NO: 407	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 408	W V T I P W C I L D P G S L Q C E W Q T K V
SEQ ID NO: 409	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H
SEQ ID NO: 410	Y R S G H G I P W C M L D P G G L Q C S W L

【0203】 由本發明提供之 IL-7Rα 配體可包含 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0204】 由本發明提供之 IL-7Rα 配體可包含選自 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列可獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 5 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 9390)。

【0205】 由本發明提供之 IL-7Rα 配體可包含選自 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任

一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。胺基酸取代可包含保守胺基酸取代。

【0206】 IL-7Rα 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之相似性的胺基酸序列或經截短胺基酸序列。

【0207】 具有 SEQ ID NO: 389-410 和 9434-9437 中之任一者之 IL-7Rα 配體以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 hIL-7Rα 次單位結合，如使用噬菌體 ELISA 競爭分析所測定。

【0208】 由本發明提供之某些 IL-7Rα 配體可與 IL-7Rα 次單位上之獨特結合位點結合，該獨特結合位點不同於 IL-7 結合之 IL-7Rα 次單位上的結合位點。

【0209】 具有 SEQ ID NO: 5、43、104、146 及 313 之 IL-7Rα 配體不與結合 IL-7Rα 之 IL-7 競爭性地結合，從而指示此等化合物之 IL-7Rα 配體結合位點不同於 IL-7 之配體結合位點。此 IL-7Rα 配體群組以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位上之獨特結合位點結合。

【0210】 IL-7Rα 次單位上之獨特結合位點之特徵可在於至少以下特性：(1)IL-7Rα 配體群組以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位上之各獨特結合位點結合；(2)群組內之 IL-7Rα 配體中之每一者與群組內之其他 IL-7Rα 配體中之每一者競爭性地與 IL-7Rα 次單位上的獨特結合位點結合；(3)具有 SEQ ID NO: 965 之胺基酸序列的肽不與 IL-7Rα 配體群組內之肽競爭與 IL-7Rα 次單位上的獨特結合位點結合；及(4)具有 SEQ ID NO: 5、43、104、146 及 313 的 IL-7Rα 配體不與結合 IL-7Rα 之 IL-7 競爭性地結合，從而指示此 IL-7Rα 配體結合位點不同於 IL-7 的配體結合位點。

【0211】 該 IL-7Rα 配體群組至少包含具有 SEQ ID NO: 5、43、104、146 及 313 中之任一者之胺基酸序列的 IL-7Rα 配體。

【0212】 此等IL-7Rα配體之IL-7Rα次單位的獨特結合位點可使用競爭性結合分析來表徵，例如實例12中所描述。

【0213】 IL-7Rα配體可包含選自SEQ ID NO: 420至SEQ ID NO: 486中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 420 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 421 I P W C T L D P G G L Q C A A L R Q M
SEQ ID NO: 422 I P W C T L D P G G L Q C A F L R Q M
SEQ ID NO: 423 I P W C T L D P G G L Q C A Y L R Q M
SEQ ID NO: 424 I P W C T L D P G G L Q C A H L R Q M
SEQ ID NO: 425 I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M
SEQ ID NO: 426 I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M
SEQ ID NO: 427 I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M
SEQ ID NO: 428 I P W C T L D P G G L Q C A W L A Q M
SEQ ID NO: 429 I P W C T L D P G G L Q C A W L K Q M
SEQ ID NO: 430 I P W C T L D P G G L Q C A W L H Q M
SEQ ID NO: 431 I P W C T L D P G G L Q C A W L R A M
SEQ ID NO: 432 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q A
SEQ ID NO: 433 I P W C T L D P G G L Q C A W L R A A
SEQ ID NO: 434 I P W C T L D P G G L Q C A W L A A A

SEQ ID NO: 420 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 435 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 436 I P W C T L D P G G L Q C A W L R
SEQ ID NO: 437 I P W C T L D P G G L Q C A W L
SEQ ID NO: 438 I P W C T L D P G G L Q C A W
SEQ ID NO: 439 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 440 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q G G
SEQ ID NO: 441 I P W C T L D P G G L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 442 I P W C T L D P G G L Q C A W L G G
SEQ ID NO: 443 I P W C T L D P G G L Q C A W G G
SEQ ID NO: 444 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 445 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 446 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L R
SEQ ID NO: 447 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L
SEQ ID NO: 448 G G I P W C T L D P G G L Q C A W
SEQ ID NO: 449 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 450 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q G G
SEQ ID NO: 451 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 452 G G I P W C T L D P G G L Q C A W L G G
SEQ ID NO: 453 G G I P W C T L D P G G L Q C A W G G

SEQ ID NO: 407 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 454 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 455 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 456 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G

SEQ ID NO: 457 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 458 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
SEQ ID NO: 459 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R M
SEQ ID NO: 460 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 461 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
SEQ ID NO: 462 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R M
SEQ ID NO: 463 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M
SEQ ID NO: 464 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M G G
SEQ ID NO: 465 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M
SEQ ID NO: 466 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M G G
SEQ ID NO: 467 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M
SEQ ID NO: 468 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M G G
SEQ ID NO: 469 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M
SEQ ID NO: 470 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M G G
SEQ ID NO: 471 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M
SEQ ID NO: 472 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M G G
SEQ ID NO: 473 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M
SEQ ID NO: 474 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M G G

SEQ ID NO: 475 I E G R G G Q C I H W D I E T L L S C V
SEQ ID NO: 476 I E G R G G V P W C T L D P G S L Q C A W F
SEQ ID NO: 477 I E G R G G R Y E C A D L P G G L H C E F R
SEQ ID NO: 478 R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
SEQ ID NO: 479 G G I E G R G G Q C I H W D I E T L L S C V
SEQ ID NO: 480 G G I E G R G G V P W C T L D P G S L Q C A W F
SEQ ID NO: 481 G G I E G R G G R Y E C A D L P G G L H C E F R
SEQ ID NO: 482 G G R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
SEQ ID NO: 483 Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L G G
SEQ ID NO: 484 G G Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L
SEQ ID NO: 485 G G Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L G G
SEQ ID NO: 486 G G H L G V P W C T L D P G S I Q C A W L A K H G G

【0214】 基於 SEQ ID NO: 407 及 454 之經截短 IL-7Rα 配體之實例包括：

SEQ ID NO: 407 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
SEQ ID NO: 454 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 457 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 458 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
SEQ ID NO: 514 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L
SEQ ID NO: 487 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W
SEQ ID NO: 488 V H R I P W C T L D P G G L Q C A
SEQ ID NO: 489 V H R I P W C T L D P G G L Q C
SEQ ID NO: 454 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 490 H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 491 R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 492 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 493 P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 494 W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
SEQ ID NO: 495 C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G

【0215】 由本發明提供之 IL-7Rα 配體可包含式(2) (SEQ ID NO: 500)之胺

基酸序列、式(2a) (SEQ ID NO: 501)之胺基酸序列、式(2b) (SEQ ID NO: 502)之胺基酸序列、式(2c) (SEQ ID NO: 503)之胺基酸序列、式(2d) (SEQ ID NO: 504)之胺基酸序列、式(2e) (SEQ ID NO: 505)之胺基酸序列、式(2f) (SEQ ID NO: 506)之胺基酸序列或式(2g) (SEQ ID NO: 507)之胺基酸序列：

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-}X^{217}-X^{218}-X^{219}- \quad (2)$$

$$-X^{199}-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-}X^{217}-X^{218}-X^{219}- \quad (2a)$$

$$-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-}X^{217}-X2^{18}-X^{219}- \quad (2b)$$

$$\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-}X^{217}-X^{218}-X^{219}- \quad (2c)$$

$$--X^{198}-X^{199}-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-}X^{217}-X^{218}- \quad (2d)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-}X^{217}- \quad (2e)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-G-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-} \quad (2f)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}\text{-I-P-W-C-T-L-D-P-}X^{210}\text{-L-Q-C-A-W-L-} \quad (2g)$$

其中，

X^{198}係選自 A、G、P、S、T 及 V；

X^{199}係選自 F、H、W 及 Y；

X^{200}係選自 A、G、H、K、P、R、S 及 T；

X^{210}係選自 A、G、P、S 及 T；

X^{217}係選自 A、G、H、K、P、R、S 及 T；

X^{218}係選自胺基酸及單鍵；及

X^{219}係選自胺基酸及單鍵。

【0216】 式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體，其中

X^{198}係選自 V 及 G；

X^{199}係選自 H 及 W；

X^{200}係選自 R 及 G；

X^{210}係選自 G 及 S；

X^{217}係選自 R 及 G；

X^{218}係選自 Q、G、K 及單鍵；及

X^{219}係選自 G、H、M 及單鍵。

【0217】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{198}可為 V，X^{199}可為 H，且 X^{200}可為 R。

【0218】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{198}可為 G，X^{199}可為 W，且 X^{200}可為 G

【0219】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{210}可為 G。

【0220】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{210}可為 S。

【0221】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{217}可為 R。

【0222】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{217}可為 R，X^{218}可為 Q，且 X^{219}可為 M。

【0223】 在式(2)-(2g)中之任一者之 IL-7Rα 配體中，X^{217}可為 G，X^{218}可為 K，且 X^{219}可為 H。

【0224】 在式(2)-(2g)之 IL-7Rα 配體中，IL-7Rα 配體可由如前九(9)個段落中所定義之變型之任何組合定義。

【0225】 IL-7Rα 配體可包含選自 SEQ ID NO: 508-556 中之任一者之胺基酸序列或經截短胺基酸序列：

SEQ ID NO: 437				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	
SEQ ID NO: 436				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R
SEQ ID NO: 435				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q
SEQ ID NO: 508				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G
SEQ ID NO: 509				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
SEQ ID NO: 510				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
SEQ ID NO: 511				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
SEQ ID NO: 512				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
SEQ ID NO: 513				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
SEQ ID NO: 514	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L			
SEQ ID NO: 458	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R		

SEQ ID NO: 457 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 515 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R G
SEQ ID NO: 516 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q G
SEQ ID NO: 517 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 518 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L G
SEQ ID NO: 519 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L G K
SEQ ID NO: 520 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L G K H
SEQ ID NO: 521 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L
SEQ ID NO: 522 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L R
SEQ ID NO: 523 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 524 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L R G
SEQ ID NO: 525 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q G
SEQ ID NO: 526 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 527 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L G
SEQ ID NO: 528 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L G K
SEQ ID NO: 529 G W G I P W C T L D P G G L Q C A W L G K H
SEQ ID NO: 530 I P W C T L D P G S L Q C A W L
SEQ ID NO: 531 I P W C T L D P G S L Q C A W L R
SEQ ID NO: 532 I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 533 I P W C T L D P G S L Q C A W L R G
SEQ ID NO: 534 I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q G
SEQ ID NO: 535 I P W C T L D P G S L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 536 I P W C T L D P G S L Q C A W L G
SEQ ID NO: 537 I P W C T L D P G S L Q C A W L G K
SEQ ID NO: 538 I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H
SEQ ID NO: 539 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L
SEQ ID NO: 540 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L R
SEQ ID NO: 541 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 542 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L R G
SEQ ID NO: 543 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q G
SEQ ID NO: 544 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 545 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L G
SEQ ID NO: 546 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L G K
SEQ ID NO: 547 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H
SEQ ID NO: 548 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L
SEQ ID NO: 549 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R
SEQ ID NO: 550 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 551 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R G
SEQ ID NO: 552 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q G
SEQ ID NO: 553 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 554 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G
SEQ ID NO: 555 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K
SEQ ID NO: 556 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H

【0226】 由本發明提供之 IL-7Rα 配體可包含 SEQ ID NO: 420-556 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0227】 由本發明提供之 IL-7Rα 配體可包含選自 SEQ ID NO: 420-556 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 420-556 中之任一者的經截短胺基酸序

列，其中胺基酸序列可獨立地在N端上、在C端上或在N端及C端兩者上包含1至4個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0228】 由本發明提供之IL-7Rα配體可包含選自SEQ ID NO: 420-556中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 420-486 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。胺基酸取代可包含保守胺基酸取代。

【0229】 IL-7Rα配體可包含相對於SEQ ID NO: 420-556中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於90%或大於95%之相似性的胺基酸序列或經截短胺基酸序列。

【0230】 具有 SEQ ID NO: 420-556 中之任一者之 IL-7Rα 配體以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 hIL-7Rα 次單位結合，如使用噬菌體 ELISA 競爭分析所測定。

【0231】 由本發明提供之某些IL-7Rα配體可與IL-7Rα次單位上之獨特結合位點結合，該獨特結合位點不同於IL-7結合之IL-7Rα次單位上的結合位點。

【0232】 具有SEQ ID NO: 5、43、104、146及313之IL-7Rα配體不與結合 IL-7Rα 之 IL-7 競爭性地結合，從而指示此等化合物之 IL-7Rα 配體結合位點不同於 IL-7 之配體結合位點。此 IL-7Rα 配體群組以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位上之獨特結合位點結合。

【0233】 Rγc 配體可包括美國申請公開案第 2020/0040036 號中所揭示之Rγc配體，該案以全文引用的方式併入本文中。

【0234】 由本發明提供之Rγc配體以小於100 μM、小於10 μM、小於1 μM、小於0.1 μM或小於0.01 μM之 IC_{50} 與人類Rγc次單位結合。

【0235】 由本發明提供之Rγc配體以1 pM至100 μM、10 pM至10 μM、100 pM至1 μM、0.001 μM至1 μM或0.01 μM至1 μM之 IC_{50} 與人類Rγc次單位結合。

【0236】 由本發明提供之 Rγc 配體例如以小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 0.1 μM 或小於 0.01 μM 之 IC_{50} 與哺乳類動物 Rγc 次單位結合。

【0237】 由本發明提供之 Rγc 配體例如以 1 pM 至 100 μM、10 pM 至 10 μM、100 pM 至 1 μM、0.001 μM 至 1 μM 或 0.01 μM 至 1 μM 之 IC_{50} 與哺乳類動物 Rγc 次單位結合。

【0238】 Rγc 配體可包含式(3) (SEQ ID NO: 9438)、式(3a) (SEQ ID NO: 9439)、式(3b) (SEQ ID NO: 9440)、式(3c) (SEQ ID NO: 9441)、式(3d) (SEQ ID NO: 9442)或式(3e) (SEQ ID NO: 9443)之胺基酸序列：

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}- \quad (3a)$$

$$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}- \quad (3b)$$

$$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}- \quad (3c)$$

$$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}- \quad (3d)$$

$$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C- \quad (3e)$$

其中，X^{171} 可選自包含鹼性側鏈之胺基酸；X^{172} 可選自包含含羥基側鏈之胺基酸；X^{173} 可選自包含酸性側鏈或大疏水性側鏈之胺基酸；X^{174} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸；X^{175} 可選自包含酸性側鏈或大疏水性側鏈之胺基酸；X^{176} 可選自包含酸性側鏈或極性/中性側鏈之胺基酸；X^{177} 可選自包含酸性側鏈之胺基酸；X^{178} 可選自包含大疏水性側鏈或芳族側鏈之胺基酸；X^{179} 可選自包含酸性側鏈或極性/中性側鏈之胺基酸；X^{180} 可為 G；X^{181} 可為 V；X^{182} 可為 E；X^{183} 可為 L；X^{184} 可為 W；X^{185} 可選自包含大疏水性側鏈之胺基酸；X^{186} 可為 E；X^{187} 可選自胺基酸；及 X^{188} 可選自包含酸性側鏈之胺基酸。

【0239】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之 Rγc 配體中，X^{171} 可

選自H、K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；X^{174}可選自F、I、L、M、V、W及Y；X^{175}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；X^{176}可選自D、E、H、N、Q、S、T及Y；X^{177}可選自D及E；X^{178}可選自F、H、I、L、M、V、W及Y；X^{179}可選自D、E、H、N、Q、S、T及Y；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可為E；X^{183}可為L；X^{184}可為W；X^{185}可選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及T；X^{186}可為E；X^{187}可選自胺基酸；及X^{188}可選自D及E。

【0240】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自D、E、G、H、K、M、N、P、Q、R、S及T；X^{172}可選自A、D、E、G、I、K、L、P、Q、R、S、T、V、W及Y；X^{173}可選自A、D、E、F、G、I、Q、S、T、V、W及Y；X^{174}可選自A、I、E、I、L、M、N、Q、R、S、T及V；X^{175}可選自A、E、I、L、M、N、Q、R、S、T及V；X^{176}可選自D、E、H、L、Q、R及V；X^{177}可選自D、E、N、T及V；X^{178}可選自F、S、W及Y；X^{179}可選自A、D、E、G、H、K、N、Q、R及Y；X^{180}可選自G及R；X^{181}可為V；X^{182}可選自D、E及Y；X^{183}可選自F、I及L；X^{184}可為W；X^{185}可選自C、H、I、L、P、Q、T、V及Y；X^{186}可選自A、D、E、G、M、R、S、T及V；X^{187}可選自A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y；及X^{188}可選自A、C、D、E、F、G、I、K、L、N、P、Q、R、S及V。

【0241】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自H、K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自D、E、F、I及V；X^{174}可選自I及V；X^{175}可選自E、I、L、M及V；X^{176}可選自D、E及Q；X^{177}可選自D及E；X^{178}可選自F及W；X^{179}可選自D、E、N及Q；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可選自D及E；X^{183}可為L；X^{184}可為W；X^{185}可選自I、L、Q及V；X^{186}可選自D及E；X^{187}可選自A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、

S、T、V、W及Y；及X^{188}可選自D、E、N及Q。

【0242】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自D、E、F、I及V；X^{174}可為V；X^{175}可選自E、L、M及V；X^{176}可為Q；X^{177}可選自D及E；X^{178}可為W；X^{179}可選自D、E、N及Q；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可為E；X^{183}可為L；X^{184}可為W；X^{185}可選自I、L、Q及V；X^{186}可選自D及E；X^{187}可選自A、D、E、F、G、I、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y；及X^{188}可選自D、E、N及Q。

【0243】 在式(3)之Rγc配體中，X^{171}可選自H、K及R。

【0244】 在式(3)-(3a)之Rγc配體中，X^{172}可選自S、T及Y。

【0245】 在式(3)-(3b)之Rγc配體中，X^{173}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y。

【0246】 在式(3)-(3b)之Rγc配體中，X^{173}可選自D及E。

【0247】 在式(3)-(3b)之Rγc配體中，X^{173}可選自F、I、L、M、V、W及Y。

【0248】 在式(3)-(3c)之Rγc配體中，X^{174}可選自F、I、L、M、V、W及Y。

【0249】 在式(3)-(3c)之Rγc配體中，X^{174}可為V。

【0250】 在式(3)-(3d)之Rγc配體中，X^{175}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y。

【0251】 在式(3)-(3d)之Rγc配體中，X^{175}可選自D及E。

【0252】 在式(3)-(3d)之Rγc配體中，X^{175}可選自F、I、L、M、V、W及Y。

【0253】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{176}可選自D、E、H、N、Q、S、

T及Y。

【0254】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{176}可選自E及Q。

【0255】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{177}可選自D及E。

【0256】 在式(3)-(3e)之 Rγc 配體中，X^{178}可選自 F、H、I、L、M、V、W及Y。

【0257】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{178}可選自F、H、W及Y。

【0258】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{178}可為W。

【0259】 在式(3)-(3e)之 Rγc 配體中，X^{179}可選自 D、E、H、N、Q、S、T及Y。

【0260】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{179}可選自D、E及Q。

【0261】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{180}可為G。

【0262】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{181}可為V。

【0263】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{182}可為E。

【0264】 在式(3)-(3e)之Rγc配體中，X^{183}可為L。

【0265】 在式(3)-(3d)之Rγc配體中，X^{184}可為W。

【0266】 在式(3)-(3c)之Rγc配體中，X^{185}可選自F、I、L、M、V、W及Y。

【0267】 在式(3)-(3c)之Rγc配體中，X^{185}可為L。

【0268】 在式(3)-(3b)之Rγc配體中，X^{186}可為E。

【0269】 在式(3)-(3a)之Rγc配體中，X^{187}可選自胺基酸。

【0270】 在式(3)之Rγc配體中，X^{188}可選自D及E。

【0271】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自H、K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；X^{174}可選自F、I、L、M、V、W及Y；X^{175}可選自D、E、F、I、L、

M、V、W及Y；X^{176}可選自D、E、H、N、Q、S、T及Y；X^{177}可選自D及E；X^{178}可選自F、H、I、L、M、V、W及Y；X^{179}可選自D、E、H、N、Q、S、T及Y；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可為E；X^{183}可為L；X^{184}可選自W；X^{185}可選自F、I、L、M、V、W及Y；X^{186}可為E；X^{187}可選自胺基酸；及X^{188}可選自D及E。

【0272】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自H、K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自D及E；X^{174}可為V；X^{175}可選自D及E；X^{176}可選自E及Q；X^{177}可選自D及E；X^{178}可選自F、H、W及Y；X^{179}可選自D、E及Q；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可為E；X^{183}可為L；X^{184}可為W；X^{185}可選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及T；X^{186}可為E；X^{187}可選自胺基酸；及X^{188}可選自D及E。

【0273】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自H、K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自F、I、L、M、V、W及Y；X^{174}可為V；X^{175}可選自F、I、L、M、V、W及Y；X^{176}可選自E及Q；X^{177}可選自D及E；X^{178}可選自F、H、W及Y；X^{179}可選自D、E及Q；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可為E；X^{183}可為L；X^{184}可為W；X^{185}可選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及T；X^{186}可為E；X^{187}可選自胺基酸；及X^{188}可選自D及E。

【0274】 在式(3)、(3a)、(3b)、(3c)、(3d)及/或(3e)之Rγc配體中，X^{171}可選自H、K及R；X^{172}可選自S、T及Y；X^{173}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；X^{174}可為V；X^{175}可選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；X^{176}可選自D、E、H、N、Q、S、T及Y；X^{176}可選自E及Q；X^{177}可選自D及E；X^{178}可為W；X^{179}可選自D、E及Q；X^{180}可為G；X^{181}可為V；X^{182}可為E；X^{183}可為L；X^{184}可為W；X^{185}可選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及

T；X^{186}可為E；X^{187}可選自胺基酸；及X^{188}可選自D及E。

【0275】 Rγc配體可包含選自SEQ ID NO: 950-1028中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 950 I E C D T S Y G V Y I C W Q
SEQ ID NO: 951 I E C E E W R G V E L C W Q
SEQ ID NO: 952 P E G R E V V V C R D W Y G V E L C W Q
SEQ ID NO: 953 I W G R T V V E C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 954 L A L R K E V V C Q E Y Y G V E L C W I
SEQ ID NO: 955 H E A R E V V V C Q D W Y G V E L C W Q
SEQ ID NO: 956 M V N R E V V V C E D W Y G V E L C W Q
SEQ ID NO: 957 T A N Q T V V E C Q V W G G V E L C W Q
SEQ ID NO: 958 V E C Q E W G G V E L C W C
SEQ ID NO: 959 D V E C V D W G G V E L C W H
SEQ ID NO: 960 I V C E E W R G V E L C W L
SEQ ID NO: 961 D F E R S Y V V C Q D W D G V E L C W I
SEQ ID NO: 962 A H S R Q E V V C E E W Y G V E L C W I
SEQ ID NO: 963 S A P E R W V E C E D W Q G V E L C W V
SEQ ID NO: 964 Y S R E L Y V Q C E D W E G V E L C W I
SEQ ID NO: 965 V V C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 966 D V V C Q N W E G V D L C W H
SEQ ID NO: 967 S A G R Q E V V C Q D W N G V E L C W I
SEQ ID NO: 968 G Q G R E V V V C H D W Y G V E L C W Q
SEQ ID NO: 969 D W R R S V V E C Q D W Y G V E L C W Q
SEQ ID NO: 970 D V V C Q N W D G V D L C W H
SEQ ID NO: 971 T L G R T V V E C Q D W G G V E L C W Q
SEQ ID NO: 972 R L L N S V V E C L D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 973 I V C E D W R G V E L C W I
SEQ ID NO: 974 V V C Q E W E G V E L C W C
SEQ ID NO: 975 G D R P K E V V C E D W K G V E L C W I
SEQ ID NO: 976 E R P R S F I E C Q E W E G V E L C W L
SEQ ID NO: 977 E G S T T T I E C E E W A G V E L C W L
SEQ ID NO: 978 A N Q N T V V E C Q D W H G V E L C W Q
SEQ ID NO: 979 R S D D E V V V C Q E W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 980 I E C E E W A G V E L C W L
SEQ ID NO: 981 T W N M S E L E C Q D W N G V E I C W H
SEQ ID NO: 982 G N D D S Y I V C E E W K G V E L C W I
SEQ ID NO: 983 F A H H G V V E C Q E W Y G V E L C W Q
SEQ ID NO: 984 L N R S V W I E C E E Y E G V E L C W L
SEQ ID NO: 985 W S K K A E V V C E E W G G V E F C W I
SEQ ID NO: 986 R S N Q T V V E C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 987 V V C Q E W E G V E L C W Y A G E C M Q
SEQ ID NO: 988 I L C Q E F E G V E L C W L E E S L A E
SEQ ID NO: 989 K S Q V E C Q D W E G V E L C W V V S E
SEQ ID NO: 990 K I T V E C Q D W D G V E L C W P T W I
SEQ ID NO: 991 R P Q I E C Q E W Q G V E L C W T R E E
SEQ ID NO: 992 V S C Q E W D G V E L C W V D G D L A A
SEQ ID NO: 993 I M C Q E W D G V E L C W L E R D K A N
SEQ ID NO: 994 G L E I A C E D W Y G V E L C W L R R A

SEQ ID NO: 995 G Y G V L C Q E W Q G V E L C W P V Q R E A G V
SEQ ID NO: 996 P Y G V V C Q D W A G V E L C W V E N R
SEQ ID NO: 997 K L T V E C Q D W D G V E L C W V G V E
SEQ ID NO: 998 I N C Q T W N G V E L C W V D E G L Y Q
SEQ ID NO: 999 V V C Q E W E G V E L C W V E P P L L P
SEQ ID NO: 1000 R V Q V E C E D W N G V E L C W P V R V
SEQ ID NO: 1001 D R Q V V C E E W D G V E L C W I E E S
SEQ ID NO: 1002 K T T V A C Q D W G G V E L C W V E R V
SEQ ID NO: 1003 R P E V V C Q E W E G V E L C W I S P L
SEQ ID NO: 1004 R L G V E C Q E W E G V D L C W I S A F
SEQ ID NO: 1005 K P V V V C E E W Q G V E L C W L E I Q
SEQ ID NO: 1006 V V C E V F Q G V E L C W C E N E E F T
SEQ ID NO: 1007 T D E V S C Q E W E G V E L C W I E R Q
SEQ ID NO: 1008 P V E V R C Q E W E G V E L C W V V G I
SEQ ID NO: 1009 G P E V V C E E F N R V E L C W V E Y N
SEQ ID NO: 1010 K Y I V E C Q E W G G V E L C W P E M V
SEQ ID NO: 1011 V T C Q E Y E G V E L C W T V G C A Y S
SEQ ID NO: 1012 V V C Q E W E G V E L C W Q T G P G A H A
SEQ ID NO: 1013 I V C E E Y N G V E L C W V E T S V K P
SEQ ID NO: 1014 E Q Q V V C Q E W N G V E L C W I E A G
SEQ ID NO: 1015 Q L G V E C Q N W R G V E L C W V S E I
SEQ ID NO: 1016 T A E V V C Q E W D G V E L C W I E V L
SEQ ID NO: 1017 S P S I V C E E W A G V E L C W V D Y S
SEQ ID NO: 1018 A V C Q D W Y G V E L C W C M Q D I L D
SEQ ID NO: 1019 V E C E E W G G V E L C W L A D E V M W
SEQ ID NO: 1020 H S T V I C Q D W D G V E L C W I E N D
SEQ ID NO: 1021 K K I V V C Q D W G G V E L C W T E D D
SEQ ID NO: 1022 S V E V V C E E W H G V E L C W P V F I
SEQ ID NO: 1023 R W A V S C Q D W Q G I E L C W P E W D
SEQ ID NO: 1024 R T G V E C Q D W H G V E L C W P V W E
SEQ ID NO: 1025 G Y G V V C E D F R G V E L C W L E R K
SEQ ID NO: 1026 R T E V E C E D W E G V E L C W L
SEQ ID NO: 1027 I L C E E W Q G V E L C W L E G G G S
SEQ ID NO: 1028 V G I E C E E W A G V E L C W L

【0276】 由本發明提供之 Rγc 配體可包含 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0277】 由本發明提供之 Rγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列可獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 5 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 9390)。

【0278】 由本發明提供之 Rγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之

任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如1至5個胺基酸取代。胺基酸取代可為保守胺基酸取代。

【0279】 具有 SEQ ID NO: 950-1028 中之任一者之 Rγc 配體以小於 100 μM 之 IC_{50} 與人類 Rγc 次單位結合。

【0280】 Rγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸相似性的胺基酸序列。

【0281】 Rγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 944-1028 和 9438-9443 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0282】 Rγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 965 V V C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 1029 V V C Q D W E G V E L C W Q G G
SEQ ID NO: 1030 G G V V C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 1031 G G V V C Q D W E G V E L C W Q G G

【0283】 由本發明提供之 Rγc 配體可包含 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0284】 由本發明提供之 Rγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 1029-1031 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列可獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 5 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 9390)。

【0285】 由本發明提供之 Rγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。胺基酸取代可為保守胺基酸取代。

【0286】 具有 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者之 Rγc 配體以小於 100 μM 之 IC_{50} 與人類 Rγc 次單位結合。

【0287】 Rγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸相似性的胺基酸序列。

【0288】 Rγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0289】 由本發明提供之某些 Rγc 配體可與 Rγc 次單位上之特異性結合位點結合，該特異性結合位點不同於 IL-2 或 IL-7 結合之 Rγc 次單位上的 Rγc 結合位點。

【0290】 此等 Rγc 配體不與 IL-2 或 IL-7 競爭與特異性 Rγc 結合位點結合，與 IL-7Rα 次單位不具有可偵測的結合，且以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 Rγc 次單位結合。

【0291】 Rγc 次單位上之特異性結合位點之特徵可在於至少以下特性：(1)Rγc 配體群組以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 Rγc 次單位上的特異性結合位點結合；(2)群組內之 Rγc 配體與群組內之其他 Rγc 配體中之每一者競爭性地與 Rγc 次單位上的特異性結合位點結合；及(3)群組內之 Rγc 配體不與具有 SEQ ID NO: 930 之胺基酸序列的 Rγc 配體競爭與特異性結合位點結合。

【0292】 具有 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列之 IL-7Rα 配體不與 Rγc 配體群組競爭與結合位點結合。

【0293】 Rγc 配體群組包含具有 SEQ ID NO: 198、202、224、236、248 及 266 之胺基酸序列的 Rγc 配體。

【0294】 Rγc 配體群組內之 Rγc 配體可以小於 100 μM 之 IC_{50} 與 Rγc 次單

位結合，且可以大於 100 μM 之 IC_{50} 與 Rα 次單位結合。

【0295】 針對此等 Rγc 配體之 Rγc 次單位之特異性結合位點可使用競爭性結合分析表徵，例如實例 13 中所描述。

【0296】 IL-7Rα 配體及/或 Rγc 配體可包含一或多個與配體之 N 端及/或 C 端結合之側接胺基酸。

【0297】 側接胺基酸可將配體之與 IL-7R 相互作用之部分與配體及/或配體構築體之其他部分隔開。

【0298】 IL-7Rα 配體及/或 Rγc 配體可包含與 IL-7Rα 及/或 Rγc 配體之 N 端及/或 C 端結合之側接胺基酸，諸如 1 至 20 個胺基酸、1 至 10 個胺基酸，諸如 1 至 8 個胺基酸、2 至 6 個胺基酸或 2 至 4 個胺基酸。

【0299】 側接胺基酸可包含任何適合的天然存在或非天然存在之胺基酸。

【0300】 舉例而言，側接胺基酸可選自絲胺酸及諸如絲胺酸之可撓性胺基酸。

【0301】 IL-7Rα 配體及/或 Rγc 配體可包含側接胺基酸，諸如各別配體之 N 端及/或 C 端上之末端甘胺酸基團。舉例而言，IL-7Rα 及 Rγc 配體可包含側接胺基酸，諸如$(-G-)_n$甘胺酸基團，其中 n 為 1 至 10 (SEQ ID NO: 9385)、1 至 8、2 至 6、2 至 4 或 2 至 3。舉例而言，IL-7Rα 配體及 Rγc 配體中之每一者可獨立地包含側接胺基酸，諸如 1、2 或 3 個末端甘胺酸基團。舉例而言，具有 SEQ ID NO: 400 (-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-)之配體可獨立地在 N 端及 C 端兩者包括側接甘胺酸，諸如-G-、-G-G- (SEQ ID NO: 9399)或-G-G-G- (SEQ ID NO: 9400)，使得配體可分別具有例如胺基酸序列-G-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-G- (SEQ ID NO: 497)、-G-G-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-G-G- (SEQ ID NO: 498)或-G-G-G-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-G- (SEQ ID NO: 499)。

【0302】 IL-7Rαγc 配體可包含 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體，其中 IL-7Rα 配體直接與 Rγc 配體結合。

【0303】 IL-7Rαγc 配體可包含與 IL-7Rαγc 配體連接子結合之 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體。

【0304】 含有大於 2 個半胱胺酸之 IL-7Rαγc 配體通常具有較佳的 Cys-Cys 鍵(二硫橋鍵)模式(其呈現最大活性)，諸如 Cys 1-2 及 Cys 3-4；及其他二硫鍵模式，其可呈現所需活性且具有有用特性。

【0305】 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體中之每一者可獨立地經由 IL-7Rαγc 配體連接子之 N 端或經由其 C 端與 IL-7Rαγc 配體連接子共價結合。舉例而言，IL-7Rα 配體可經由 N 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合，且 Rγc 配體可經由 N 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合；IL-7Rα 配體可經由 N 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合，且 Rγc 配體可經由 C 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合；IL-7Rα 配體可經由 C 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合，且 Rγc 配體可經由 N 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合；或 IL-7Rα 配體可經由 C 端與 IL-7Rαγc 配體連接子結合，且 Rγc 配體可經由 C 端與 IL-7Rαγc 連接子結合。

【0306】 具有 IL-7Rα 及 Rγc 配體之各種取向之 IL-7Rαγc 配體之實例顯示於圖 1 中。如圖 1 中所示，具有 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之各種 C/N 取向之 IL-7Rαγc 配體可使用點擊化學(click chemistry)合成。三唑鍵聯為合成 IL-7Rαγc 配體連接子之示意性表示，其可包含各種化學部分且可具有各種長度及特性。某些 IL-7Rαγc 配體連接子之實例顯示於圖 13A 及圖 13B 中。

【0307】 IL-7Rαγc 配體連接子可經組態以促進 IL-7Rαγc 配體與 IL-7R 之 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位結合。舉例而言，IL-7Rαγc 配體連接子可經組態以促進 IL-7R 被 IL-7Rαγc 配體活化。舉例而言，IL-7Rαγc 配體可經組態以誘導 TF-1-7α 細胞中之 IL-7R 介導的 STAT5 磷酸化。

【0308】 IL-7Rαγc 配體連接子之長度可為例如 2 Å 至 100 Å、2 Å 至 80 Å、2 Å 至 60 Å、2 Å 至 40 Å、2 Å 至 20 Å、4 Å 至 18 Å、6 Å 至 16 Å 或 8 Å 至 14 Å。配體連接子之長度可為例如小於 100 Å、小於 80 Å、小於 60 Å、小於 40 Å、小於 20 Å、小於 15 Å 或小於 10 Å。

【0309】 IL-7Rαγc 配體連接子可包含具有例如 2 至 50 個鍵、2 至 45 個鍵、2 至 40 個鍵、2 至 35 個鍵、2 至 30 個鍵、2 至 25 個鍵、2 至 20 個鍵、4 至 18 個鍵、6 至 16 個鍵或 8 至 14 個鍵的主鏈。IL-7Rαγc 配體連接子可包含具有例如小於 50 個鍵、小於 40 個鍵、小於 30 個鍵、小於 20 個鍵或小於 10 個鍵之主鏈。

【0310】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體連接子可包含肽基 IL-7Rαγc 配體或合成 IL-7Rαγc 連接子。

【0311】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體連接子可包含肽基 IL-7Rαγc 配體連接子。

【0312】 肽基配體連接子可包含例如 2 至 100 個胺基酸、2 至 80 個胺基酸、2 至 60 個胺基酸、2 至 40 個胺基酸、2 至 20 個胺基酸、5 至 10 個胺基酸或 2 至 5 個胺基酸。肽基配體連接子可包含例如小於 100 個胺基酸、小於 80 個胺基酸、小於 40 個胺基酸、小於 20 個胺基酸、小於 15 個胺基酸、小於 10 個胺基酸或小於 5 個胺基酸。形成肽基 IL-7Rαγc 配體連接子之胺基酸可包含天然存在之胺基酸及/或非天然存在之胺基酸。

【0313】 肽基 IL-7Rαγc 配體連接子可包含例如可撓性胺基酸，諸如甘胺酸。可撓性連接子可包括小的非極性胺基酸(諸如甘胺酸)或極性胺基酸。此等胺基酸之小尺寸提供可撓性且允許連接功能域之活動性。絲胺酸或蘇胺酸之併入可藉由與水分子形成氫鍵而維持連接子在水溶液中之穩定性，且由此降低連接子與蛋白質部分之間的不利相互作用。可包括諸如離胺酸及麩胺酸之胺基酸

以改良溶解性。可選擇肽基 IL-7Rαγc 連接子之長度以提供 IL-7Rα 配體與 Rγc 配體之間的適合間隔以促進與 IL-7R 的所需相互作用，諸如增強促效活性。可撓性連接子之實例包括$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)及前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為例如 1 至 20 之整數。

【0314】 肽基 IL-7Rαγc 配體連接子可為剛性連接子。剛性連接子可富含脯胺酸，且可包括其他胺基酸，諸如丙胺酸、離胺酸及/或麩胺酸。剛性連接子可具有序列$(PX)_n$ (SEQ ID NO: 9429)，其中 X 可為例如丙胺酸、離胺酸或麩胺酸，且 n 可為 1 至 20 之整數。剛性連接子之實例包括$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 可為例如 1 至 20 之整數。n 之值可為例如大於 5、大於 10、大於 20、大於 30、大於 40 或大於 50。

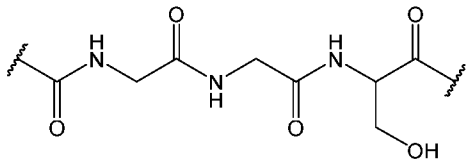
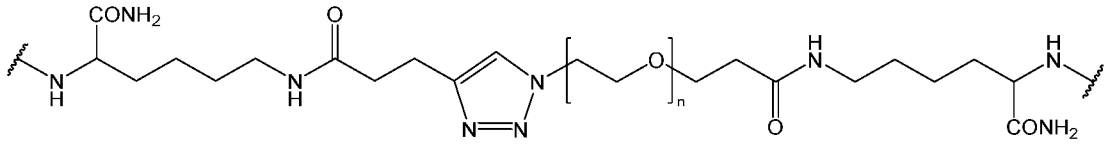
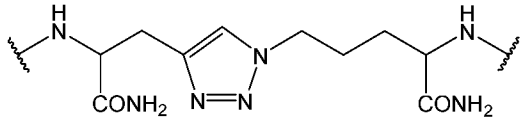
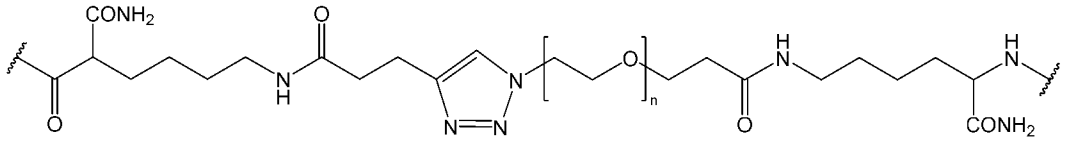
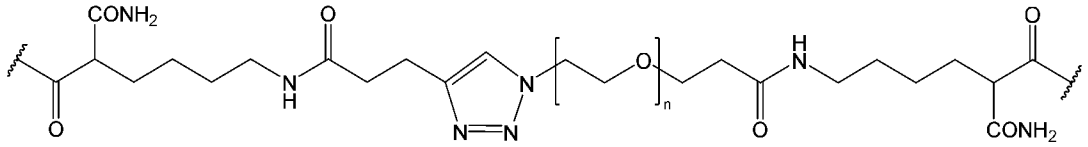
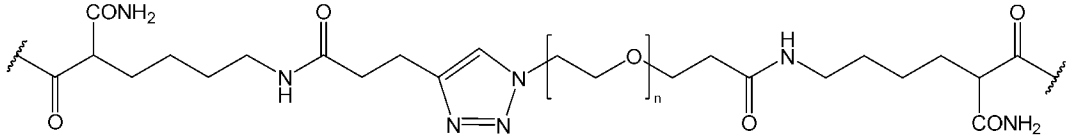
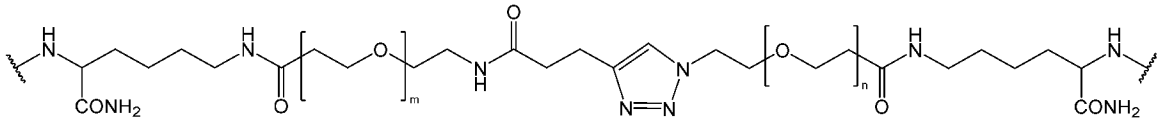
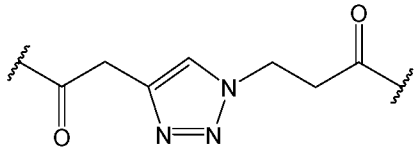
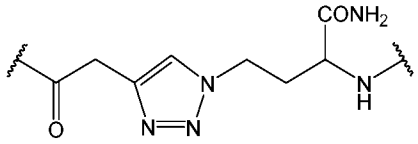
【0315】 肽基 IL-7Rαγc 配體連接子可包含例如$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)或前述中之任一者之組合，其中 n 獨立地為 1 至 20 之整數。n 之值可為例如大於 5、大於 10、大於 20、大於 30、大於 40 或大於 50。舉例而言，肽基配體連接子可為-G-G- (SEQ ID NO: 9399)、-G-G-G- (SEQ ID NO: 9400)、-G-G-S- (SEQ ID NO: 9402)、-G-G-G-S- (SEQ ID NO: 9403)、-G-G-G-G-S-G-G- (SEQ ID NO: 9404)或-G-G-S-G-G-S- (SEQ ID NO: 9405)。包含肽基 IL-7Rαγc 配體連接子之 IL-7Rαγc 配體可使用非重組方法，諸如使用如實例 1 中所描述之固相合成來合成，或可使用重組 DNA 技術來合成。

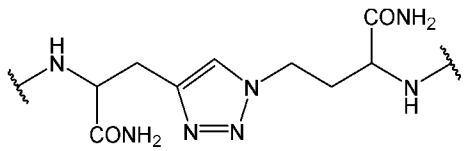
【0316】 IL-7Rαγc 配體連接子可包含合成化學 IL-7Rαγc 配體連接子。化學合成 IL-7Rαγc 配體連接子係指使用化學方法合成之連接子，且可包括胺基酸或可不包括胺基酸。合成化學 IL-7Rαγc 配體連接子可包含三唑部分。

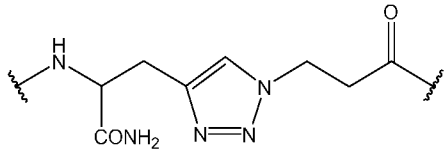
【0317】 合成化學配體連接子可具有例如如表 1 中所示之式(L1)-(L17)之

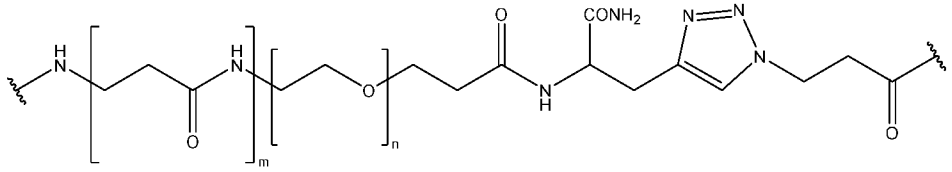
結構。

表 1. IL-7Rαγc 化學連接子.

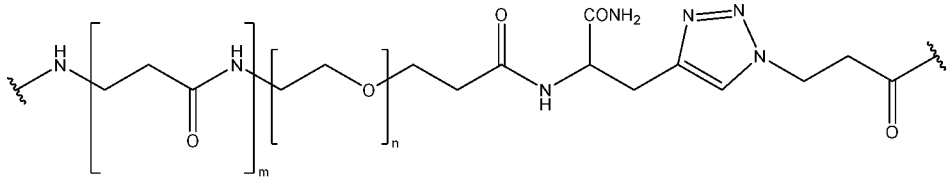
式編號	化學結構
(L1)	
(L2)	 n=2
(L3)	
(L4)	 n = 2
(L5)	 n=2
(L6)	 n = 2
(L7)	 M = 4 且 n = 2
(L8)	
(L9)	

(L10) 

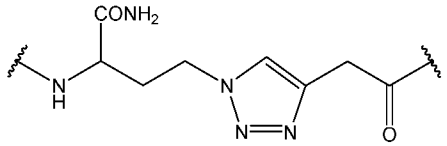
(L11) 

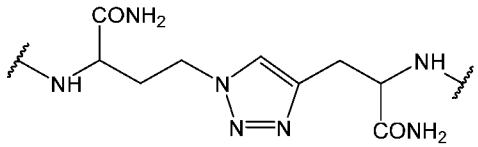
(L12) 

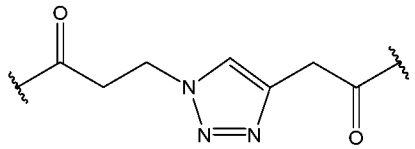
m = 2，n = 1

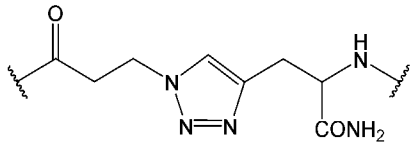
(L13) 

m = 2，n = 4

(L14) 

(L15) 

(L16) 

(L17) 

【0318】 在 IL-7Rαγc 配體連接子(L2)、(L4)-(L7)、(L12)及(L13)中，m 及/或 n 可獨立地為例如 1 至 10 之整數。

【0319】 化學合成 IL-7Rαγc 配體連接子可使用點擊化學合成，以提供具有 IL-7Rα 及 Rγc 配體之各種 C/N 取向的 IL-7Rαγc 配體。C/N 取向係指 IL-7Rα 及 Rγc 之鍵合至 IL-7Rαγc 配體連接子的末端。舉例而言，對於具有 C/N 取向之

IL-7Rαγc 配體而言，IL-7Rα 配體之 C 端鍵合至 IL-7Rαγc 配體連接子，且 Rγc 配體之 N 端鍵合至 IL-7Rαγc 配體連接子。作為另一實例，對於具有 N/C 取向之 IL-7Rαγc 配體而言，IL-7Rα 配體之 N 端鍵合至 IL-7Rαγc 配體連接子，且 Rγc 配體之 C 端鍵合至 IL-7Rαγc 配體連接子。

【0320】 用於製備具有合成配體連接子之 IL-7Rαγc 配體之合成方法之實例描述於實例 2 中。

【0321】 IL-7Rα 及 Rγc 配體可使用標準固相肽合成及 Fmoc 保護的胺基酸來製備。可用 Fmoc-炔丙基甘胺酸或 2-(Fmoc-NH)-疊氮基-戊酸之活化溶液處理膨脹樹脂，以得到對應 Fmoc 保護的樹脂。含炔部分及含疊氮化物部分可經組態以具有例如所需長度、剛性/可撓性、極性、親脂性及/或空間特性。已保護樹脂可經受重複循環之 Fmoc-胺基酸偶聯與 HATU 活化及 Fmoc 移除，以合成各別 IL-7Rα 配體或 Rγc 配體。在自 IL-7Rα 或 Rγc 配體之最後一個胺基酸移除 Fmoc 及使末端胺基醯化之後，配體可自樹脂裂解出且進行純化。

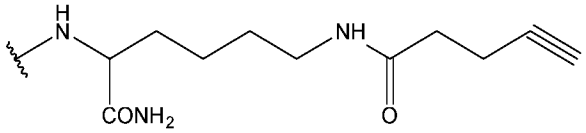
【0322】 鍵合至 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之含炔烴部分及含疊氮化物部分可例如在 $CuSO_4$ 及金屬螯合劑存在下反應，得到包含合成化學 IL-7Rαγc 配體連接子之 IL-7Rαγc 配體。已反應的含炔部分及含疊氮化物部分形成化學配體連接子。舉例而言，參考表 1 至 3，可使表 2 中之式(AL)之含炔烴部分與表 3 中之式(AZ)之含疊氮化物部分反應，得到表 1 中之式(L)之合成 IL-7Rαγc 配體連接子。

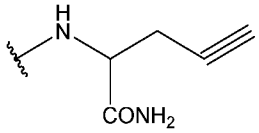
【0323】 使用此點擊化學方法，可合成包含具有不同 N 端及 C 端取向以及不同配體連接子長度之 IL-7Rα 及 Rγc 配體的 IL-7Rαγc 配體。

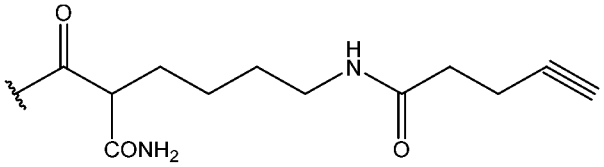
【0324】 含炔部分之實例在表 2 中提供，且含疊氮化物部分之實例在表 3 中提供。

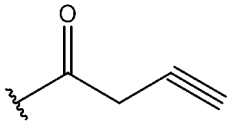
表 2. 含炔部分之實例.

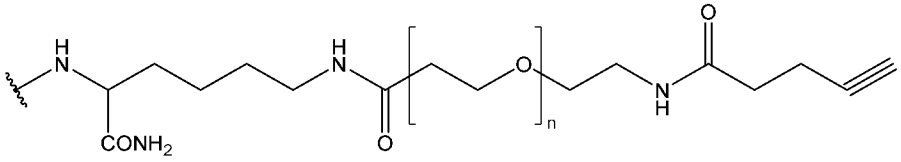
式編號	化學結構

(AL1) 

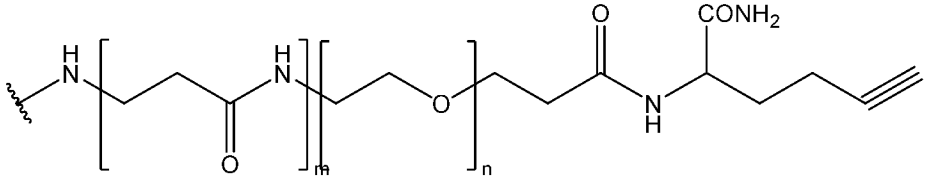
(AL2) 

(AL3) 

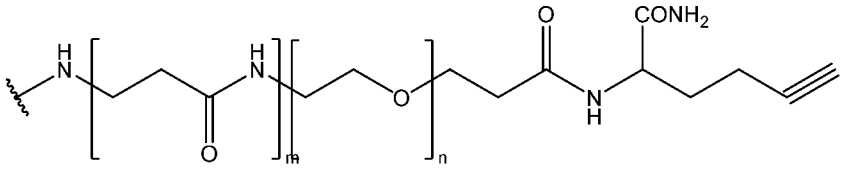
(AL4) 

(AL5) 

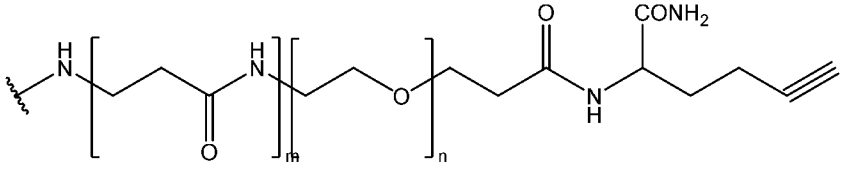
n = 4

(AL6) 

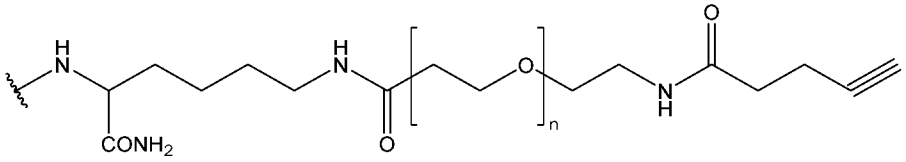
m = 2 且 n = 1

(AL7) 

m=2 且 n=4

(AL8) 

m=1 至 10，且 n =1 至 10

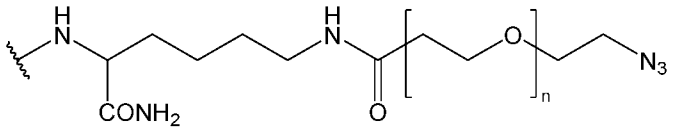
(AL9) 

m=1 至 10，且 n =1 至 10

表 3. 含疊氮化物部分之實例.

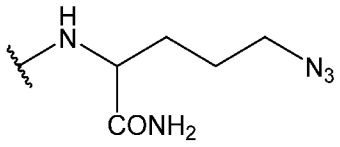
式編號 化學結構

(AZ1)

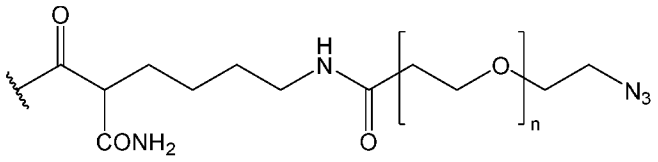


n = 2

(AZ2)

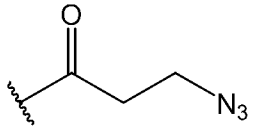


(AZ3)

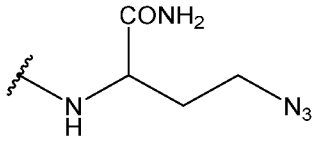


n = 1 或 2

(AZ4)



(AZ5)



【0325】 IL-7Rαγc 配體可包含 N 端及/或 C 端修飾以預防被胺基肽酶及羧基肽酶降解或使該降解最小化。端基之實例包括 N 端上之乙醯基及 C 端上之甲醯胺基。

【0326】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含例如具有式(4)之結構的部分：

-AL-L-GL- (4)

其中 AL 包含 IL-7Rα 配體，L 包含 IL-7Rαγc 配體連接子，且 GL 包含 Rγc 配體。

【0327】 式(4)之部分可以小的化學部分封端，且可具有例如以下之分子量：小於 12,000 Da、小於 11,000 Da、小於 10,000 Da、小於 9,000 Da、小於 8,000 Da、小於 7,000 Da、小於 6,000 Da、小於 5,000 Da、小於 4,000 Da、小於 3,000 Da、小於 2,000 Da 或小於 1,000 Da。IL-7Rαγc 配體可具有例如以下之分

子量：1,000 Da 至 12,000 Da、2,000 Da 至 11,000 Da、3,000 Da 至 10,000 Da 或 4,000 Da 至 9,000 Da。

【0328】 在式(4)之 IL-7Rαγc 配體中，AL 可包含 IL-7Rα 配體，該配體具有 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的經截短胺基酸序列，或具有相對於 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列；GL 可包含 Rγc 配體，該配體具有 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列，或具有相對於 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列；且 L 可包含肽基 IL-7Rαγc 配體連接子或合成化學 IL-7Rαγc 配體連接子。適合的肽基 IL-7Rαγc 配體連接子之實例揭示於圖 14A 至圖 14D 中，且適合的合成化學配體連接子之實例揭示於圖 13A 至圖 13B 中。

【0329】 在式(4)之 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體之 N 端或 C 端可與 IL-7Rαγc 配體連接子結合，且 Rγc 配體之 N 端或 C 端可與 IL-7Rαγc 配體連接子結合。舉例而言，IL-7Rα 配體(BL)之 C 端可與 IL-7Rαγc 配體連接子(L)結合，且 Rγc 配體(GL)之 N 端可與 IL-7Rαγc 配體連接子(L)結合。

【0330】 在式(4)之 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體及 Rγc 配體中之每一者可包含一或多個與配體之 N 端及/或 C 端結合之側接胺基酸。舉例而言，IL-7Rα 配體之 N 端及 C 端兩者均可包含-$(G)_n$-，且 Rγc 配體之 N 端及 C 端兩者均可包含-$(G)_n$- (SEQ ID NO: 9385)，其中 n 為 1 至 10 之整數，諸如 1 至 8、2 至 6 或 2 至 4。側接胺基酸可與 IL-7Rαγc 配體連接子結合。

【0331】 式(4)之 IL-7Rαγc 配體可在 N 端上包含乙醯基端基及在 C 端上包含甲醯胺基。

【0332】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含式(4a)之結構：

$$-(A)_n-AL_a-(A)_n-L_a-(A)_n-GL_a-(A)_{n-1}- \quad (4a)$$

其中，

各 N 可獨立地為 0 至 10 之整數；

AL_a 可為 IL-7Rα 配體，該配體包含選自 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列或經截短胺基酸序列，或包含相對於 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%或大於 90%序列相似性的胺基酸序列；

GL_a 可為 Rγc 配體，該配體包含選自 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列或經截短胺基酸序列，或包含相對於 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%或大於 90%序列相似性的胺基酸序列；

各 A 可獨立地選自胺基酸；及

L_a 可為包含 1 至 50 個胺基酸之肽基配體連接子。

【0333】 在式(4a)之 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體之 C 端可與肽基配體連接子結合，且 Rγc 配體之 N 端可與肽基配體連接子結合。

【0334】 在式(4a)之 IL-7Rαγc 配體中，各 n 可獨立地選自例如 0 至 8、0 至 6、0 至 4 或 0 至 2 之整數。舉例而言，n 可為 0、1、2 或 3。

【0335】 各 A 可獨立地選自天然存在或非天然存在之胺基酸。各 A 可獨立地選自可撓性胺基酸，諸如甘胺酸及絲胺酸。各 A 可為甘胺酸。

【0336】 L_a 可包含例如 1 至 40 個胺基酸、1 至 30 個胺基酸、1 至 20 個胺基酸、1 至 10 個胺基酸或 1 至 5 個胺基酸。L_a 可選自肽基配體連接子。舉例而言，L_a 可為$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9323)、$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9388)、

$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)或前述中之任一者之組合，其中 p 可獨立地為 1 至 10 之整數。

【0337】 包含化學 IL-7Rαγc 配體連接子之 IL-7Rαγc 配體之實例列舉於圖 13A 至圖 13D 中。

【0338】 包含肽基 IL-7Rαγc 配體連接子之 IL-7Rαγc 配體之實例列舉於圖 14A 至圖 14D 中。

【0339】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含二硫鍵。IL-7Rα 配體及 Rγc 配體可包含至少兩個半胱胺酸。IL-7Rα 配體之至少兩個半胱胺酸可經由二硫鍵與另一半胱胺酸結合，且 Rγc 配體之至少兩個半胱胺酸中之每一者可經由二硫鍵與半胱胺酸結合。

【0340】 在 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體之兩個半胱胺酸可經由二硫鍵結合在一起，及/或 Rγc 配體之兩個半胱胺酸可經由二硫鍵結合在一起。在 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體之半胱胺酸可經由二硫鍵與 Rγc 配體之半胱胺酸結合，或 IL-7Rα 配體之兩個半胱胺酸中之每一者可與 Rγc 配體之半胱胺酸結合。舉例而言，在具有結構(5)之 IL-7Rαγc 配體中：

$$-X-C^1-X-C^2-X-L-Y-C^3-Y-C^4-Y- \quad (5)$$

其中-X-C^1-X-C^2-X-表示具有兩個半胱胺酸 C^1 及 C^2 之 IL-7Rα 配體的胺基酸序列，諸如 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者，且其中各 X 獨立地為一或多個胺基酸；-Y-C^3-Y-C^4-Y-表示具有兩個半胱胺酸 C^3 及 C^4 之 Rγc 配體的胺基酸序列，諸如 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者，且其中各 Y 獨立地為一或多個胺基酸；且-L-為將 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體偶聯的 IL-7Rαγc 配體連接子。

【0341】 在式(5)之 IL-7Rαγc 配體中，C^1 可與 C^2 結合，且 C^3 可經由二硫鍵與 C^4 結合；C^1 可與 C^3 結合，且 C^2 可經由二硫鍵與 C^4 結合，或 C^1 可與 C^4 結

合且 C^2 可經由二硫鍵與 C^3 結合。

【0342】 含有大於 2 個半胱胺酸之 IL-7Rαγc 配體可具有較佳的 Cys-Cys 鍵(二硫橋鍵)模式(其呈現最大活性)，諸如 Cys 1-2 及 Cys 3-4；及其他二硫鍵模式，其可呈現所需活性且具有有用特性。

【0343】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含：IL-7Rα 配體，其具有 SEQ ID NO: 410 或 420-461、SEQ ID NO: 410 或 420-461 的經截短胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 410 或 420-461 具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列；及 Rγc 配體，其具有 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031、SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 的經截短胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0344】 在 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體之 C 端可與 Rγc 配體之 N 端連接。

【0345】 IL-7Rαγc 配體可包含：IL-7Rα 配體，其相對於 SEQ ID NO: 410 或 420-461 具有大於 70%、大於 80%或大於 90%胺基酸序列相似性；及 Rγc 配體，其相對於 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 70%、大於 80%或大於 90%胺基酸序列相似性。

【0346】 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體中之每一者可獨立地包含一或多個側接胺基酸，諸如一或多個甘胺酸。舉例而言，IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之 N 端及 C 端中之每一者可獨立地包含甘胺酸。

【0347】 IL-7Rα 配體之 N 端可經由可撓性連接子與 Rγc 配體之 C 端偶聯，該可撓性連接子包含例如 1 至 50 個胺基酸、1 至 40 個、1 至 30 個、1 至 20 個、1 至 10 個或 1 至 5 個。可撓性連接子可包含例如大於 5 個胺基酸、大於 10

個、大於 20 個、大於 30 個、大於 40 個或大於 50 個胺基酸。連接子可為例如 $(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為 1 至 5 之整數。舉例而言，連接子可為 GGGGS (SEQ ID NO: 9395)或 GGGGSGG (SEQ ID NO: 9404)。

【0348】 IL-7Rαγc 配體可包含 SEQ ID NO: 2012 (-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ-)之胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 2012 具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性之胺基酸序列。

【0349】 IL-7Rαγc 配體可包含 SEQ ID NO: 2058 (-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{300}-GGVVCQDWEGVELCWQ-)之胺基酸序列，或可包含相對於 SEQ ID NO: 2058 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性之胺基酸序列，其中 X^{300} 可包括 1 至 20 個胺基酸。舉例而言，X^{300} 可選自 $(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為 1 至 5 之整數。舉例而言，X^{300} 可選自 $(P)_n$ (SEQ ID NO: 9420)或 $(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數。X^{300} 可包含例如 $(PX)_n$ (SEQ ID NO: 9429)，其中各 X 可獨立地選自丙胺酸、離胺酸或麩胺酸，且 n 可為 1 至 20 之整數。X^{300} 可為 $(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9423)，其中 n 可為例如 1 至 10 之整數。

【0350】 IL-7Rαγc 配體可包含 SEQ ID NO: 2059 (-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{301}-VVCQDWEGVELCWQ-)之胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 2059 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性之胺基酸序列，其中 X^{301} 包括 1 至 20 個

胺基酸。舉例而言，X^{301} 可選自$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為 1 至 5 之整數。

【0351】 在具有 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2059 中之任一者或相對於 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2059 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性之胺基酸序列的 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體的半胱胺酸可經由二硫鍵結合在一起，且 Rγc 配體的半胱胺酸可經由二硫鍵結合在一起。在某些 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體之半胱胺酸可與 Rγc 配體之半胱胺酸結合。

【0352】 基於具有 SEQ ID NO: 454 之 IL-7Rα 配體及生物素標記肽::NA-HRP 複合體，具有 SEQ ID NO: 407、454 及 457 之經截短 IL-7Rα 配體之 ELISA 競爭分析的結果顯示於圖 7 (對於 C 端截短而言)中及圖 8 (對於 N 端截短而言)中。

【0353】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2064-2073 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2064	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2065	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2066	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2067	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2068	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2069	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2070	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2071	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2072	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2073	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM$(PA)_8$GVVCQDWEGVELCWQGG

【0354】 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2060-2063 和 2074-2094 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2060	IEGRGGQCIHWDIETLLSCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2061	IEGRGGVPWCTLDPGSLQCAWFGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2062	IEGRGGRYECADLPGGLHCEFRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2063	RHFDDIIPWCTLDPGSLQCAYLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2074	HLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2075	VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGRHFDDIIPWCTLDPGSLQCAYL

SEQ ID NO: 2076 VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKH
SEQ ID NO: 2012 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2077 HCKHWDLESLLLCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2078 QCVHWDLDTLFGCIREQLELGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2079 VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGQCVHWDLDTLFGCIREQLEL
SEQ ID NO: 2080 IRSCLWQPGALHCTWWAEEEPVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2081 VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGIRSCLWQPGALHCTWWAEEEPV
SEQ ID NO: 2082 IPWCLLDPGGLQCVWLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2083 VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGIPWCLLDPGGLQCVWL
SEQ ID NO: 2084 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQG
SEQ ID NO: 2085 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2086 GVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2087 GGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2088 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2089 WGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2090 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2091 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2092 VHRIPWCTLDPGGLQCAWIRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2093 VHRIPWCTLDPGGLQCAWVRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2094 VHRIPWCTLDPGGLQCAWARQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ

【0355】 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2095-2109 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2095 GVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQG
SEQ ID NO: 2096 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2097 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2098 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2099 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2100 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2101 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2102 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2103 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2104 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2105 IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2106 IPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2107 IPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2108 IPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2109 IPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ

【0356】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0357】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列可獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0358】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。胺基酸取代可為保守胺基酸取代。

【0359】 具有 SEQ ID NO: 2060-2109 之 IL-7Rαγc 配體可以小於 100 μM 之 IC_{50} 與人類 Rγc 次單位結合。

【0360】 IL-7Rαγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸相似性的胺基酸序列。

【0361】 Rγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 2060-2109 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0362】 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2110 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2111 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQ-X^{400}-VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2112 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLR-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2113 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKH-X^{400}-VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2114 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRM-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2115 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2116 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQ-X^{400}-VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2117 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLR-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2118 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKH-X^{400}-VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2119 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRM-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2120 IPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2121 IPWCTLDPGGLQCAWLRQ-X^{400}-VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2122 IPWCTLDPGGLQCAWLR-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2123 IPWCTLDPGGLQCAWLGKH-X^{400}-VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2124 IPWCTLDPGGLQCAWLRM-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ

【0363】 在具有 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{400} 可選自例如(G)n (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)

或前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為 1 至 5 之整數。

【0364】 在具有 2110-2124 中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{400} 可為-GGGGSGG- (SEQ ID NO: 9404)。

【0365】 在具有 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，配體可在各末端上包含側接甘胺酸，諸如在一或兩個末端上包含兩個側接甘胺酸。

【0366】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0367】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列可獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0368】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。胺基酸取代可為保守胺基酸取代。

【0369】 具有 SEQ ID NO: 2110-2124 之 IL-7Rαγc 配體可以小於 100 μM 之 IC_{50} 與人類 Rγc 次單位結合。

【0370】 IL-7Rαγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸相似性的胺基酸序列。

Rγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0371】 IL-7Rαγc 配體係選自具有以下中之任一者之胺基酸序列的肽：式(6) (SEQ ID NO: 2125)之胺基酸序列、式(6a) (SEQ ID NO: 2126)之胺基酸序列、式(6b) (SEQ ID NO: 2127)之胺基酸序列、式(6c) (SEQ ID NO: 2128)之胺基酸序列、式(6d) (SEQ ID NO: 2129)之胺基酸序列、式(6e) (SEQ ID NO: 2130)之胺基酸序列、式(6f) (SEQ ID NO: 2131)之胺基酸序列、式(6g) (SEQ ID NO: 2132)之胺基酸序列、式(6)-(6g)中之任一者之經截短胺基酸序列、與式(6)-(6g)中之任一者具有大於 80%序列相似性之胺基酸序列或前述中之任一者之組合：

$-X^{198}-X^{199}-X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-$X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}$-VVCQDWEGVELCWQ-

(6)

$-X^{199}-X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-$X^{217}-X2^{18}-X^{219}-X^{400}$-VVCQDWEGVELCWQ-

(6a)

$-X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-$X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}$-VVCQDWEGVELCWQ-

(6b)

-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-$X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}$-VVCQDWEGVELCWQ-

(6c)

$-X^{198}-X^{199}-X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-$X^{217}-X^{218}-X^{400}$-VVCQDWEGVELCWQ-

(6d)

$-X^{198}-X^{199}-X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-$X^{217}-X^{400}$-VVCQDWEGVELCWQ-

(6e)

$-X^{198}-X^{199}-X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6f)

$–X^{198}–X^{199}–X^{200}$-I-P-W-C-T-L-D-P-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6g)

其中，

X^{198}係選自A、G、P、S、T及V；

X^{199}係選自F、H、W及Y；

X^{200}係選自A、G、H、K、P、R、S及T；

X^{210}係選自A、G、P、S及T；

X^{217}係選自A、G、H、K、P、R、S及T；

X^{218}係選自胺基酸及單鍵；

X^{219}係選自胺基酸及單鍵；及

X^{400}係選自$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中n為1至5之整數。

【0372】 在式(6)-(6g)中之任一者之IL-7Rαγc配體中，

X^{198}係選自V及G；

X^{199}係選自H及W；

X^{200}係選自R及G；

X^{210}係選自G及S；

X^{217}係選自R及G；

X^{218}係選自Q、G、K及單鍵；及

X^{219}係選自G、H、M,及單鍵。

【0373】 在式(6)-(4g)中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{198}可為 V，X^{199}可為H，且X^{200}可為R。

【0374】 在式(6)-(6g)中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{198}可為 G，X^{199}可為W，且X^{200}可為G。

【0375】 在式(6)-(6g)中之任一者之IL-7Rαγc配體中，X^{210}可為G。

【0376】 在式(6)-(6g)中之任一者之IL-7Rαγc配體中，X^{210}可為S。

【0377】 在式(6)-(6g)中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{217} 可為 R。

【0378】 在式(6)-(6g)中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{217} 可為 R，X^{218} 可為 Q，且 X^{219} 可為 M。

【0379】 在式(6)-(6g)中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{217} 可為 G，X^{218} 可為 K，且 X^{219} 可為 H。

【0380】 在式(6)-(6g)中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rα 配體可由如前九(9)個段落中所定義之變型之任何組合定義。

【0381】 在具有 2125-2139 中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，X^{400} 可為-GGGGSGG- (SEQ ID NO: 9404)。

【0382】 在具有 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者之 IL-7Rαγc 配體中，配體可在各末端上包含側接甘胺酸，諸如在各末端上包含兩個側接甘胺酸。

【0383】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0384】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2070-2090 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列可獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0385】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可包含選自 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2070-2095 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。胺基酸取代可為保守胺基酸取代。

【0386】 具有 SEQ ID NO: 2125-2132 之 IL-7Rαγc 配體可以小於 100 μM 之 IC_{50} 與人類 Rγc 次單位結合。

【0387】 IL-7Rαγc 配體可包含相對於 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者

之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之胺基酸相似性的胺基酸序列。

【0388】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可以 1 pM 至 100 μM、10 pM 至 10 μM、100 pM 至 1 μM、0.001 μM 至 1 μM 或 0.01 μM 至 1 μM 之 IC_{50} 與 IL-7R (諸如人類 IL-7R)結合。

【0389】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可以小於 100 μM、小於 10 μm、小於 1 μm、小於 100 pM、小於 10 pM 或小於 1 pM 之 IC_{50} 與 IL-7R (諸如人類 IL-7R)結合。

【0390】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可以 1 pM 至 100 μM、10 pM 至 10 μM、100 pM 至 1 μM、0.001 μM 至 1 μM 或 0.01 μM 至 1 μM 之 IC_{50}，與 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位中之每一者(諸如人類 IL-7Rα 次單位及人類 Rγc 次單位中之每一者)結合。

【0391】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可以小於 100 μm、小於 10 μm、小於 1 μm、小於 100 pM、小於 10 pM 或小於 1 pM 之 IC_{50}，與 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位中之每一者(諸如人類 IL-7Rα 次單位及人類 Rγc 次單位中之每一者)結合。

【0392】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體之 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化的 EC_{50} 可為例如小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 100 pM、小於 10 pM 或小於 1 pM。

【0393】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體之 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化的 EC_{50} 可為例如 1 pM 至 100 μM、10 pM 至 10 μM、100 pM 至 1 μM、0.001 μM 至 1 μM 或 0.01 μM 至 1 μM。

【0394】 由本發明提供之串聯 IL-7Rαγc 配體可包含兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體。兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體可結合在一起以形成線性或非線性結

構。舉例而言，串聯 IL-7Rαγc 配體可具有式(7a)或式(7b)之結構：

$$AGL\text{-}(\text{-}L_{t1}\text{-}AGL\text{-})_{n1}\text{-}L_{t1}\text{-}AGL \quad (7a)$$

$$L_{t2}\{(\text{-}L_{t1}\text{-}AGL\text{-})_{n2}\text{-}L_{t1}\text{-}AGL\}_{p} \quad (7b)$$

其中，

各 AGL 可獨立地選自 IL-7Rαγc 配體；

L_{t1} 可為二價串聯連接子；

L_{t2} 可為 p 價串聯連接子；

n1 可為 1 至 6 之整數；

n2 可為 0 至 6 之整數；及

p 可為 3 至 8 之整數。

【0395】 在式(7a)及(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，各 IL-7Rαγc 配體可相同。

【0396】 在式(7a)及(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，至少一個 IL-7Rαγc 配體可不同於另一 IL-7Rαγc 配體。

【0397】 在式(7a)及(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，各 IL-7Rαγc 配體可獨立地經由各別 IL-7Rαγc 配體之 N 端或經由其 C 端與串聯連接子結合。

【0398】 在式(7a)及(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，IL-7Rαγc 配體中之每一者可包含一或多個側接胺基酸。

【0399】 串聯連接子 L_{t1} 及 L_{t2} 可為肽基串聯連接子，且可具有例如 1 至 50 個胺基酸、2 至 40 個胺基酸或 5 至 30 個胺基酸。

【0400】 串聯連接子可包含化學連接子，諸如由本發明提供之含三唑連接子。

【0401】 各二價串聯連接子 L_{t1} 可與其他二價串聯連接子中之每一者相同，或二價串聯連接子中之至少一者可不同於另一串聯連接子。

【0402】 在式(7a)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，n 可為例如 1、2、3、4、5 或 6。

【0403】 在式(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，各 n 可獨立地選自 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0404】 在式(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體中，p 可為例如 3、4、5、6、7 或 8。

【0405】 p 價串聯連接子可包含任何適合的多官能化學部分。舉例而言，式(7a)及(7b)之串聯 IL-7Rαγc 配體可具有小於 10,000 Da、小於 6,000 Da、小於 2,000 Da、小於 1,000 Da 或小於 500 Da 之分子量。

【0406】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可與天然存在之蛋白質或合成分子結合，以得到 IL-7Rαγc 配體構築體。適合的構築體搭配物之實例包括聚合物、蛋白質、Fc 片段、免疫球蛋白片段及抗體。

【0407】 IL-7Rαγc 配體構築體可經組態以提供所需藥物動力學特性、提供降低的免疫原性、靶向特定細胞群體及/或提供增強的治療功效。

【0408】 IL-7Rαγc 配體可經由構築體連接子與構築體搭配物結合。

【0409】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含單個與構築體搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體或兩個或更多個與構築體搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體。

【0410】 兩個或更多個與構築體搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體中之每一者可相同，或該等 IL-7Rαγc 配體中之至少一者可不同於其他與構築體搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體中的至少一者。例如關於 IL-7Rα 配體之胺基酸序列、Rγc 配體之胺基酸序列、IL-7Rαγc 配體連接子之胺基酸序列或化學結構及/或側接胺基酸之胺基酸序列而言，IL-7Rαγc 配體可不同。

【0411】 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由各別構築體連接子與構築體搭配物結合。各別構築體連接子中之每一者可相同，或至少一個構築體連

接子可不同於至少一個其他構築體連接子。例如關於構築體連接子之長度及/或化學組成(諸如胺基酸序列)而言，構築體連接子可不同。

【0412】 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由各別 IL-7Rαγc 配體之 N 端或經由其 C 端與構築體搭配物結合。

【0413】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含與構築體搭配物結合之串聯 IL-7Rαγc 配體。串聯 IL-7Rαγc 配體可經由構築體連接子與構築體搭配物結合。

【0414】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含單個與構築體搭配物結合之串聯 IL-7Rαγc 配體或兩個或更多個與構築體搭配物結合之串聯 IL-7Rαγc 配體。

【0415】 兩個或更多個與構築體搭配物結合之串聯 IL-7Rαγc 配體中之每一者可相同，或該等串聯 IL-7Rαγc 配體中之至少一者可不同於其他與構築體搭配物結合之串聯 IL-7Rαγc 配體中的至少一者。例如關於 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體連接子、串聯連接子及/或側接胺基酸而言，串聯 IL-7Rαγc 配體可不同。

【0416】 串聯 IL-7Rαγc 配體中之每一者可經由各別構築體連接子與構築體搭配物結合。各別構築體連接子中之每一者可相同，或至少一個構築體連接子可不同於至少一個其他構築體連接子。例如關於長度及/或化學組成而言，構築體連接子可不同。

【0417】 串聯 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由各別串聯 IL-7Rαγc 配體之 N 端或 C 端與構築體搭配物結合。

【0418】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含與構築體搭配物結合之至少一個 IL-7Rα 配體及至少一個串聯 Rγc 配體。該至少一個 IL-7Rα 配體及該至少一個 Rγc 配體中之每一者可獨立地經由構築體連接子與構築體搭配物結合。舉例而言，IL-7Rαγc 配體構築體可包含 1 至 10 個由本發明提供之 IL-7Rα 配體及 1 至 10 個由本發明提供之 Rγc 配體。

【0419】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含例如至少一個 IL-7Rαγc 配體、至少一個串聯 IL-7Rαγc 配體、至少一個 IL-7Rα 配體及/或至少一個 Rγc 配體，其限制條件為 IL-7Rαγc 配體構築體包含至少一個 IL-7Rα 配體及至少一個 Rγc 配體。

【0420】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含一或多個與分子之側鏈(諸如胺基酸之側鏈)結合之 IL-7Rαγc 配體，從而形成聚合物或蛋白質。

【0421】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含一或多個 IL-7Rαγc 配體，其中該一或多個 IL-7Rαγc 配體併入聚合物或多肽之主鏈中。因此，IL-7Rαγc 配體構築體可包含一或多個 IL-7Rαγc 配體,其中該一或多個 IL-7Rαγc 配體與多肽之 N 端結合、與多肽之 C 端結合、與多肽之胺基酸側鏈結合及/或併入多肽之胺基酸序列中。

【0422】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體構築體包括融合蛋白。

【0423】 適合的融合蛋白搭配物之實例包括 Fc 片段、免疫球蛋白(諸如 IgG1、IgG2 及 IgG4)、免疫球蛋白片段(諸如 IgG1、IgG2 及 IgG4 片段)、天然存在之蛋白質(諸如人類血清白蛋白(HSA)、抗體、其他人類蛋白質及其突變體及/或變體)、蛋白質及多肽。融合蛋白搭配物可為天然存在之蛋白質、經修飾之天然存在之蛋白質或合成蛋白質。

【0424】 融合搭配物可用於提供所需藥物動力學概況，用於細胞靶向、用於雙重藥理學及/或用於增強功效。

【0425】 舉例而言，可將由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體與增加 IL-7Rαγc 配體之循環半衰期之蛋白質融合。治療性蛋白與 IgG 或 IgG-Fc 鏈之融合可藉由增加蛋白質之流體動力半徑(從而降低腎清除率)及經由新生 Fc 受體(FcRn)-介導之融合蛋白之再循環(從而延長循環半衰期)而實現此。其他融合蛋白可設計成調節特性，諸如藥物動力學、生物分佈、藥效學(pharmacodynamics)、藥理學、細胞毒性、選擇性及/或靶向。

【0426】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體融合蛋白可包含一或多個與融合蛋白搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體。一或多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由各別 IL-7Rαγc 配體之 N 端或經由其 C 端與融合蛋白搭配物結合。一或多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可相同。一或多個 IL-7Rαγc 配體中之至少一者可不同於至少一個其他 IL-7Rαγc 配體。在 IL-7Rαγc 配體與融合搭配物蛋白質之間的接合處之胺基酸序列可為兩個蛋白質序列之直接融合物或可為間插有肽基融合連接子的融合物。可包括作為 IL-7Rαγc 配體與融合搭配物之間的間隔子的肽基連接子。肽基連接子可促進恰當蛋白質摺疊及組分蛋白質與一或多個 IL-7Rαγc 配體之穩定性，改良蛋白質表現及/或可增強 IL-7Rαγc 配體及/或融合搭配物之生物活性。

【0427】 IL-7Rαγc 配體融合蛋白中使用之肽基構築體連接子可設計成非結構化的可撓性肽。肽基連接子可例如富含甘胺酸及絲胺酸，諸如某一序列之重複序列，諸如$(G)_n$(SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$(SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9388)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)或前述中之任一者之組合，其中 n 獨立地為 1 至 10 之整數。具有完全延伸的 β-股構形之可撓性肽基連接子可具有例如每殘基 3.5 Å 之端對端長度。因此，具有 5、10、15 或 10 個殘基之肽基連接子之最大完全延長長度可分別為例如 17.5 Å、35 Å、52.5 Å、70 Å、140 Å 或大於 140Å。

【0428】 肽基構築體連接子可為剛性連接子，諸如包括脯胺酸及其他胺基酸(諸如丙胺酸、離胺酸或麩胺酸)之連接子。舉例而言，剛性連接子可為$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數，諸如$(PA)_{10}$ (SEQ ID NO: 9428)。肽基構築體連接子可有利於提供個別融合蛋白部分之適當構形及取向，以有助於使 IL-7Rαγc 配體與 IL-7R 之 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 次單位接合；有利於 IL-7Rαγc 配體與 IL-7R 結合，使得能夠進行融合蛋白再循環及/或延長 IL-

7Rαγc 配體之循環半衰期。

【0429】 對於包含一或多個 IL-7Rαγc 配體之融合蛋白之設計及構築而言存在多種選擇，且可經選擇以得到具有所需生物活性及醫藥特徵的 IL-7Rαγc 配體融合蛋白。設計選擇包括例如含有對以下進行選擇之 IL-7Rαγc 配體：IL-7Rα 配體、Rγc 配體及 IL-7Rαγc 配體連接子；融合搭配物蛋白質結合部分；融合蛋白中融合搭配物結合部分之構形；將 IL-7Rαγc 配體與融合搭配物結合之肽基連接子；及融合搭配物蛋白質。

【0430】 一般而言，具有由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之製劑可使用認可的重組 DNA 技術來製備，該等重組 DNA 技術涉及例如聚合酶鏈擴增反應(PCR)、製備質體 DNA、用限制酶裂解 DNA、製備寡核苷酸、接合 DNA、分離 mRNA、將 DNA 引入至適合的細胞中、轉化或轉染宿主及培養宿主。另外，IL-7Rαγc 配體融合蛋白可使用離液劑及使用熟知的電泳、離心及層析方法來分離及純化。

【0431】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體融合蛋白可包含一或多個泛素相關之小修飾(small ubiquitin-related modifier；SUMO)蛋白質。藉由泛素樣修飾劑 SUMO 修飾細胞蛋白質可調節多種細胞過程，諸如細胞核轉運、訊息傳遞及蛋白質之穩定化。一旦與細胞目標共價連接，則SUMO調節蛋白/蛋白質相互作用及蛋白質/DNA 相互作用以及定位目標蛋白且使目標蛋白穩定。

【0432】 舉例而言，IL-7Rαγc 配體可與結合 SUMO 蛋白之第一連接子結合，該 SUMO 蛋白進一步與將 SUMO 蛋白與融合搭配物(諸如 IgG 或 Fc 片段)結合之第二連接子結合。SUMO 融合物可增強表現、促進溶解性及/或促進最佳化的蛋白質摺疊。連接高度穩定結構(諸如在融合搭配物蛋白質之N端或C端處之泛素或 SUMO 之高度穩定結構)可藉由增加穩定性而增加產量。泛素及泛素樣蛋白質之溶解效果亦可部分地藉由泛素及 SUMO 之核心結構之外部親水性及

內部疏水性闡述，以其他方式對於不可溶蛋白質發揮清潔劑樣效果。

【0433】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與提供所需藥物動力學特性之化合物結合。舉例而言，一或多個 IL-7Rαγc 配體可與在全身循環中呈現延長的半衰期之合成聚合物或蛋白質結合，諸如天然存在之蛋白質。

【0434】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體可與延長 IL-7Rαγc 配體之血清半衰期而不增加此類半衰期延長將增加患者中之副作用或不良事件之可能性或強度的風險的分子結合或與該等分子融合。給藥血清半衰期延長之 IL-7Rαγc 配體可允許延長目標覆蓋與較低的全身性最大暴露(C_{max})。血清半衰期延長可允許使用較低投與劑量及/或較不頻繁給藥方案之 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體。

【0435】 IL-7Rαγc 配體之血清半衰期可藉由任何適合的方法延長。此類方法包括將 IL-7Rαγc 配體與已結合新生 Fc 受體之肽連接，或將 IL-7Rαγc 配體與血清半衰期延長之蛋白質(諸如 IgG、IgG Fc 片段)或與人類血清白蛋白(HSA)連接。

【0436】 IL-7Rαγc 配體藥物動力學構築體之實例包括：(a)以重組方式將一或多個 IL-7Rαγc 配體與天然地長半衰期蛋白質或蛋白質域融合，諸如 Fc 融合物、轉鐵蛋白融合物或白蛋白融合物；(b)以重組方式將一或多個 IL-7Rαγc 配體與惰性多肽融合，該惰性多肽諸如 XTEN®、高胺基酸聚合物(homoamino acid polymer；HAP，HAP 化)、脯胺酸-丙胺酸-絲胺酸聚合物(proline-alanine-serine；PAS，PAS 化)、彈性蛋白樣肽(elastin-like peptide；ELP，ELP 化)或明膠樣蛋白 GLK 聚合物；(c)藉由將一或多個 IL-7Rαγc 配體與重複化學部分(諸如聚乙二醇化或玻尿酸)化學結合增加流體動力半徑；(d)藉由聚唾液酸化或藉由與帶負電高度唾液酸化肽(諸如羧基末端肽(絨毛膜促性腺素(CG) β 鏈之 CTP))融合增加一或多個 IL-7Rαγc 配體之負電荷；或(e)將一或多個 IL-7Rαγc 配體與通常

長半衰期蛋白質(諸如人類血清白蛋白(HSA)、轉鐵蛋白)之肽或蛋白結合域結合，與人類免疫球蛋白 IgG 之恆定片段 Fc 鏈融合，或與非天然多肽(諸如 XTEN®)融合。

【0437】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與合成聚合物結合。

【0438】 舉例而言，IL-7Rαγc 配體可與聚乙二醇(PEG)鏈結合(以延長全身循環中之 IL-7Rαγc 配體之半衰期)。PEG 可具有例如 5 kDa 至 100 kDa、10 kDa 至 80 kDa 或 20 kDa 至 60 kDa 之分子量。

【0439】 可化學地或酶促地達成 PEG 化，且結合物之生理及生物化學特性可例如視 PEG 鏈之結構、尺寸、數目及位置而定。PEG 化可藉由掩蔽蛋白質裂解位點及/或藉由增加其流體動力學半徑從而降低腎清除率來延長 IL-7Rα 配體之循環半衰期。

【0440】 IL-7Rαγc 配體可與直鏈或分支鏈單甲氧基聚乙二醇(mPEG)結合，導致分子量及流體動力半徑增加且腎臟之腎絲球過濾率減小。PEG 為高度可撓性的不帶電、大部分非免疫原性的、親水性且非生物可降解分子，其產生比等效地大小的蛋白質更大的流體動力半徑。PEG 化已用於延長藥理學上活性化合物之半衰期。

【0441】 類似於 IgG，血清白蛋白顯示異常長的循環半衰期。此等功能上及結構上無關蛋白質之半衰期延長主要源於與 FcRn 之相互作用。儘管 HSA 在與 IgG 不同的位點處結合 FcRn，但兩種相互作用均為 pH 依賴性的且導致自細胞分解代謝中之 FcRn 介導的救援。IL-7Rαγc 配體構築體包括例如與 HSA 基因融合、與 HSA 結合部分結合及與 HSA 結合抗體或抗體片段融合。

【0442】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與 XTEN®多肽(Amunix Pharmaceuticals Inc.)結合。XTEN®多肽之長度一般為 200 個胺基酸或更長，且其設計成掩蔽 scFv 之抗原結合區以呈非結構化及具有低免疫原性。XTEN®多肽

可增加治療劑之循環半衰期。一或多個 IL-7Rαγc 配體可與 XPAT®多肽(Amunix Pharmaceuticals Inc.)結合。XPAT®多肽包括蛋白酶之受質且可設計成與一或多種蛋白酶一起起作用以選擇裂解速率及賦予特異性。

【0443】 將一或多個 IL-7Rαγc 配體與血清轉鐵蛋白(Tf)基因融合可導致藥物動力學增強。血清轉鐵蛋白為一種介導將鐵自全身循環轉運至細胞及組織中之 80 kDa 醣蛋白。當與鐵離子結合時，轉鐵蛋白顯示針對大部分細胞類型表面上呈現之轉鐵蛋白受體(TfR)的高親和力。在相互作用後，Tf/TfR 複合體經由受體介導之內吞作用內化至胞內體中，在胞內體中釋放出鐵且接著使 Tf/TfR 再循環至細胞表面。將蛋白質治療劑與 Tf 或 TfR 結合抗體融合可用於半衰期延長、靶向過度表現 TfR 之惡性細胞及靶向用於轉運治療劑跨越血腦障壁之 *rai* 毛細管內皮。

【0444】 將 IL-7Rαγc 配體與 IgG 或 Fc 融合可導致 IL-7Rαγc 配體之親和性增加，該親和性增加提供用於經由蛋白 G./A 親和層析進行純化，且可延長 IL-7Rαγc 配體之循環半衰期。

【0445】 IL-7Rαγc 配體/IgG 融合蛋白之半衰期延長導致由分子尺寸增加所致之腎清除率降低與 FcRn 介導之再循環的組合。

【0446】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與任何適合的 IgG 結合，包括例如 IgG1、IgG2 或 IgG4。一或多個 IL-7Rαγc 配體可與 IgG 之任何合適部分(諸如輕鏈 VL 或重鏈 VH，且包括 N 端、C 端、胺基酸側鏈)結合，或可併入 IgG 之輕鏈或重鏈之胺基酸序列中。

【0447】 可將一或多個 IL-7Rα 配體與白蛋白非共價結合。IL-7Rα 配體與白蛋白之非共價結合可屏蔽配體免於蛋白質水解降解且保護配體免於快速腎清除。非共價結合之性質允許 IL-7Rα 配體脫離，從而促進配體與 IL-7R 相互作用之能力。IL-7Rα 配體可經修飾以有助於與可賦予 IL-7Rα 配體所需藥物動力學特

性之一或多個不同的白蛋白結合蛋白域非共價結合。替代地，白蛋白可經工程改造以為 IL-7Rα 配體提供所需藥物動力學概況。可使用此等白蛋白結合域來改良較大化合物(諸如 IL-7Rα 配體構築體)之藥物動力學。Il-7Rα 配體可經由例如對於白蛋白具有高親和力之白蛋白結合分子而與白蛋白結合。在固相合成期間，白蛋白結合分子可以重組方式或以化學方式與 IL-7Rα 配體融合。此類白蛋白結合分子可為具有小於 20 個胺基酸之小肽或非肽小分子(non-peptidic small molecules)。

【0448】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體構築體可包含 IL-7Rαγc 配體/IgG 構築體。

【0449】 IgG 構築體可包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈。IL-7Rαγc 配體可與重鏈之 N 端、輕鏈之 N 端、、重鏈之 C 端及/或輕鏈之 C 端結合。

【0450】 IL-7Rαγc 配體可與重鏈之 C 端(例如 CH3 域)、重鏈之 N 端及/或輕鏈之 N 端結合。

【0451】 在 IgG 構築體中，IL-7Rαγc 配體可與一或兩條重鏈之 N 端、一或兩條輕鏈之 N 端及/或重鏈之一或兩個 C 端結合。

【0452】 在 IgG 構築體中，IL-7Rαγc 配體可與 IgG 之胺基酸側鏈結合。

【0453】 在 IgG 構築體中，IgG 重鏈及/或 IgG 輕鏈可包含一或多個併入形成 IgG 重鏈及/或 IgG 輕鏈之胺基酸序列中之 IL-7Rαγc 配體。

【0454】 IL-7Rαγc 配體 IgG 構築體之實例顯示於圖 14A 至圖 14D 中。

【0455】 IL-7Rαγc 配體構築體之其他實例顯示於圖 17A 至圖 17D 中。構成圖 17A 至圖 17D 中之 IL-7Rαγc 配體構築體之融合蛋白、連接子及配體顯示於表 4 中。

表 4. IL-7Rαγc 配體構築體。表 4 分別公开了作为 SEQ ID NO: 9396、9407 和 9395 的“$(GGGGS)_2$”、“$(GS)_{10}$”和“GGGGS”。

編號	SEQ ID NO:	Fc 融合蛋白	構築體連接子	IL-7Rα 配體 SEQ ID NO:	配體連接子	Rγc 配體 SEQ ID NO:	IL-2Rαγc 配體 SEQ ID NO:
FP50	1253	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	475	GGGGS	965	1270
FP51	1254	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	476	GGGGS	965	1271
FP52	1255	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	477	GGGGS	965	1272
FP53	1256	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	403	GGGGS	965	1273
FP54	1257	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	395	GGGGS	965	1274
FP55	1258	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	403	GGGGS	965	1275
FP56	1259	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	395	GGGGS	965	1276
FP1	1212	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP57	1260	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	394	GGGGS	965	1277
FP58	1261	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	402	GGGGS	965	1278
FP59	1262	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	402	GGGGS	965	1279
FP60	1263	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	396	GGGGS	965	1280
FP61	1264	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	396	GGGGS	965	1281
FP62	1265	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	397	GGGGS	965	1282
FP63	1266	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	397	GGGGS	965	1283
FP8	1219	PEM HC	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP64	1267	hIgG1-Fc-臼	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP65	1268	hIgG1-Fc-臼	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP14	1225	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP66	1269	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	458	GGGGS	965	1284
FP67	1270	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	409	GGGGS	965	1285
FP68	1271	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	457	GGGGS	965	1286
FP69	1272	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	457	GGGGS	965	1287
FP70	1273	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	471	GGGGS	965	1288
FP71	1274	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	467	GGGGS	965	1289
FP72	1275	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	465	GGGGS	965	1290

【0456】 在具有 SEQ ID NO: 1270-1290 中之任一者之胺基酸序列之 IL-7Rαγc 配體構築體中，IL-7Rα 配體及/或 Rγc 配體在配體之羧基端上及/或在其胺基端上可具有側接胺基酸，諸如(G)n 甘胺酸(SEQ ID NO: 9385)，其中 n 為 1-10 之整數，諸如兩個甘胺酸(GG) (SEQ ID NO: 9399)。

【0457】 在 IL-7Rαγc 構築體中，將 IL-7Rαγc 配體與 IgG 結合之各連接子可獨立地為相同的或可為不同的。

【0458】 舉例而言，IL-7Rαγc 配體可與一或兩個 IgG 重鏈之 C 端、一或兩個 IgG 輕鏈之 C 端、一或兩個 IgG 重鏈之 N 端及/或一或兩個 IgG 輕鏈之 N 端

結合。顯示其中 IL-7Rαγc 配體與 IgG 重鏈及/或輕鏈結合之 IL-7Rαγc 配體構築體之實例顯示於圖 14A 至圖 14D 中。IL-7Rαγc 配體中之每一者可經由適合的構築體連接子與 IgG 結合。

【0459】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與 IgG 片段結合，該 IgG 片段諸如單一輕鏈 VL 域、單一重鏈 VH 域或 Fc 區。片段可衍生於任何適合的免疫球蛋白，諸如 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。片段可衍生於任何適合的 IgG，諸如 IgG1、IgG2 或 IgG4。

【0460】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與 Fc 片段結合。Fc 片段可為單體的、可為二聚的或可為經修飾之 Fc 片段。二聚 Fc 片段在 N 端上可包含一或多個二硫鍵。修飾之實例為杵-臼修飾，其包含免疫球蛋白重鏈中之一者之 CH3 域中的杵修飾及另一免疫球蛋白重鏈中的臼修飾。

【0461】 由本發明提供之構築體包括 IL-7Rαγc 配體-Fc 融合蛋白。Fc 鏈可包括自裝配成均二聚體 Fc 鏈或雜二聚體 Fc 鏈之二個不同多肽。融合蛋白可包括 Fc 鏈、一或多個 Fc 鏈連接子及一或多個 IL-7Rαγc 配體。Fc 鏈連接子將由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體與 Fc 鏈結合。

【0462】 Fc 鏈可包含具有任何適合的免疫球蛋白同型之 Fc 鏈，該免疫球蛋白同型包括 IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM 免疫球蛋白同型。Fc 片段可衍生於任何適合的 IgG 免疫球蛋白，包括例如 IgG1、IgG2 或 IgG4。

【0463】 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合蛋白可包含一或多個 IL-7Rαγc 配體。一或多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可與已結合 Fc 鏈之其他 IL-7Rαγc 配體相同或可不同。

【0464】 IL-7Rαγc 配體 Fc 片段構築體，亦即 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合物，可包含與一個 Fc 鏈之 C 端或 Fc 片段之兩個 Fc 鏈之 C 端結合的 IL-7Rαγc 配體。

【0465】 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合物可包含例如一個與 Fc 片段之 N 端結合

的 IL-7Rαγc 配體或兩個與 Fc 片段之 N 端結合的 IL-7Rαγc 配體。

【0466】 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合物可包含一或兩個與 Fc 片段之 C 端結合的 IL-7Rαγc 配體及一或兩個可與 Fc 片段之 N 端結合的 IL-7Rαγc 配體。

【0467】 各 IL-7Rαγc 配體可經由 Fc 連接子與 Fc 片段共價結合。將 IL-7Rαγc 配體與 Fc 片段結合之各 Fc 連接子可相同或不同。

【0468】 各 IL-7Rαγc 配體可獨立地經由 IL-7Rαγc 配體之 N 端或經由其 C 端與 Fc 連接子結合。

【0469】 IL-7Rαγc 配體 Fc 片段構築體之實例顯示於圖 15A 至圖 15F 及圖 16A 至圖 16F 中。

【0470】 Fc 融合蛋白可包含例如兩個 Fc 鏈，具有 Fc 鏈中之至少一者包含已融合的 IL-7Rαγc 配體及視情況 Fc 連接子。二聚 Fc 融合蛋白可經組態以具有一個 IL-7Rαγc 配體，其可稱為一價 IL-7Rαγc 配體-Fc 融合物，其中 IL-7Rαγc 配體與 Fc 鏈中之一者共價結合且另一 Fc 鏈不與 IL-7Rαγc 配體結合。在二價 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合物中，將 IL-7Rαγc 配體與各 Fc 鏈融合。

【0471】 除均二聚體二價 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合蛋白以外，在一價 IL-7Rαγc 配體 Fc 融合蛋白中，一個 Fc 鏈可為空的且可使用雜二聚變體來使兩個 Fc 鏈在一起。此等實施例依賴於使用二個不同的變體 Fc 序列，該等變體 Fc 序列可自裝配以形成雜二聚體 Fc 鏈及雜二聚體 Fc 融合蛋白。存在多種可用於產生雜二聚體之機制。另外，此等機制可進行組合以確保高的雜二聚化效率。雜二聚變體可包括空間變體，諸如杵及臼或歪斜變體、電荷對變體及 pH 變體。

【0472】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體構築體包括其中一或多個 IL-7Rα 配體與構築體搭配物結合且一或多個 Rγc 配體獨立地與構築體搭配物結合的構築體。舉例而言，IL-7Rα 配體可與 Fc 片段或免疫球蛋白之 C 端結合，且 Rγc 配體可與 Fc 片段或免疫球蛋白之 N 端結合。作為另一實例，IL-7Rα 配體可與 Fc

片段或免疫球蛋白之一條重鏈的C端結合，且Rγc配體可與Fc片段或免疫球蛋白之另一重鏈結合。

【0473】 包含一或多個IL-7Rα配體及/或一或多個Rγc配體之構築體可包含與構築體搭配物結合之一或多個IL-7Rαγc配體。圖15A至圖15F及圖16A至圖16F分別顯示Fc片段及免疫球蛋白之實例，其中配體與構築體搭配物之C端及/或N端結合。配體中之每一者可獨立地選自IL-7Rαγc配體、IL-7Rα配體或Rγc配體。

【0474】 在包含蛋白質或合成聚合物之構築體中，一或多個IL-7Rα配體、一或多個Rγc配體及/或一或多個IL-7Rαγc配體可與構築體搭配物結合。舉例而言，配體可與蛋白質之C端及N端或與聚合物之端基及/或與官能化側鏈結合。

【0475】 一或多個IL-7Rα配體及一或多個Rγc配體中之每一者可獨立地經由構築體連接子與構築體搭配物結合。構築體連接子可為例如本文所揭示之剛性或可撓性連接子中之任一者，且可經選擇以有助於與IL-7R進行所需相互作用。

【0476】 由本發明提供之IL-7Rαγc配體構築體可包含將IL-7Rαγc配體或串聯IL-7Rαγc配體與構築體搭配物共價結合之構築體連接子，該構築體搭配物包括例如以下中之任一者：肽、聚合物、Fc片段、免疫球蛋白片段及本文所揭示之抗體。

【0477】 構築體連接子可經組態以促進IL-7Rαγc配體與IL-7R上之結合位點結合。構築體連接子可經組態以促進IL-7R被IL-7Rαγc配體活化。

【0478】 構築體連接子可為肽基構築體連接子。肽基構築體連接子可包含例如2至30個胺基酸、2至25個胺基酸、2至20個胺基酸、2至15個胺基酸或2至10個胺基酸。肽基構築體連接子可包含例如小於30個胺基酸、小於

25 個胺基酸、小於 20 個胺基酸、小於 15 個胺基酸、小於 10 個胺基酸或小於 5 個胺基酸。肽基構築體連接子可包含例如大於 2 個胺基酸、大於 4 個胺基酸、大於 8 個胺基酸、大於 12 個胺基酸或大於 16 個胺基酸。

【0479】 肽基構築體連接子之長度可為例如 5 Å 至 500 Å，諸如 10 Å 至 400 Å、50 Å 至 300 Å 或 100 Å 至 200 Å。肽基構築體連接子之長度可為例如大於 5 Å、大於 10 Å、大於 50 Å、大於 100 Å、大於 200 Å、大於 300 Å 或大於 400 Å。

【0480】 構築體連接子可為化學構築體連接子。化學構築體連接子之長度可為例如 5 Å 至 500 Å，諸如 10 Å 至 400 Å、5 Å 至 300 Å 或 100 Å 至 200 Å。化學連接子之長度可為例如大於 5 Å、大於 10 Å、大於 50 Å、大於 100 Å、大於 200 Å、大於 300 Å 或大於 400 Å。

【0481】 化學構築體連接子可包含含有例如 3 至 100 個鍵、5 至 90 個鍵、10 至 80 個鍵或 20 至 60 個鍵之主鏈。化學構築體連接子可包含含有例如大於 3 個鍵、大於 5 個鍵、大於 10 個鍵、大於 20 個鍵、大於 50 個鍵或大於 100 個鍵之主鏈。

【0482】 適合的肽基構築體連接子之實例包括$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GG)_n$ (SEQ ID NO: 9379)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)及$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 可為 1 至 20 (諸如 2 至 25、2 至 20、2 至 16、3 至 12、4 至 10 或 6 至 8)之整數。肽基構築體連接子可為例如$(GS)_{10}$ (SEQ ID NO: 9407)或$(PA)_{10}$ (SEQ ID NO: 9428)。

【0483】 IL-7Rαγc 配體可經由 IL-7Rαγc 配體之 N 端或經由其 C 端與構築體連接子結合。

【0484】 在具有大於一個 IL-7Rαγc 配體之 IL-7Rαγc 配體構築體中，IL-7Rαγc 配體中之每一者可經由非依賴性構築體與構築體搭配物結合。構築體連

接子中之每一者可相同，或至少一個構築體連接子可不同。大於一個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可經由 IL-7Rαγc 配體之 N 端或經由其 C 端與各別構築體搭配物結合。

【0485】 構築體連接子可包含可裂解構築體連接子。可裂解構築體連接子可在活體內例如在某一 pH 存在下酶促地裂解或藉由施加能量，諸如藉由施加電磁輻射(包括紫外光或紅外線照射)來裂解。

【0486】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含一或多個與檢查點抑制劑結合之 IL-7Rαγc 配體，該檢查點抑制劑諸如 PD-1 檢查點抑制劑，包括例如抗體檢查點抑制劑，諸如帕博利珠單抗(pembrolizumab)及西米普利單抗(cemiplimab)。

【0487】 在 IL-7Rαγc 構築體(諸如檢查點抑制劑構築體)中，一或多個 IL-7Rαγc 配體可具有 SEQ ID NO: 2012-2023 中之任一者的胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 2012-2023 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性的胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2012 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2013 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2014 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2015 HRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2016 HRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQD
SEQ ID NO: 2017 HRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2018 RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2019 RIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2020 RIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2021 IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2022 IPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2023 IPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ

【0488】 在 IL-7Rαγc 構築體(諸如檢查點抑制劑抗體構築體)中，一或多個 IL-7Rαγc 配體可具有 SEQ ID NO: 2012-2023 中之任一者的胺基酸序列，或相對於 SEQ ID NO: 2012-2023 中之任一者具有胺基酸序列相似性的 IL-7Rαγc 配體與以下結合：一條重鏈之 C 端、兩條重鏈之 C 端、一條重鏈之 N 端、兩條重鏈之 N 端、一條輕鏈之 N 端、兩條輕鏈之 N 端或前述中之任一者的組合。一或多

個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由構築體連接子與檢查點抑制劑抗體結合，該構築體連接子可包含例如 1 至 50 個胺基酸。

【0489】 IL-7Rαγc 配體之 N 端可經由構築體連接子與檢查點抑制劑抗體結合。

【0490】 構築體連接子可例如選自$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9388)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)，其中 n 獨立地為 1 至 10 之整數。構築體連接子可選自例如$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9420)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含$(PX)_n$(SEQ ID NO: 9429)，其中各 X 可獨立地選自丙胺酸、離胺酸或麩胺酸，且 n 為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含例如$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9423)，其中 n 可為例如 1 至 10 之整數。各構築體連接子可進行選擇，以使得其結合之 IL-7Rαγc 配體為 IL-7R 促效劑。連接子可為例如$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9324)，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【0491】 IL-7Rαγc 配體構築體可為帕博利珠單抗/IL-7Rαγc 配體融合蛋白，其中輕鏈具有 SEQ ID NO: 1218 的胺基酸序列(圖 14B)，或相對於 SEQ ID NO: 1218 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性的胺基酸序列(圖 14B；FP7)；及重鏈具有 SEQ ID NO: 1219 的胺基酸序列(圖 14B；FP8)，或相對於 SEQ ID NO: 1219 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性的胺基酸序列(圖 14B；FP8)。

【0492】 帕博利珠單抗/IL-7Rαγc 配體融合蛋白可包含兩條帕博利珠單抗重鏈及兩條帕博利珠單抗輕鏈，其中具有 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2095 中之任一者的胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2095 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺

基酸序列相似性的胺基酸序列的 IL-7Rαγc 配體與以下結合：一條重鏈之 C 端、兩條重鏈之 C 端、一條重鏈之 N 端、兩條重鏈之 N 端、一條輕鏈之 N 端、兩條輕鏈之 N 端或前述中之任一者的組合。一或多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由構築體連接子與帕博利珠單抗抗體結合，該構築體連接子可包含例如 1 至 50 個胺基酸。

【0493】 IL-7Rαγc 配體之 N 端可經由構築體連接子與帕博利珠單抗結合。

【0494】 構築體連接子可選自例如$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9388)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)或前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為 1 至 10 之整數。構築體連接子可選自例如$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9420)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含$(PX)_n$ (SEQ ID NO: 9429)，其中各 X 可獨立地選自丙胺酸、離胺酸及麩胺酸，且 n 可為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含例如$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9423)，其中 n 可為例如 1 至 10 之整數。各構築體連接子可進行選擇，以使得其結合之 IL-7Rαγc 配體為 IL-7R 促效劑。連接子可為例如$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【0495】 IL-7Rαγc 配體構築體可為 hIgG2/IL-7Rαγc 配體融合蛋白，其中 hIgG2 具有 SEQ ID NO: 1211 之胺基酸序列(圖 11)或向對於 SEQ ID NO: 1211 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性之胺基酸序列(圖 11)，且具有 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2095 之胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2095 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性之胺基酸序列的一或多個 IL-7Rαγc 配體與以下結合：hIgG2 之一個 C 端、

hIgG2 之兩個 C 端、hIgG2 之一個 N 端、hIgG2 之兩個 N 端或前述中之任一者的組合。一或多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者可獨立地經由構築體連接子與 IgG2 結合，該構築體連接子可包含例如 1 至 50 個胺基酸。IgG 融合搭配物可為 hIgG1 或 hIgG4，且一或多個 IL-7Rαγc 配體可如對於 hIgG2 所描述與 hIgG1 或 hIgG4 融合搭配物結合。

【0496】 IL-7Rαγc 配體之 N 端可經由構築體連接子與 hIgG2 結合。

【0497】 構築體連接子可選自例如$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9388)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)或前述中之任一者之組合，其中 n 可為 1 至 10 (諸如 1 至 6 或 1 至 3)之整數。構築體連接子可選自例如$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9420)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含$(PX)_n$ (SEQ ID NO: 9429)，其中各 X 可獨立地選自丙胺酸、離胺酸及麩胺酸，且 n 可為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含例如$(PA)_n$(SEQ ID NO: 9423)，其中 n 可為例如 1 至 10 之整數。各構築體連接子可進行選擇，以使得其結合之 IL-7Rαγc 配體為 IL-7R 促效劑。連接子可為例如$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【0498】 IL-7Rαγc 配體/免疫球蛋白融合蛋白可包含與免疫球蛋白結合之一或多個 IL-7Rαγc 配體，該免疫球蛋白諸如 hIgG1、hIgG2、hIgG3 或 hIgG4。IL-7Rαγc 配體/免疫球蛋白構築體之實例顯示於圖 15A 至圖 15F 及圖 16A 至圖 16F 中，其中免疫球蛋白包含重鏈 231 及輕鏈 232，且 IL-7Rαγc 配體 233 與重鏈 231 及/或輕鏈 232 之 C 端及/或 N 端結合。

【0499】 IL-7Rαγc 配體構築體可包含與免疫球蛋白 Fc 片段結合之一或多個 IL-7Rαγc 配體。一或多個 IL-7Rαγc 配體可具有 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2095 之胺基酸序列或相對於 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2095

具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%胺基酸序列相似性之胺基酸序列。IL-7Rαγc 配體可與 Fc 片段之 C 端及/或 N 端結合及與其 Fc 鏈中之一或兩者結合。如圖 15A 至圖 15F 及圖 16A 至圖 16F 中所示，IL-7Rαγc 配體 223 可與一或兩個 Fc 鏈 221 及 222 結合。

【0500】 Fc 片段可衍生於例如任何適合的免疫球蛋白，諸如 hIgG1、hIgG2、hIgG3 或 hIgG4。

【0501】 IL-7Rαγc 配體之 N 端可經由構築體連接子與 Fc 片段結合。構築體連接子可選自例如$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9385)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9386)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9387)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9388)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9389)或前述中之任一者之組合，其中 n 可獨立地為 1 至 10 (諸如 1 至 6 或 1 至 3)之整數。構築體連接子可選自例如$(P)_n$ (SEQ ID NO: 9420)或$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)，其中 n 為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含$(PX)_n$ (SEQ ID NO: 9429)，其中各 X 可獨立地選自丙胺酸、離胺酸及麩胺酸，且 n 可為 1 至 20 之整數。構築體連接子可包含例如$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9423)，其中 n 可為例如 1 至 10 之整數。各構築體連接子可進行選擇，以使得其結合之 IL-7Rαγc 配體為 IL-7R 促效劑。連接子可為例如$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【0502】 功能上，IL-7Rαγc 結合化合物可為 IL-7R 促效劑、IL-7R 拮抗劑、診斷劑、顯影劑、靶向性化合物、細胞毒性化合物及呈現雙重藥理學之化合物。

【0503】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可與賦予化合物增強治療功效之特性的一或多個部分連接。特性之實例包括效能、水溶性、極性、親脂性、藥物動力學、靶向、生物可用性、pH 依賴性結合、生物活性、藥效學、細胞活性、代謝、功效、可逆的失能(籠框(caging))、選擇性或前述中之任一者之組合。

【0504】 IL-7Rαγc 結合化合物可包含一或多個可在活體內裂解之部分。部分在目標特異性環境(諸如被目標特異性或目標富集的酶裂解)或 pH 中可為可裂解的。部分在暴露於電磁能(諸如可見光或紅外線輻射)後及/或藉由暴露於熱能可為可裂解的。

【0505】 IL-7Rαγc 結合化合物可包括腫瘤靶向部分，諸如腫瘤特異性抗體、腫瘤特異性抗體片段、腫瘤特異性蛋白質、腫瘤特異性肽、非肽基腫瘤細胞配體或前述中之任一者之組合。

【0506】 IL-7Rαγc 結合化合物可包括免疫細胞靶向部分，諸如免疫細胞特異性抗體、免疫細胞特異性抗體片段、免疫細胞特異性蛋白質、免疫細胞特異性肽、非肽基免疫細胞配體或前述中之任一者之組合。

【0507】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可包括充當 IL-7R 促效劑之化合物。

【0508】 IL-7Rαγc 結合化合物可與 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位結合，且可活化 IL-7 受體。IL-7R 促效劑可獨立地以例如小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位結合。IL-7R 促效劑可與 IL-7 競爭性地或非競爭性地與 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 結合。

【0509】 包含 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之 IL-7Rαγc 結合化合物可經組態以更強力地活化表現 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位之細胞，從而促進藉由控制促效劑之劑量而差異性活化不同細胞類型表面上表現之 IL-7R 的能力。舉例而言，當與包含 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之雜聚化合物一起培育時，表現 IL-7R 次單位之原代人類周邊血液單核細胞(PBMC)使訊息傳遞與轉錄活化因子 5 (STAT5)磷酸化。

【0510】 IL-7Rαγc 結合化合物可部分地活化 IL-7 受體。部分活化係指例

如小於 75%最大活化、小於 50%、小於 25%、小於 10%或小於 1%最大活化之活化水準。最大活化(E_{max})為在高促效劑濃度(諸如高濃度之 IL-7)下可達成之細胞信號(活化)幅值。部分 IL-7R 促效劑可有效地調節 IL-7R 對於活化表現 IL-7R 之不同細胞類型中 IL-7Rα 及 Rγc 次單位之反應的水準。舉例而言，已知不同細胞類型之 IL-7R 次單位中之每一者(亦即 IL-7Rα 及 Rγc 次單位)的表現量不同及對於 IL-7R 促效劑呈現不同的敏感性。

【0511】 IL-7Rαγc 結合化合物可包含 IL-7Rα 配體及經修飾之 Rγc 配體。經修飾之 Rγc 配體可經選擇或設計成結合且活化 IL-7R，但對於 IL-7R 具有低或中等親和力及效能。在高度表現 IL-7Rα 之細胞與具有低含量之 IL-7Rα 表現之細胞之間，此類 IL-7R 促效劑對於 IL-7R 活化可具有更高的不同敏感性。

【0512】 IL-7Rαγc 結合化合物可包含一或多個 IL-7Rα 配體及一或多個 Rγc 配體。相較於具有低表現量之 IL-7Rα 及/或 Rγc 之細胞，多個 IL-7Rα 配體及多個 Rγc 配體之存在可較佳地增加 IL-7R 促效劑對於高度表現 IL-7Rα 及/或 Rγc 之細胞的效能。

【0513】 IL-7Rαγc 結合化合物可包含除由活化 IL-7 受體介導之藥理學活性之外具有額外藥理學活性的部分。藥理學活性可為具有與 IL-7R 促效劑之治療功效協同之治療功效的活性，或藥理學活性可為具有不與 IL-7R 促效劑之治療功效協同之治療功效的活性。適合的藥理學部分之實例包呈以下之抑制劑的括抗體及抗體片段：檢查點分子、促細胞凋亡及抗細胞凋亡分子、細胞毒性分子、趨化因子之促效劑、趨化因子之拮抗劑、細胞介素、生長因子及其他細胞表面受體、及細胞表面黏附分子(諸如整合素(integrins))之配體及抑制劑。

【0514】 一或多個 IL-7Rαγc 配體可與包含靶向部分之分子結合，該靶向部分賦予患者中之特定組織或細胞靶向一或多種 IL-7Rαγc 配體的能力。靶向部分對於目標組織或目標細胞表面上表現之細胞表面蛋白質或受體可具有親和

力，且由此可將 IL-7Rαγc 配體引導至目標組織或細胞。靶向部分之實例包括抗原結合部分，包括對細胞表面蛋白、配體、生物學受體及抗原具有特異性之抗體及其片段。

【0515】 抗體可與目標細胞類型表面上表現之抗原結合。抗體可能不具有任何有用或已知有用的藥理學功能，但用以引導 IL-7Rαγc 配體構築體相較於不表現所靶向抗原或所靶向抗原之表現量低於所靶向細胞類型或組織之所靶向抗原或所靶向抗原的表現量的細胞類型或組織優先靶向細胞類型或組織。當與細胞表面抗原結合時，抗體可具有有用的藥理學功能。此等構築體被稱為雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體。

【0516】 IL-7Rαγc 配體融合蛋白可包含一或多個抗原結合部分。兩個或更多個抗原結合部分可針對相同抗原或針對不同抗原。

【0517】 靶向部分可為抗原結合部分，且 IL-7Rαγc 配體融合蛋白可為免疫結合物。免疫結合物可包含一或多個抗原結合部分，該一或多個抗原結合部分能夠與血清中及/或細胞外基質中之細胞表面上、病毒感染細胞之表面上、患病細胞表面上表現的抗原結合。

【0518】 抗原結合部分可包含抗體或抗體片段。抗原結合部分可為免疫球蛋白分子，諸如 IgG 類免疫球蛋白，包括 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型。IL-7Rαγc 配體可與重鏈中之一或兩者諸如在 CH3 域之 C 端處結合。抗原結合部分可為 Fab 分子、scFv 分子或肽。

【0519】 抗原結合部分可針對任何特定抗原，諸如腫瘤細胞表面上表現之抗原或腫瘤細胞環境中之抗原、免疫細胞上表現之抗原、主要表現 IL-7R 之 IL-7Rα 及 Rγc 次單位的細胞(諸如 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞或 NK 細胞)表面表現上的抗原。

【0520】 腫瘤細胞上表現之適合的抗原目標之實例包括纖維母細胞活化

蛋白(FAP)、肌腱蛋白-C (tenascin-C)之 A1 域(TNC A1)、肌腱蛋白-C 之 A2 域(TNC A2)、纖維連接蛋白之外域 B (extradomain B of fibronectin；EDB)、癌胚抗原(CEA)及黑色素瘤相關硫酸軟骨素蛋白多醣(MCSP)。

【0521】 可用於靶向之適合的腫瘤抗原之其他實例包括：MAGE；MART-1/Melan-A；gplOO；二肽基肽酶 IV (DPPIV)；腺苷去胺酶結合蛋白(ADAbp)；親環蛋白 b；大腸直腸相關抗原(CRC)-0017-A/GA733；癌胚抗原(CEA)及其免疫原性抗原決定基 CAP-1 及 CAP-2；etv6；amll；前列腺特異性抗原(PSA)及其免疫原性抗原決定基 PSA-1、PSA-2 及 PSA-3；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；T 細胞受體/CD3-ζ 鏈；腫瘤抗原之 MAGE-家族(例如 MAGE-Al、MAGE-A2、MAGEA3、MAGE-A4、MAGE-AS、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-AS、MAGE-A9、MAGE-AlO、MAGE-All、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-Cl、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-CS)；腫瘤抗原之 GAGE 家族，諸如 GAGE-I、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9；BAGE；RAGE；LAGE-I；NAG；GnT-V；MUM-1；CDK4；酪胺酸酶；p53；MUC 家族；HER2/neu；p21ras；RCAS1；α-胎蛋白；ε-鈣黏素；α-連環蛋白；-連環蛋白及 γ-連環蛋白；p120ctn；gplOO Pmel117；PRAME；NY-ES0-1；cdc27；結腸腺瘤息肉病蛋白質(APC)；fodrin；連接蛋白 37；Ig-個體基因型；p15；gp75；GM2 及 GD2 神經節苷脂；病毒產物，諸如人類乳頭狀瘤病毒蛋白質；腫瘤抗原之 Smad 家族；lmp-1；PIA；EBY 編碼的細胞核抗原(EBNA)-1；腦肝醣磷酸化酶；SSX-1；SSX-2 (HOM-MEL-40)；SSX-1；SSX-4；SSX-5；SCP-1 及 CT-7；及 cerbB-2。

【0522】 病毒抗原之實例包括流感病毒血球凝集素、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus) LMP-1、C 型肝炎病毒 E2 醣蛋白、HIV gp160 及 HIV gp120。

【0523】 ECM 抗原之實例包括多配體蛋白聚糖、肝素酶、整合素、骨橋蛋白、連接(link)、鈣黏素、層連結蛋白、EGF 類型層連結蛋白、凝集素、纖維連接蛋白、notch、肌腱蛋白及 matrixin。

【0524】 靶向的 IL-7Rαγc 配體融合蛋白可經組態以例如與選自以下之細胞表面抗原結合：FAP、Her2、EGFR、IGF-lR、CD2 (T 細胞表面抗原)、CD3 (與 TCR 相關之雜多聚體)、CD22 (B 細胞受體)、CD23 (低親和力 IgE 受體)、CD30 (細胞介素受體)、CD33 (骨髓細胞表面抗原)、CD40 (腫瘤壞死因子受體)、IL-6R (IL6 受體)、CD20、MCSP 及 PDGFR (血小板衍生生長因子受體)。

【0525】 靶向的 IL-7Rαγc 配體構築體可包含抗原結合部分，該抗原結合部分能夠與亦表現 IL-7R 之細胞表面上表現之抗原或受體結合。表現 IL-7R 之細胞之實例包括例如初始 T 細胞、記憶 T 細胞及已活化的 T 細胞，諸如 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞。

【0526】 靶向的 IL-7Rαγc 配體構築體可包含抗原結合部分，該抗原結合部分能夠與由表現 IL-7R 之 IL-7Rα 及 Rγc 次單位之細胞所表現之抗原或受體結合。表現 IL-7R 之 IL-7Rα 及 Rγc 次單位之細胞之實例包括例如初始 T 細胞、記憶 T 細胞及已活化的 T 細胞，諸如 CD4+ T 細胞及 CD8+ T 細胞。

【0527】 初始 CD4+ T 細胞表面上表現之抗原之實例包括 CD4+、CD45RA+、CD45RO-、CCR7+及 CD25。

【0528】 初始 CD8+ T 細胞表面上表現之抗原之實例包括 CD8+、CD45RA+、CD45O+、CCR7+及 CD28+。

【0529】 CD4+ T 細胞表面上表現之抗原之實例包括：Th1 細胞標記，諸如 CD4+、CXCR3+、CCR5+及 IL12Rβ2+；Th2 細胞標記，諸如 CD4+、CCR4+及 IL12Rβ2+；Th9 細胞標記，諸如 CD4+、CCR3+及 CCR5+；Th17 細胞標記，諸如 CD4+、CCR6+、CCR4+及 NK1.1+；Th22 細胞標記，諸如 CD4+、

CCR10+、CCR4+及 CCR6+；Treg 細胞標記，諸如 CD4+、CD127+、CD24+及 CTLA-4+；及 Tfh 細胞標記，諸如 CD4+、CXCR5+、CD40L+及 ICOS+。

【0530】 細胞毒性 CD8+ T 細胞表面上表現之抗原之實例包括 CD8+及 CCR7-。

【0531】 記憶 T 細胞抗原之實例包括 CCR5、CCR7、CD11a、CD27、CD28、CD45RA、CD45RO、CD57 及/CD62。

【0532】 初始 T 細胞抗原之實例包括 CD45RA、CCR7、CD62L、CD127 及 CD132。

【0533】 靶向的 IL-7Rαγc 配體構築體可包含抗原結合部分，該抗原結合部分能夠與在調節免疫反應方面具有作用之細胞表面上表現之抗原或受體結合。

【0534】 由與調節免疫反應相關之細胞表現之抗原之實例包括 PD-1、CTLA-4、CD20 及 CD30。

【0535】 靶向的 IL-7Rαγc 配體構築體可包含抗原結合部分，該抗原結合部分能夠與 Treg 細胞表面上表現之抗原或受體(諸如 CD25)結合。舉例而言，靶向 Treg 細胞的構築體可包含 IL-7Rαγc 配體/達利珠單抗(daclizumab)抗體融合物。

【0536】 由本發明提供之雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及藥理學部分。藥理學部分可對於表現 IL-7R 之細胞或除表現 IL-7R 之細胞之外的細胞發揮治療效果。一或多個 IL-7Rαγc 配體可與生物劑連接，該生物劑包括治療性化合物，諸如抗腫瘤劑、抗微生物劑、激素、免疫調節劑及抗炎劑。

【0537】 雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含例如蛋白質，諸如抗體。抗體可為 IgA 同型、IgD 同型、IgE 同型、IgG 同型或 IgM 同型。雙重藥理

學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含經由連接子與藥理學上活性抗體偶聯之 IL-7Rαγc 配體。連接子可為天然存在之分子或合成分子。

【0538】 雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含具有抗原結合部分之抗體及經由 Fc 連接子與 Fc 鏈結合之一或多個 IL-7Rαγc 配體。

【0539】 抗體可包含針對細胞特異性抗原之抗體。針對細胞特異性抗原之抗體之實例包括阿侖單抗(alemtuzumab) (CD52 抗原)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (Her2 蛋白)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan) (CD20 抗原)、維多汀貝倫妥單抗(brentuximab vedotin) (CD30 抗原)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine) (Her2 蛋白)、博納吐單抗(blinatumomab) (CD19 蛋白及 CD3 蛋白)。

【0540】 雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含已知適用於治療癌症之部分。已知適用於治療癌症之單株抗體之實例包括：雷妥珠單抗(alemtuzmab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、西米普利單抗、西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗、德諾單抗(denosumab)、利妥昔單抗(rituximab)、伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗(nivolumab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)及曲妥珠單抗。

【0541】 雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含已知呈檢查點抑制劑之部分，諸如 CTLA-4 抑制劑、PD-1 抑制劑、PD-L1 及 PD-L2 抑制劑。

【0542】 適合的 PD-1 抑制劑之實例包括納武單抗、西米普利單抗及帕博利珠單抗；CTLA-4 抑制劑之實例包括伊匹單抗；及 PD-L1 抑制劑之實例包括阿特珠單抗及德瓦魯單抗。

【0543】 適用於治療自體免疫及發炎性疾病之單株抗體之實例包括：阿昔單抗(abciximab)、阿達木單抗(adalimumab)、阿法賽特(alefacept)、阿侖單抗(alemtuzumab)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝利單抗(belimumab)、貝圖單抗(bezlotuxumab)、卡那吉努單抗(canakinumab)、賽妥珠單抗(certolizumab)、達利珠單抗(daclizumab)、德諾單抗(denosumab)、艾法珠單抗(efalizumab)、戈利木單抗(golimumab)、茵菲特瑞(inflectra)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊科奇單抗(ixekizumab)、納利珠單抗(natlizumab)、納武單抗(nivolumab)、奧拉單抗(olaratumab)、阿美利珠單抗(amalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕博利珠單抗、利妥昔單抗、托西利單抗(tocilizumab)、曲妥珠單抗、塞庫金單抗(secukinumab)及烏司奴單抗(ustekinumab)。

【0544】 雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體抗體構築體可包含針對檢查點抑制劑之抗體。針對檢查點抑制劑之抗體包括 CTLA-4 阻斷物阻斷抗體；PD-1 抑制劑，諸如納武單抗、帕博利珠單抗及絲帕珠單抗(spartalzumab)；PD-L1 抑制劑，諸如阿特珠單抗；及靶向固有檢查點阻斷物(諸如 CISH)之其他抗體。

【0545】 適合的 FDA 批准的抗體檢查點抑制劑包括：伊匹單抗(CTLA-4)、納武單抗(PD-1)、帕博利珠單抗(PD-1)、阿特珠單抗(PD-1)、阿維魯單抗(PD-1)、德瓦魯單抗(PD-1)及西米普利單抗(PD-1)。

【0546】 雙重藥理學 IL-7Rαγc 配體構築體可包含細胞介素融合物。IL-7Rαγc 配體細胞介素構築體可包含與天然存在之分子或合成分子結合的一或多個 IL-7Rαγc 配體及一或多個細胞介素。舉例而言，一或多個 IL-7Rαγc 配體及一或多個細胞介素可與多肽或蛋白質(諸如 IgG 或 Fc 片段)結合。細胞介素可選自例如介白素、趨化因子、群落刺激因子、干擾素、轉化生長因子及腫瘤壞死因子。

【0547】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體構築體可包含病毒學構築體。病

毒學構築體可包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體、病毒表面上表現之蛋白質、病毒所靶向之細胞表面上表現之抗原、病毒所靶向之細胞表面抗原或病毒樣顆粒或疫苗。

【0548】 由本發明提供之某些 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體可使用重組 DNA 技術合成。

【0549】 由本發明提供之某些 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體可使用合成有機化學方法合成。

【0550】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體為 IL-7R 之促效劑。

【0551】 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體可與 IL-7R 之 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 次單位結合，且可活化 IL-7R。IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可獨立地以例如小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 次單位結合。

【0552】 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可以例如小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 次單位結合。IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可與 IL-7 競爭性地或非競爭性地與 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 次單位結合。

【0553】 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可經組態以更強力地活化表現 IL-7Rα 次單位及 Rγc 次單位之細胞，從而促進藉由控制 IL-7Rαγc 配體促效劑或 IL-7Rαγc 配體構築體促效劑之劑量而差異性活化不同細胞類型表面上表現之 IL-7R 的能力。舉例而言，當與 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體一起培育時，表現 IL-7Rαγc 次單位之原代人類周邊血液單核細胞(PBMC)使訊息傳遞與轉錄活化因子 5 (STAT5)磷酸化。

【0554】 TF-1-7α 或 hPMBC 中由 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體

誘導之 STAT5 磷酸化的 EC_{50} 可為例如小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM。

【0555】 TF-1-7α 中由 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體誘導之 STAT5 磷酸化的 EC_{50} 可例如在 1 pM 至 100 μm、10 pM 至 10 μm 或 100 pM 至 1 μm 範圍內。

【0556】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體可活化 CD4+及 CD8+細胞中之 STAT5 磷酸化路徑、AKT 磷酸化路徑及 ERK1/2 磷酸化路徑。

【0557】 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可部分地活化 IL-7R。部分活化係指例如小於 75%最大活化、小於 50%、小於 25%、小於 10%或小於 1%最大活化之活化水準。IL-7R 之最大活化(E_{max})為在高促效劑濃度(諸如高濃度之 IL-7)下可達成之細胞信號(活化)幅值。部分 IL-7R 促效劑可有效地調節 IL-7R 對於活化表現 IL-7R 之不同細胞類型中 IL-7Rα 及 Rγc 次單位之反應的水準。舉例而言，已知不同細胞類型之 IL-7R 次單位 IL-7Rα 及 Rγc 中之每一者的表現量不同及對於 IL-7R 促效劑呈現不同的敏感性。

【0558】 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可包含經修飾之 IL-7Rα 配體及/或 Rγc 配體。經修飾之 IL-7Rα 及 Rγc 配體可經選擇或設計成結合且活化 IL-7R，但對於 IL-7R 具有低或中等親和力及效能。在高度表現 IL-7Rα 之細胞與具有低含量之 IL-7Rα 表現之細胞之間，此類 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體對於 IL-7R 活化可具有更高的不同敏感性。

【0559】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體可充當完全 IL-7R 促效劑、部分 IL-7R 促效劑、偏向性 IL-7R 促效劑或 IL-7R 拮抗劑。

【0560】 如實例中所示，關於 TF-1 IL-7Rα (TF-1-7α)細胞中及休眠人類 PMBC 中之 STAT5 磷酸化而言，IL-7Rαγc 結合化合物可充當與 IL-7 相當的完全

促效劑。

【0561】 如實例中所示，關於 TF-1 IL-7Rα 細胞中及休眠人類 PMBC 中之 STAT5 磷酸化而言，由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可呈現小於 1 nm 之促效活性(EC_{50})。

【0562】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體可充當 IL-7R 拮抗劑。由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體拮抗劑及 IL-7Rαγc 配體構築體拮抗劑可以例如小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 0.1 μM 或小於 0.01 μM 之 IC_{50} 與 IL-7R 結合，且未展現可偵測的功能活性，例如使用實例中揭示之任一功能性分析(諸如 STAT5 磷酸化分析)所測定。

【0563】 可將由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物，亦即 IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體，併入待藉由任何適當的投與途徑向患者投與之醫藥組合物中，該投與途徑包括皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、口服、經口、舌下、腦內、陰道內、經皮、經直腸、吸入或局部。由本發明提供之醫藥組合物可為可注射調配物。由本發明提供之醫藥組合物可為可注射靜脈內調配物。由本發明提供之醫藥組合物可為口服調配物。口服調配物可為口服劑型。醫藥組合物可調配用於靜脈內投與或皮下投與。

【0564】 由本發明提供之醫藥組合物可包含治療有效量之 IL-7Rαγc 結合化合物與適合量之一或多種醫藥學上可接受之媒劑，以便提供用於向患者適當投與之組合物。此項技術中描述適合的醫藥媒劑及製備醫藥組合物之方法。

【0565】 因此，分析及使用 IL-7Rαγc 結合化合物及/或其醫藥組合物用於療法係在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0566】 IL-7Rαγc 結合化合物及/或其醫藥組合物一般可以有效達成預期目的之量使用。對於用於治療疾病(諸如癌症、自體免疫疾病或發炎性疾病)而

言，可以治療有效量投與或施加 IL-7Rαγc 結合化合物及/或其醫藥組合物。

【0567】 將有效治療本文所揭示之特定病症或病狀之 IL-7Rαγc 結合化合物及/或前述中之任一者之醫藥組合物之量將部分地視病症或病狀之性質而定，且可藉由此項技術中已知的標準臨床技術來判定。另外，可視情況採用活體外(in vitro)或活體內(in vivo)分析來幫助鑑別最佳劑量範圍。除其他因素以外，所投與之 IL-7Rαγc 結合化合物及/或前述中之任一者之醫藥組合物之量將視以下而定：所治療之患者、患者之體重、病痛之嚴重程度、投與方式及開處方醫師之判斷。

【0568】 在人類中使用之前，可針對所需治療活性活體外及活體內分析 IL-7Rαγc 結合化合物。舉例而言，可使用活體外分析來判定是投與特定化合物還是投與化合物之組合為較佳的。使用動物模型系統，化合物亦可呈現為有效且安全的。

【0569】 在某些實施例中，IL-7Rαγc 結合化合物及/或前述中之任一者之醫藥組合物之治療有效劑量將提供治療益處而不產生實質性毒性。IL-7Rαγc 結合化合物及/或前述中之任一者之醫藥組合物之毒性可使用標準醫藥程序測定，且可容易地由熟習此項技術者確定。毒性與治療作用之間的劑量比為治療指數。IL-7Rαγc 結合化合物及/或前述中之任一者之醫藥組合物在治療疾病及病症方面呈現尤其高的治療指數。IL-7Rαγc 結合化合物及/或前述中之任一者之醫藥組合物之劑量將在循環濃度範圍內，其包括具有極小毒性之有效劑量。

【0570】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可包括於可出於治療目的用於向患者投與化合物之套組中。套組可包括：醫藥組合物，其包含適合於向患者投與之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物；及關於向患者投與醫藥組合物之說明書。套組可為用於治療癌症、治療自體免疫疾病或治療發炎性疾病之套組。用於治療患者之癌症之套組可包含由本發明提供之 IL-

7Rαγc 結合化合物、用於投與化合物之醫藥學上可接受的媒劑及關於向患者投與化合物的說明書。

【0571】 醫藥組合物可與投與說明書一起包括於容器、包裝或分配器中。

【0572】 與套組一起供應之說明書可為印刷的及/或例如以電子可讀媒體、視訊錄影帶、錄音帶、快閃記憶體裝置形式供應，或可公開在網際網路網站上或以電子通信形式發至患者及/或健康照護提供者。

【0573】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物在與某些疫苗(包括癌症新抗原疫苗)組合時可為適用的。腫瘤 DNA 中之突變產生對於身體而言為外來的新穎蛋白質序列。疫苗可設計成特異性活化關於腫瘤特異性新抗原而言的患者之免疫系統。當與新抗原疫苗組合投與時，由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可使腫瘤微環境中之新抗原特異性 T 細胞擴增及增殖，且由此驅動疫苗誘發之新抗原特異性 T 細胞的最大擴增，以用於治療癌症。

【0574】 因此，由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 構築體可用作佐劑。佐劑係指增強疫苗之功效而不直接參與保護性免疫之化合物。舉例而言，由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可結合癌症疫苗或病毒疫苗使用。

【0575】 近期研究表明，IL-7 可充當有效疫苗佐劑。舉例而言，IL-7Rα 在大部分休眠的初始 CD8+ T 細胞上表現；IL-7 傳訊將對低親和力抗原具有特異性之 T 細胞募集至淋巴細胞減少性宿主中之增殖池中；及如同其他 Rγc 細胞介素一樣，IL-7 預防計劃性細胞死亡。因為 IL-7 在效應 T 細胞擴增及其發育為記憶 T 細胞期間為重要的，所以合理的是，IL-7 可用以刺激效應 T 細胞在疫苗接種期間發育及擴增。

【0576】 投與 IL-7 已顯示增強免疫反應之治療性潛能，且可增強疫苗誘發之 T 細胞反應之效用。

【0577】 舉例而言，共遞送 hIL-7 DNA 增強非人類靈長類模型中之多基因 HCV DNA 疫苗誘導之 T 細胞反應。

【0578】 在細菌感染中，藉由募集的嗜中性球之數目增加而證實 IL-7 在敗血症小鼠模型環境中的治療性潛能。

【0579】 涉及投與 IL-7 之療法顯示病毒特異性 T 細胞反應增強，此引起慢性淋巴球性脈絡叢腦膜炎(LCMV)小鼠感染模型中之病毒清除。在回應於 DNA 疫苗所引起之 CD8+ T 細胞反應之收縮期期間投與重組 IL-7 增加 LCMV 特異性記憶 T 細胞的數目。

【0580】 在鼠類 A 型流感病毒(IAV)模型中，其表明，用 Fc 融合之 IL-7 (IL-7-mFc)而非 IL-7 之天然形式進行單一鼻內預處理，保護小鼠在延長時段內免於 IAV 誘發的死亡，即使在無預先存在的 IAV 特異性免疫性的情況下。IL-7-mFc 治療誘導肺中之免疫環境改變，其中肺保持的效應/記憶表型 T (TRM 樣)細胞之佔據延長，其藉由限制病毒複製及免疫病理學同時幫助 IAV 特異性細胞毒性 T 淋巴球(CTL)繁殖而在保護免於 IAV 中起重要作用。

【0581】 在其中向小鼠投與表現小鼠 IL-7 之重組 RABV (rRABV)之另一研究中，發現，過度表現 IL-7 提高對於 RABV 感染之持久性一級及二級抗體反應的產量。

【0582】 據報導，重組 IL-7 蛋白藉由活化抗原特異性效應 CD8+ T 細胞而增強感染結核分枝桿菌之小鼠之存活。

【0583】 此外，表現 IL-7 之質體可增強注射有 HSV-2 gD DNA 疫苗之小鼠中之疫苗誘導的 CTL 及/或 Th2 類型免疫反應。

【0584】 在另一研究中，將編碼口蹄病病毒之 VP1 衣殼蛋白質之 DNA 疫苗與表現 IL-6 之質體(作為初始佐劑)一起共遞送至小鼠，且用表現 IL-7 之質體(作為二級佐劑)增強。免疫接種有 pVAX-IL-6 且用 pVAX-IL-7 增強之小鼠在已

活化 CD4+ T 細胞中產生 CD44high CD62Llow 之最高表現。

【0585】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體在經工程改造以在亦表現 IL-7Rαγc 次單位之細胞之膜表面上表現時可適用於細胞療法。使用 NK 細胞或使用再靶向嵌合抗原受體(CAR) T 細胞之間接免疫療法目前正作為贅瘤及病毒感染之治療來研究。此等細胞療法之一個挑戰為所輸注細胞之次最佳持續存活期。

【0586】 可使用標準技術構築編碼以使 IL-7Rαγc 配體在細胞之細胞外表面上表現之方式與膜蛋白融合之 IL-7Rαγc 配體的 DNA。當表現包含 IL-7Rαγc 配體之融合蛋白時，細胞上之 IL-7 受體變為活化的，導致細胞長期存在。

【0587】 可將編碼 IL-7Rαγc 配體之 DNA 併入細胞中且可經組態以產生由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體。IL-7Rαγc 配體可自細胞分泌出，且可與分泌性細胞(亦即，自分泌傳訊)及/或分泌性細胞附近之細胞(亦即，旁分泌傳訊)相互作用。由本發明提供之分泌性 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可為 IL-7R 促效劑，且可設計成定位在分泌性細胞附近。

【0588】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可用於擴增患者內或生物樣本內之 T 細胞。增加非調節性 T 細胞與 Treg 細胞之比率之方法可包含使 T 細胞群體與有效量之 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體接觸。比率可藉由測定 T 細胞群體內之 CD3+FOXP3+細胞與 CD3+FOXP3-細胞之比率來量測。通常人類血液中之 Treg 頻率為 CD4+CD3+ T 細胞之 5%至 10%，然而在某些疾病中，此百分比可更低或更高。

【0589】 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體可用於擴增 T 細胞。已證實用嵌合抗原受體(CAR) (其再引導免疫細胞活性以靶向癌細胞)修飾之 T 細胞呈現改善的抗腫瘤反應。CAR 可包含抗體衍生之細胞外域，其與所需腫瘤相關抗原(TAA)結合且觸發胞內傳訊級聯以活化針對目標細胞之免疫細胞。

【0590】 可在活體外或離體將固定至表面之 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體暴露於 T 細胞群體以誘導細胞群體擴增。在轉移至患者之前。CAR-T 細胞可藉由暴露於 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體之已固定形式來擴增。已固定之 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體可在將 CAR-T 細胞轉移至患者之前與 CAR-T 細胞分離。

【0591】 CAR T 細胞可經基因工程改造以共表現由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體之繫栓形式，以活體內支援不成熟分化狀態的存留及維持以及呈現活體內抗腫瘤活性。

【0592】 評定對於療法之單一患者反應及限定最佳療法之患者尤其為現代健康照護之最大挑戰且與個人化醫療之趨勢有關。IL-7Rαγc 結合化合物例如對於某些癌症及免疫細胞而言可具有目標選擇性。已針對正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)進行放射性標記之 IL-7Rαγc 結合化合物可用於基於單一研究的逐個患者病例分析來預測治療目標，從而排除預期不會自治療獲得益處的患者。一旦與濃度有關，使用 IL-7Rαγc 結合化合物之 PET/SPECT 掃描可提供三維分佈圖譜，該圖譜接著可用於宏觀劑量計算。

【0593】 IL-7Rαγc 結合化合物可包含一或多種顯影劑。IL-7Rαγc 配體可將化合物引導且定位至表現 IL-7R 之細胞、細胞群體及組織。成像化合物可包含一或多種顯影劑，諸如放射性標記、螢光標記、酶標籤或 PET 顯影劑。

【0594】 顯影劑可用於測定表現 IL-7R 之細胞之數目、表現 IL-7R 之細胞之表現量或 IL-7R 之特性，該等特性諸如 IL-7R 對於特定 IL-7Rαγc 配體及/或包含 IL-7Rαγc 配體之化合物的結合親和力。顯影劑可例如用於評價表現 IL-7Rα 次單位之癌細胞或評價 Treg 及/或 Teff 細胞。

【0595】 可偵測標記以測定患者中化合物之生物分佈或評定治療功效之潛能。舉例而言，表現高含量之 IL-7R 之腫瘤可為由本發明提供之治療性 IL-

7Rαγc 結合化合物的有吸引力的目標。

【0596】 顯影劑可用於在療法之前、在療法期間及/或在療法之後評價表現 IL-7R 之細胞。

【0597】 包含 IL-7Rαγc 配體之顯影劑可進一步包含能夠與細胞表面結合且特定言之與細胞表面上表現之蛋白質結合的部分。蛋白質可指示某種細胞類型且被稱作細胞表面標記。包含 IL-7Rαγc 配體及細胞表面標記兩者之顯影劑可用於評定表現 IL-7R 及細胞表面標記兩者之細胞、細胞群體及/或組織。評定可包括測定表現 IL-7R 及細胞表面標記兩者之細胞之數目、IL-7R 及細胞表面標記之表現量及/或顯影劑對於 IL-7R 及/或細胞表面標記的結合親和力。

【0598】 顯影劑可用於在療法之前、在療法期間及/或在療法之後評價表現 IL-7R 及細胞表面標記之細胞。

【0599】 由本發明提供之化合物可經標記。經標記化合物可適用於診斷。

【0600】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可用可偵測標記來標記。標記可用於測定患者中化合物之生物分佈或評定治療功效之潛能。舉例而言，表現高含量之 IL-7R 之腫瘤可為選擇性 IL-7R 促效劑及包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體之化合物的有吸引力的目標。

【0601】 因此，由本發明提供之化合物包括經標記化合物。經標記之化合物可為可偵測標記，例如放射性標記胺基酸或將生物素基部分與多肽連接，其中該經連接生物素基部分可藉由經標記抗生素蛋白(例如含有可藉由光學或比色方法偵測之螢光標記或酶活性的抗生蛋白鏈菌素)偵測。標記多肽及醣蛋白之各種方法為此項技術中已知且可使用。多肽之標記之實例包括例如：放射性同位素，諸如 ^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I 及 ^{131}I；螢光標記，諸如 FITC、玫瑰紅及鑭系元素磷光體；酶標記，諸如辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶及鹼性磷酸

酶；生物素基；由二級報導子識別之預先判定的多肽抗原決定基，諸如白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬配體及抗原決定基標籤。標記可與各種長度之間隔臂連接以降低潛在立體阻礙。

【0602】 IL-7Rαγc 結合化合物可包含細胞特異性靶向部分或分子。

【0603】 細胞特異性靶向部分可包含針對細胞表面上之組分(諸如受體、蛋白質或抗原決定基)具有親和力之部分。部分可包含例如對於細胞表面組分具有親和力之配體或抗體。

【0604】 靶向部分可將包含 IL-7Rαγc 配體之化合物引導且集中至靶向部分所靶向之細胞、細胞群體或組織處。

【0605】 靶向部分可增強所靶向之細胞或細胞群體之 IL-7R 促效作用或 IL-7R 拮抗作用的效能。

【0606】 在靶向部分所靶向之細胞與其不靶向之細胞之間，靶向部分可提供不同的對於 IL-7R 促效作用或對於 IL-7R 拮抗作用的反應。

【0607】 在具有高表現量之所靶向組分之細胞與具有低表現量所靶向組分之細胞之間，靶向部分可提供不同的對於 IL-7R 促效作用或對於 IL-7R 拮抗作用的反應。

【0608】 IL-7Rαγc 結合化合物可進一步包含生物活性部分或生物活性分子。包含 IL-7Rα 配體之化合物可用於將生物活性部分或生物活性分子遞送至表現 IL-7Rα 次單位之細胞、細胞群體或組織。

【0609】 生物活性部分或分子可為不可裂解的且在與包含 IL-7Rα 配體之化合物結合時能夠發揮生物活性。

【0610】 生物活性部分或分子可為可裂解的。該部分可為可藉由任何適合的機制裂解的，諸如藉由 pH、酶促、熱及/或電磁機制。電磁機制包括例如使化合物暴露於紅外線、可見光或紫外輻射，其中生物活性部分經由能夠被輻

射裂解之光不穩定性部分與包含 IL-7Rαγc 配體的化合物連接。

【0611】 生物活性分子可為不可裂解的，但可藉由其他方式活化，例如可藉由暴露於電磁輻射活化。

【0612】 可選擇 IL-7Rαγc 配體以使在某一 pH 下與 IL-7Rα 及/或 Rγc 次單位之結合增強。舉例而言，pH 選擇性 IL-7Rαγc 配體在與實體腫瘤微環境相稱之 pH 的低 pH 下可對於 IL-7Rα 及/或 Rγc 次單位具有更高的結合親和力。相較於與健康組織相關之正常 pH 環境中之細胞，包含低 pH 選擇性 IL-7Rαγc 配體之化合物可較佳地用於在低 pH 環境中活化表現 IL-7Rα 次單位的細胞。

【0613】 因此，包含選擇性 IL-7Rα 及/或 Rγc 配體(諸如 pH 選擇性 IL-7Rα 及/或 Rγc 配體)之化合物可與其他 pH 選擇性生物活性部分及分子一起使用。

【0614】 生物活性部分或生物活性分子對於特定細胞群體而言自身可為選擇性的。舉例而言，生物活性部分或生物活性分子可在選擇性 IL-7Rα 配體所靶向之細胞處呈現更高或更低的結合親和力、效能及/或活性。舉例而言，生物活性部分或分子在被 pH 選擇性 IL-7Rα 配體靶向時在低 pH 腫瘤微環境中可呈現更高的生物活性。在此實例中，將生物活性部分引導至位於低 pH 腫瘤微環境中之 pH 選擇性 IL-7Rα 配體所靶向之表現 IL-7Rα 次單位的細胞中。因此，在低 pH 腫瘤微環境中，pH 選擇性生物活性部分之活性增強。

【0615】 包含 IL-7Rα 配體之化合物可進一步包含細胞毒性部分或細胞毒性分子。此類化合物可用於將細胞毒性部分或化合物遞送至表現 IL-7Rα 次單位之細胞，諸如 T 細胞。細胞毒性部分或分子在與化合物結合時可發揮細胞毒性或可為可裂解的，且該部分或分子在自化合物釋放時可具有細胞毒性；或細胞毒性部分可藉由電磁輻射活化。

【0616】 細胞毒性部分或分子可用於耗乏所靶向之表現 IL-7Rα 次單位之細胞。

【0617】 含 IL-7Rαγc 配體之細胞毒性化合物可具有大於一個 IL-7Rα 配體，且由此相較於具有較低 IL-7Rα 次單位表現量之細胞，可對於高度表現 IL-7Rα 次單位之細胞、細胞群體及組織呈現較高的親和力及/或選擇性。

【0618】 含 IL-7Rαγc 配體之細胞毒性化合物可進一步包括細胞表面靶向組分。此類細胞毒性化合物對於表現 IL-7Rα 次單位及表面目標組分之細胞、細胞群體及組織可呈現增強的功效。

【0619】 適合的細胞毒性分子之實例包括抗微管劑(anti-microtubule agents)、烷基化劑及 DNA 小溝結合劑。

【0620】 可使用由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物來例如治療疾病，諸如癌症、發炎性疾病、自體免疫疾病、免疫缺乏症或傳染性疾病，包括病毒性疾病，諸如 COVID-19。

【0621】 可向患者投與由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物及前述中之任一者之醫藥組合物，以治療器官移植。

【0622】 可向患者投與由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物及前述中之任一者之醫藥組合物以及另一化合物，以治療個體之發炎性疾病或自體免疫疾病。該至少一種其他治療劑可為由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物。IL-7Rαγc 結合化合物及至少一種其他治療劑可相加地或協同地起作用。至少一種額外治療劑可包括於包含 IL-7Rαγc 結合化合物之同一醫藥組合物或媒劑中，或可在個別醫藥組合物或媒劑中。因此，除投與 IL-7Rαγc 結合化合物以外，由本發明提供之方法進一步包括投與對治療發炎性疾病或自體免疫疾病或不同於發炎性疾病或自體免疫疾病的疾病、病症或病狀有效的一或多種治療劑。由本發明提供之方法包括投與 IL-7Rαγc 結合化合物及一或多種其他治療劑，其限制條件為組合投與不抑制 IL-7Rαγc 結合化合物之治療功效及/或不產生不良組合效果。

【0623】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物包含治療患者之疾病(諸如癌症、發炎性疾病或自體免疫疾病)，其包含向有需要之患者投與治療有效量之化合物，該化合物能夠以小於 100 μM、小於 10 μM、小於 1 μM、小於 100 nM 或小於 10 nM 之 IC_{50} 與 IL-7Rα 次單位及/或 Rγc 次單位的獨特結合位點結合。

【0624】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可用於治療患者之癌症。癌症可為例如實體腫瘤或癌轉移。

【0625】 可投與由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療已知可藉由活化 IL-7R 治療的癌症。可投與由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療已知可藉由活化 IL-7Rαγc 次單位治療的癌症，且其中同時活化 IL-7Rα 次單位損害治療功效及/或誘導非所需的副作用。

【0626】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可用於治療例如以下癌症中之一或多者：急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌(非黑色素瘤)、B 細胞淋巴瘤、膀胱癌、骨癌、腦與脊髓腫瘤、腦幹癌、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌瘤、頭頸部癌瘤、中樞神經系統胚胎腫瘤、小腦星形細胞瘤、大腦星形細胞瘤/惡性神經膠質瘤、宮頸癌、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、結締組織增生性小型圓形細胞腫瘤、乳腺管癌、染料癌(dye cancer)、內分泌胰臟腫瘤(胰島細胞瘤)、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏家族腫瘤(Ewing family of tumors)、顱外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸基質瘤、妊娠期滋養細胞腫瘤、神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌症、淋巴球性譜系之造血性腫瘤、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、下丘腦及視覺路徑神經膠質瘤、

IDs 相關淋巴瘤、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增生症(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、唇及口腔癌、男性乳癌、惡性纖維組織細胞瘤、惡性生殖細胞腫瘤、惡性間皮瘤、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、梅克爾氏細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、口部癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良、骨髓增生性腫瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤、胰臟癌、胰臟神經內分泌腫瘤(胰島細胞瘤)、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副鼻鼻竇及鼻腔癌症、甲狀旁腺癌症、陰莖癌、咽部癌、嗜鉻細胞瘤、松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤、垂體瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、妊娠及乳癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性肝癌、隱性原發性轉移性鱗狀頸癌、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂及輸尿管癌、呼吸道癌瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮里氏症候群(Sézary syndrome)、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌(非黑色素瘤)、胃癌、幕上原始神經外胚層腫瘤、T 細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、移行細胞癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、視覺路徑及下丘腦神經膠質瘤、外陰癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、威爾姆氏瘤(Wilms tumor)及前述中之任一者之全身性及中心癌轉移。

【0627】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可用於治療實體腫瘤。

【0628】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可用於治療腫瘤癌轉移。

【0629】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可用於治療循環腫瘤細胞。

【0630】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可用於治療例如選自以下之癌症：原發性成人及兒童腦及 CNS 癌，包括神經膠母細胞瘤(GBM)及星形細胞瘤；皮膚癌，包括黑色素瘤；肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌症(NSCLC)及大細胞肺癌；乳癌，包括三陰性乳癌(TNBC)；血癌，包括骨髓發育不良症候群(MDS)、多發性骨髓瘤(MM)及急性骨髓性白血病(AML)；前列腺癌，包括去勢耐受的前列腺癌(CRPC)；肝癌，包括肝細胞癌(HCC)；食道及胃癌；及前述中之任一者之任何全身性及中心癌轉移。

【0631】 將有效治療癌症之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物之量可至少部分地視疾病之性質而定，且可藉由此項技術中已知之標準臨床技術來測定。另外，可使用活體外或活體內分析來幫助鑑別最佳給藥範圍。給藥方案及給藥時間間隔亦可藉由熟習此項技術者已知之方法來測定。除其他因素以外，所投與之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之量可視以下而定：所治療之患者、患者之體重、疾病之嚴重程度、投與途徑及開處方醫師之判斷。

【0632】 對於全身性投與而言，可首先根據活體外分析法估計治療有效劑量。亦可使用此項技術中已知之技術根據活體內資料(例如動物模型)估計初始劑量。此類資訊可用於更準確地判定適用於人類之劑量。一般熟習此項技術者可基於動物資料最佳化人類投藥。

【0633】 可選擇由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之劑量及適當給藥時間間隔，以在患者血液中維持持續治療有效濃度之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物，且在某些實施例中，不超過最小不利濃度。

【0634】 可例如每週、每 2 週、每 3 週、每 4 週、每 5 週或每 6 週一次投

與包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物。給藥可以單獨或與其他藥物組合提供，且可繼續，只要需要有效治療疾病即可。亦可在一段時間內使用連續或半連續投與進行給藥。給藥包括向進食或禁食狀態之哺乳類動物(諸如人類)投與醫藥組合物。

【0635】 醫藥組合物可在一段時間內以單一劑型或多劑量形式或呈連續或累積劑量形式投與。當使用多劑量形式時，含於多劑量形式中之每一者內之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物的量可相同或不同。

【0636】 適合於投與之日劑量範圍可在例如每公斤體重約 2 μg 至約 200 mg 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物的範圍內。

【0637】 適合於投與之日劑量範圍可在例如每平方公尺(m^2)身體表面約 1 μg 至約 50 mg 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物的範圍內。

【0638】 可投與呈例如 0.001 毫克/天至 100 毫克/天之量或呈任何其他適當日劑量之由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物以治療患者的癌症。劑量可為例如 0.01 μg/kg 體重/週至 100 μg/kg 體重/週或任何其他適合的劑量。

【0639】 可投與包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物以治療患者之癌症，以便在患者之血液或血漿中提供治療有效濃度的由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物。患者血液中由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之治療有效濃度可為例如 0.01 μg/L 至 1,000 μg/L、0.1 μg/L 至 500 μg/L、1 μg/L 至 250 μg/L 或約 10 μg/L 至約 100 μg/L。患者血液中由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之治療有效濃度可為例如至少 0.01 μg/L、至少 0.1 μg/L、至少 1 μg/L、至少約 10 μg/L 或至少 100 μg/L。患者血液中由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之治療有效濃度可為例如小於引起不可接受的副作用(包括對於穩態之副作用)之量。患者血液中由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之治療有效濃度可為足夠恢復及/或維持患者中之穩態之量。

【0640】 可投與包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物以治療患者之疾病，以便在延長時段內在患者血液中提供治療有效濃度之 IL-7Rαγc 結合化合物，該延長時段諸如至少 1 天、至少 1 週、至少 2 週、至少 4 週、至少 5 週或至少 6 週。

【0641】 所投與之 IL-7Rαγc 結合化合物之量在治療方案期間可變化。

【0642】 除由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物以外，由本發明提供之醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥學活性化合物。可提供此類化合物例如以治療用 IL-7Rαγc 結合化合物治療的癌症，或以治療除用 IL-7Rαγc 結合化合物治療之癌症之外的疾病、病症或病狀，以治療由投與 IL-7Rαγc 結合化合物引起的副作用，以增加 IL-7Rαγc 結合化合物的功效，及/或以調節 IL-7Rαγc 結合化合物的活性。

【0643】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可與至少一種其他治療劑組合使用。可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物與另一化合物以用於治療患者之癌症。該至少一種其他治療劑可為不同的第二 IL-7Rαγc 結合化合物。IL-7Rαγc 結合化合物及至少一種其他治療劑可與另一 IL-7Rαγc 結合化合物相加地起作用，且在某些實施例中協同地起作用。至少一種額外治療劑可包括於包含 IL-7Rαγc 結合化合物之同一醫藥組合物或媒劑中，或可在個別醫藥組合物或媒劑中。因此，除投與 IL-7Rαγc 結合化合物以外，由本發明提供之方法進一步包括投與對治療癌症或與癌症不同的疾病、病症或病狀有效的一或多種治療劑。由本發明提供之方法包括投與 IL-7Rαγc 結合化合物及一或多種其他治療劑，其限制條件為組合投與不抑制 IL-7Rαγc 結合化合物之治療功效及/或不產生不良組合效果。

【0644】 包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物可與投與另一治療劑同時投與，其可為與包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物的相同醫藥組合物的

部分或在與其不同的醫藥組合物中。可在投與另一治療劑之前或之後投與 IL-7Rαγc 結合化合物。在某些組合療法中，組合療法可包含交替性投與 IL-7Rαγc 結合化合物及包含另一治療劑之組合物，例如以最小化與特定藥物相關之不良藥物效果。當 IL-7Rαγc 結合化合物與潛在地可產生不良藥物效果(包括例如毒性)之另一治療劑同時投與時，該其他治療劑可以降至低於引起不良藥物反應之臨界值的劑量投與。

【0645】 包含由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物可與一或多種物質一起投與，例如以增強、調節及/或控制 IL-7Rαγc 結合化合物之釋放、生物可用性、治療功效、治療效能及/或穩定性。舉例而言，包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物可與具有增強 IL-7Rαγc 結合化合物之治療功效之藥理作用的活性劑一起共投與。

【0646】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑有效治療患者之疾病，諸如癌症、自體免疫疾病或發炎性疾病，諸如與用 IL-7Rαγc 結合化合物所治療之相同疾病。

【0647】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾細胞增殖。

【0648】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾細胞代謝、呈抗代謝(anti-metabolite)、干擾 RNA 轉錄、干擾 RNA 轉譯、干擾細胞蛋白質合成、干擾用於 DNA 合成及複製之前驅物的合成、干擾嘌呤合成、干擾核苷合成、與 mTOR 相互作用、呈 mTOR 抑制劑、干擾細胞週期檢查點。

【0649】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合檢查點抑制劑投與，該檢查點抑制劑包括 CTLA-4 抑制劑，諸如伊匹單抗；PD-1 抑制劑，諸如帕博利珠單抗(pembrolizumab)及納武單抗(nivolumab)；及/或 PD-LI 抑制劑，諸

如阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)及德瓦魯單抗(durvalumab)。IL-7Rαγc結合化合物或其醫藥組合物可結合免疫調節劑投與，該免疫調節劑諸如 CD137/4-1BB、CD27、GIYR 及/或 OC40。

【0650】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑呈細胞毒性、引起DNA損傷、引起細胞週期停滯或引起有絲分裂失敗。

【0651】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑調節麩胱甘肽濃度、調節細胞內之麩胱甘肽濃度、降低細胞內之麩胱甘肽濃度、降低細胞之麩胱甘肽攝取、降低麩胱甘肽合成或降低細胞內之麩胱甘肽合成。

【0652】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾新血管生成、降低新血管生成或促進新血管生成。

【0653】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾激素穩態、干擾激素合成、干擾激素受體結合或干擾激素訊息傳遞。

【0654】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾生長因子穩態、干擾生長因子受體表現、干擾生長因子與生長因子受體結合、干擾生長因子受體訊息傳遞、干擾 Hedgehog (Hh)傳訊、抑制Hedgehog路徑傳訊、抑制 ALK (退行性淋巴瘤激酶)路徑傳訊或抑制非同源末端接合(NHEJ)路徑。

【0655】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合一或多種藥劑投與，已知或認為該一或多種藥劑為血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor；VEGFR)抑制劑、受體酪胺酸激酶(receptor tyrosine kinase；RTK)抑制劑、鈉離子通道電流阻斷劑、局部黏著斑激酶(focal adhesion

kinase；aFAK)抑制劑、神經膠質瘤相關致癌基因(glioma-associated oncogene；GLI)抑制劑、GLI1 抑制劑、GLI2 抑制劑、GLI3 抑制劑、有絲分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase；MAPK)抑制劑、MAPK/ERK 路徑(亦稱為 Ras-Raf-MEK-ERK 路徑)抑制劑、MEK1 抑制劑、MEK2 抑制劑、MEK5 抑制劑、MEK5/ERK5 抑制劑、腎管酸中毒(renal tubular acidosis；aRTA)抑制劑、退行性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase；ALK)抑制劑、Aa LK 激酶抑制劑、細胞核移位抑制劑、PORCN (博庫平(porcupine))抑制劑、5-ARI (5α-還原酶抑制劑)、拓樸異構酶抑制劑、大鼠肉瘤(rat sarcoma；Ras)抑制劑、K-ras 抑制劑、腦醯胺激酶(ceramide kinase；CERK)抑制劑、蛋白激酶 B (protein kinase B；PKB，亦稱為 AKT)抑制劑、AKT1 抑制劑、澤斯特同源物 2 之增強子(enhancer of zeste homolog 2；EZH2)抑制劑、溴域及超末端域模體(bromodomain and extraterminal domain motif；BET)抑制劑、脾臟酪胺酸激酶(spleen tyrosine kinase；SYK)抑制劑、詹納斯激酶(janus kinase；JAK)抑制劑、SYK/JAK 抑制劑、吲哚胺-吡咯 2,3-二加氧酶(indoleamine-pyrrole2,3-二加氧酶；IDO)抑制劑、IDO1 抑制劑、視黃酸 X 受體(retinoic X receptor；RXR)活化劑、選擇性 RXR 活化劑、P-醣蛋白抑制劑、ERK 抑制劑、磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸 3 激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase；PI3K)抑制劑、含溴域蛋白質(bromodomain-containing protein；BRD)抑制劑、BRD2 抑制劑、BRD3 抑制劑、BRD4 抑制劑、溴域睪丸特異性蛋白質(bromodomain testis-specific protein；BRDT)抑制劑、反轉錄酶抑制劑、核苷類似物反轉錄酶(nucleoside analog reverse-transcriptase；NRT)抑制劑、莫洛尼病毒之前病毒整合(proviral integrations of moloney virus；PIM)抑制劑、表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor；EGFR)抑制劑、感光劑、放射增敏劑、原癌基因受體酪胺酸激酶(proto-oncogene, receptor tyrosine kinase；ROS)抑制劑、原癌基因 1 (proto-

oncogene 1；ROS1)抑制劑、酪蛋白激酶(casein kinase；CK)抑制劑、CK2 抑制劑、斷點叢區-阿貝爾森原癌基因(breakpoint cluster region-Abelson proto-oncogene；Bcr-Abl)酪胺酸激酶抑制劑(諸如達沙替尼(dasatinib))、微管穩定劑、微管解聚合/分解抑制劑、DNA 嵌入劑、雄激素受體拮抗劑、化學保護劑、組蛋白脫乙醯基酶(histone deacetylase；HDAC)抑制劑、二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase；DPP)抑制劑、DPP-4 抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase；BTK)抑制劑、激酶抑制劑(諸如伊馬替尼(imatinib))、酪胺酸激酶抑制劑(諸如尼羅替尼(nilotinib))、聚(ADP-核糖)聚合酶(poly (ADP-ribose) polymerase；ARP)抑制劑、週期素依賴性激酶(cyclin-dependent kinase；CDK)抑制劑、CDK4 抑制劑、CDK6 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、低氧誘導因子 1-α(hypoxia-inducible factor 1-α；HIF1α)抑制劑、DNA 接合酶抑制劑、DNA 接合酶 IV 抑制劑、非同源末端接合(non-homologous end joining；NHEJ)抑制劑、DNA 接合酶 IV、NHEJ 抑制劑及 RAF 抑制劑、TKI 及 RAF 抑制劑、TKI 及 RAF 抑制劑(諸如索拉非尼(sorafenib))、光動力學療法(photodynamic therapy；PDT)增感劑、運動失調毛細管擴張-及 Rad3-相關蛋白激酶(ataxia telangiectasia-and Rad3-related protein kinase；ATR)抑制劑或前述中之任一者之組合。

【0656】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合一或多種化學治療劑投與，該一或多個化學治療劑諸如：VEGFR 抑制劑，諸如呋喹替尼(fruquintinib)、莫替沙尼(motesanib)/AMG-706、凡塔藍尼(vatalanib)；RTK 抑制劑，諸如普納替尼(ponatinib)；鈉離子通道阻斷劑，諸如 GS967；FAK 抑制劑，諸如 TAE226；GLI1 及 GLI2 抑制劑，諸如 GANT61；MEK 抑制劑，諸如貝美替尼(binimetinib)；RTA 抑制劑，諸如立尼法尼(linifanib)；ALK 抑制劑，諸如貝斯替尼(brigstinib)；溴丙酮酸；DNA 烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)；細胞核易位因子，諸如 JSH-23；PORCn 抑制劑，諸如 Wnt-C59；5α-還原酶抑制

劑，諸如度他雄胺(dutasteride)；拓樸異構酶抑制劑，諸如卡柔比星(carubicin)；RAS 抑制劑，諸如 Kobe0065；CerK 抑制劑，諸如 NVP-231；AKT 抑制劑，諸如阿瑟替布(uprosertib)；EZH2 抑制劑，諸如 GSK-503；BET 溴結構域抑制劑，諸如 OTX015；MEK5/ERK5 抑制劑，諸如 BIX02189；Syl/JAK 抑制劑，諸如賽度替尼(cerdulatinib)；IDO1 抑制劑，諸如 NLG919；視黃酸 X 受體活化劑，諸如貝沙羅汀(bexsrotene)；PGP 抑制劑，諸如阿考替胺(acotiamide)或鹽酸阿考替胺；Erk 抑制劑，諸如 SCH772984；PI3K 抑制劑，諸如吉達昔布(gedatolisib)；JAK 抑制劑，諸如盧佐替尼(ruxolitinib)；AKT 抑制劑，諸如阿弗替布(阿弗替布)或鹽酸阿弗替布；ALK1 抑制劑，諸如塞利替尼(ceritinib)；HDAC 抑制劑，諸如阿貝司他(abexinostat)；DPP 抑制劑，諸如奧格列汀(oamarigliptin)；EGFR 抑制劑，諸如吉非替尼(gefittinib)；EZH2 抑制劑，諸如 GSK126；BTK 抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib)；激酶抑制劑，諸如鹽酸伊馬替尼(imatinin HCl)；IDO 抑制劑，諸如 INCB024360；DNA 交聯劑，諸如絲裂黴素 C；酪胺酸激酶抑制劑，諸如尼羅替尼(nilotinib)；PARP 抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib)；微管蛋白穩定化啟動子，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)；CDK4/6 抑制劑，諸如帕博西尼(palbociclib)；RTK 抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib)；PDT 增感劑，諸如特博非(tslsporfin)；P-醣蛋白抑制劑，諸如塔利奎達(tariquidar)；ATR 抑制劑，諸如 VE-822；HDAC 抑制劑，諸如 PCI-24781；DPP 抑制劑，諸如奧格列汀(omarigliptin)；EGFR 抑制劑，諸如吉非替尼(gefinib)；EZH2 抑制劑，諸如 GSK126；BTK 抑制劑，諸如伊魯替尼(irbrutinib)；IDO 抑制劑，諸如 INCB024360；或前述中之任一者之組合。

【0657】 舉例而言，IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合另一化學治療劑投與，該另一化學治療劑諸如 *N*-乙醯基半胱胺酸(NAC)、阿德力黴素(adriamycin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿米福汀(amifostine)、三氧化二砷、抗

壞血酸、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、丁硫胺酸硫肟醚(buthionine sulfoxime)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺、環孢靈(cyclosporine)、阿糖胞苷(cytarabine)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素(datinomycin)、去纖苷(defibrotide)、地塞米松(dexamethasone)、多烯紫杉醇(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、依託泊苷(etoposide)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、干擾素α、伊匹單抗(ipilimumab)、來那度胺(lenalidomide)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、美法侖(melphalan)、黴酚酸酯(mycofenolate mofetil)、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、帕比諾他(panobinostat)、乙二醇化非格司亭(pegfilrastim)、普賴蘇穠(prednisolone)、普賴松(prednisone)、雷利米得(revlimid)、利妥昔單抗(rituximab)、西羅莫司(sirolimus)、2-巯基乙烷磺酸鈉(MESNA)、硫代硫酸鈉、他克莫司(tacrolimus)、替莫唑胺(temozolomide)、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、拓朴替康(topotecan)、萬珂(velcade)或前述中之任一者之組合。

【0658】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可與其他化學治療劑一起在組合療法中使用，該等化學治療劑包括：一或多種抗代謝物，諸如葉酸類似物；嘧啶類似物，諸如氟尿嘧啶、氟尿苷及胞嘧啶阿拉伯糖苷；嘌呤類似物，諸如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤及噴司他汀(pentostatin)；天然產物，諸如長春鹼、長春新鹼、依託泊苷(etoposide)、特替泊苷(tertiposide)、放線菌素、道諾黴素(daunorubicin)、多西黴素(doxurubicin)、博萊黴素(bleomycin)、光神黴素(mithamycin)、絲裂黴素 C、L-天冬醯胺酶及干擾素 α；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑；米托蒽醌(mitoxantrone)；羥基脲；丙卡巴肼(procarbazine)；激素及拮抗劑，諸如普賴松、己酸羥基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲羥

孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol)、他莫昔芬(tamoxifen)、丙酸睾固酮、氟甲睾酮、氟他胺(flutamide)及亮丙立德(leuprolide)；抗血管生成劑或抑制劑，諸如血管生長抑素、視黃酸、太平洋紫杉醇、雌二醇衍生物及噻唑并嘧啶衍生物；細胞凋亡預防劑；雷公藤內酯(triptolide)；秋水仙鹼；盧立康唑(luliconazole)；及輻射療法。

【0659】 IL-7Rαγc結合化合物或其醫藥組合物可與抑制DNA修復之化合物(諸如O6-苯甲基鳥嘌呤(O6-BG))一起共投與。

【0660】 IL-7Rαγc結合化合物或其醫藥組合物可結合一或多種化學治療劑投與，該一或多種化學治療劑諸如：阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、乙酸阿比特龍、*N*-乙醯基半胱胺酸、鹽酸阿克拉黴素(aclarubicin hydrochloride)、阿德力黴素(adriamycin)、腺嘌呤、阿法替尼(afatinib)、二順丁烯二酸阿法替尼、阿侖單抗、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、亞利崔托寧(alitretinoin)、安樂普利諾鈉(allopurinol sodium)、六甲蜜胺、阿米福汀(amifostine)、胺格魯米特(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、血管生長抑素、阿普司特(apremilast)、阿瑞匹坦(aprepitant)、三氧化二砷、抗壞血酸、l-天冬醯胺酶、氮胞苷、硫唑嘌呤鈉、巴多昔芬(bazedoxifene) (serm)、貝林諾他(belinostat)、鹽酸苯達莫司汀(bendamustine hcl)、O6-苯甲基鳥嘌呤、貝伐單抗、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比立考達(biricodar)、硫酸博萊黴素、硼替佐米、伯舒替尼(bosutinib)、溴夫定(brivudine)、布舍瑞林(buserelin)、白消安、丁硫胺酸硫肟醚、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡波醌(carboquone)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀、塞利替尼(ceritinib)、苯丁酸氮芥

(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸二鈉、氯法拉濱(clofarabine)、克卓替尼(crizotinib)、環磷醯胺、環孢靈、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、達拉非尼(dabrafenib)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素(datinomycin)、道諾黴素、地西他濱、去纖苷(defribrotide)、乙酸地加瑞克(degarelix acetate)、地塞米松、鹽酸右雷佐生(dexrazoxane hydrochloride)、地吖醌(diaziquone)、二乙基二苯乙烯雌酚、多烯紫杉醇、去氧氟尿苷、鹽酸阿黴素(doxorubicin hydrochloride)、小紅莓游離鹼、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、度他雄胺(dutasteride)、艾曲波帕(eltrombopag)、恩雜魯胺(enzalutamide)、鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、鹽酸埃羅替尼(erlotinib hydrochloride)、雌氮芥磷酸鹽鈉、乙炔基雌二醇、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭、芬戈莫德(fingolimod)、氟尿苷、磷酸氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、福美司坦(formestane)、福美非蘭(formylmelphalan)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼、鹽酸吉西他濱、吉西他濱游離鹼、麩胱甘肽、甘磷醯芥(glyciphosphoramide)、甘磷醯芥(glyfosfin)、乙酸戈舍瑞林、鹽酸格拉司瓊(granisetron hydrochloride)、庚鉑(heptaplatin)、5-胺基乙醯丙酸己酯、乙酸組胺瑞林、己酸羥基孕酮、羥基脲、伊班膦酸鈉(ibandronate sodium)、依魯替尼、埃克替尼(icotinib)、鹽酸艾達黴素(idarubicin HCl)、艾德昔布(idelalisib)、碘苷(idoxuridine)、異環磷醯胺、干擾素 α、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、咪喹莫特(imiquimod)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、伊匹單抗、鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)、伊沙匹隆(ixabepilone)、乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)、拉帕替尼游離鹼(lapatinib free base)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、拉索昔芬(lasofoxifene)、來那

度胺、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸鈣、乙酸亮丙立德、鹽酸左旋咪唑(levamisole hydrochloride)、左旋甲醯四氫葉酸鈣、碘苄胍(iobenguane)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、馬羅匹坦(maropitant)、馬索羅酚(masoprocol)、鹽酸甲基二(氯乙基)胺、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥孕酮、鹽酸美法侖、巰基嘌呤、巰基乙烷磺酸鈉、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、亞甲基藍、甲基異靛藍(methylisoindigotin)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、光神黴素、二溴甘露醇、絲裂黴素 C、米托坦(mitotane)、鹽酸米托蒽醌、黴酚酸酯、納比系莫耳(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、諾龍(nandrolone)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈妥吡坦(netupitant)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、尼莫司汀(nimustine)、尼達尼布(nintedanib)、諾考達唑(nocodazole)、奧曲肽(octreotide)、奧拉帕尼(olaparib)、高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)、鹽酸昂丹司瓊(ondansetron hydrochloride)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕博西尼(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、鹽酸帕洛諾司瓊(palonosetron hydrochloride)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、帕比諾他(panobinostat)、帕瑞肽(pasireotide)、鹽酸帕唑帕尼(pazopanib hydrochloride)、乙二醇化非格司亭、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、哌泊溴烷(pipobroman)、吡柔比星(pirarubicin)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、泊非羅黴素(porfiromycin)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼氮芥(prednimustine)、普賴蘇穠、普賴松、鹽酸丙卡巴肼、鹽酸喹高利特(quinagolide hydrochloride)、雷諾昔酚(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉多替尼(radotinib)、雷莫司汀(ranimustine)、視黃酸、瑞利米德(revlimide)、利妥西

單抗(rituxinab)、羅米地辛(romidepsin)、盧佐替尼(ruxolitinib)、磷酸盧佐替尼、司莫司汀、西羅莫司(sirolimus)、硫代硫酸鈉、索拉非尼游離鹼(sorafenib free base)、甲苯磺酸索拉非尼、鏈脲菌素(streptozocin)、舒芬太尼(sufentanil)、舒尼替尼(sunitinib)、他克莫司(tacrolimus)、他拉泊芬鈉(talaporfin sodium)、他米巴羅汀(tamibarotene)、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)、他噴他多(tapentadol)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、特立氟胺(teriflunomide)、特替泊苷(tertiposide)、睪內酯、丙酸睪固酮、沙立度胺、硫鳥嘌呤、噻替派、胸腺法新(thymalfasin)、磷酸妥賽蘭尼(toceranib phosphate)、鹽酸拓朴替康、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、曲貝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、維 A 酸(tretinoin)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、特比司瓊(tropisetron)、烏拉莫司汀(uramustine)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、維多汀(vedotin)、維羅非尼(vemurafenib)、維替泊芬(verteporfin)、長春鹼、硫酸長春新鹼、長春新鹼游離鹼、長春地辛(vindesine)、酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸(zoledronic acid)。

【0661】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合一或多種化學治療劑投與，該一或多種化學治療劑諸如玻瑪西尼(abemaciclib)、乙酸阿比特龍、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、阿卡拉布魯替尼(acalabrutinib)、AC-T、ADE、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)、二順丁烯二酸阿法替尼(afatinib dimaleate)、阿地介白素(aldesleukin)、艾樂替尼(alectinib)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿吡利塞(alpelisib)、阿米福汀(amifostine)、胺基乙醯丙酸鹽酸鹽(aminolevulinic acid hydrochloride)、阿那曲唑(anastrozole)、阿帕魯胺(apalutamide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、三氧化二砷、菊伊文氏桿菌屬天冬醯胺酶(asparaginase erwinia chrysanthemi)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗

(avelumab)、阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel)、阿西替尼(axitinib)、氮胞苷(azacitidine)、BEACOPP、貝林諾他(belinostat)、鹽酸苯達莫司汀(bendamustine hydrochloride)、BEP、貝伐單抗、貝瑟羅汀、比卡魯胺(bicalutamide)、貝美替尼(binimetinib)、硫酸博萊黴素、博納吐單抗(blinatumomab)、硼替佐米、伯舒替尼、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、布加替尼(brigatinib)、BuMel、白消安、卡巴他賽、卡博替尼-s-蘋果酸鹽(cabozantinib-s-malate)、CAF、卡拉斯酶博-美(calaspargase pegol-mknl)、卡培他濱卡普拉珠單抗-伊博(caplacizumab-yhdp)、CAPOX、卡鉑、卡鉑-紫杉醇、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀、卡莫司汀植入物、CEM、西米普利單抗-瑞克(cemiplimab-rwlc)、塞利替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、CEV、苯丁酸氮芥、苯丁酸氮芥-普賴松、CHOP、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、CMF、考比替尼(cobimetinib)、鹽酸考班昔布(copanlisib hydrochloride)、COPDAC、COPP、COPP-ABV、克卓替尼(crizotinib)、CVP、環磷醯胺、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂質體、甲磺酸達拉非尼(dabrafenib mesylate)、達卡巴嗪、達可替尼(dacomitinib)、放線菌素、達雷木單抗(daratumumab)、達貝泊汀 α (darbepoetinα)、達沙替尼(dasatinib)、鹽酸道諾黴素、鹽酸道諾黴素及阿糖胞苷脂質體、地西他濱(decitabine)、去纖苷鈉、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地塞米松、鹽酸右雷佐生、迪奴圖單抗(dinutuximab)、多烯紫杉醇、鹽酸阿黴素、鹽酸阿黴素脂質體、德瓦魯單抗、杜維昔布(duvelisib)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾曲波帕乙醇胺(eltrombopag olamine)、伊魯單抗-樂格(emapalumab-lzsg)、甲磺酸艾那尼布(enasidenib mesylate)、恩拉非尼(encorafenib)、恩雜魯胺(enzalutamide)、鹽酸表柔比星、EPOCH、依伯汀 α (epoetin alfa)、厄達替尼(erdafitinib)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、鹽酸埃羅替尼(erlotinib hydrochloride)、依託泊苷、磷酸依託

泊苷、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、fec、非格司亭、磷酸氟達拉濱、氟尿嘧啶注射劑、氟尿嘧啶-局部用、氟他胺、弗非瑞(folfiri)、弗非瑞-貝伐單抗、弗非瑞-西妥昔單抗、弗非林(folfirinox)、弗福克斯(folfox)、福他替尼二鈉(fostamatinib disodium)、FU-LV、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼、鹽酸吉西他濱、吉西他濱-順鉑、吉西他濱-奧沙利鉑、吉妥珠單抗奧佐米星、反丁烯二酸吉列替尼、順丁烯二酸格拉德吉、谷卡皮酶(glucarpidase)、乙酸戈舍瑞林、格拉司瓊(granisetron)、HPV 二價疫苗、HPV 二價疫苗、重組 HPV 九價疫苗、HPV 九價疫苗、重組、HPV 四價疫苗、HPV 四價疫苗重組物、羥基脲、高 CVAD (hyper-CVAD)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼、ICE、鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)、艾德昔布(idelalisib)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼、咪喹莫特、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、干擾素 α-2b 重組物、碘苄胍 I^{131}、伊匹單抗、鹽酸伊立替康、鹽酸伊立替康脂質體、艾伏尼布(ivosidenib)、伊沙匹隆(ixabepilone)、檸檬酸依薩佐米(ixazomib citrate)、JEB、乙酸蘭瑞肽、二甲苯磺酸拉帕替尼、硫酸拉羅替尼(larotrectinib sulfate)、來那度胺、甲磺酸樂伐替尼(lenvatinib mesylate)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸鈣、乙酸亮丙立德、洛莫司汀、勞拉替尼(lorlatinib)、多塔酸鎦(Lu) 177 (lutetium Lu 177-dotatate)、鹽酸甲基二(氯乙基)胺、乙酸甲地孕酮、美法侖、鹽酸美法侖、巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、溴化甲基拿淬松(methylnaltrexone bromide)、米哚妥林(midostaurin)、絲裂黴素 c、鹽酸米托蒽醌、莫格利珠單抗-卡卡(mogamulizumab-kpkc)、帕西妥莫單抗-特卡(moxetumomab pasudotox-tdfk)、MVAC、萊西單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、順丁烯二酸來那替尼(neratinib maleate)、奈妥吡坦及鹽酸帕洛諾司瓊(netupitant and palonosetron hydrochloride)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、單水合甲苯磺酸尼拉帕尼(niraparib tosylate monohydrate)、納武單

抗、阿托珠單抗(obinutuzumab)、OEPA、奧伐木單抗(ofatumumab)、OFF、奧拉帕尼(olaparib)、奧拉單抗(olaratumab)、高三尖杉酯鹼、鹽酸昂丹司瓊(ondansetron hydrochloride)、OPPA、甲磺酸奧希替尼(osimertinib mesylate)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇白蛋白穩定的奈米粒子調配物、PAD、帕博西尼(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、鹽酸帕洛諾司瓊(palonosetron hydrochloride)、鹽酸帕洛諾司瓊及奈妥吡坦(palonosetron hydrochloride and netupitant)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、帕尼單抗(panitumumab)、帕比諾他(panobinostat)、鹽酸帕唑帕尼(pazopanib hydrochloride)、PCV、PEB、培門冬酶(pegaspargase)、派非格司亭、聚乙二醇化干擾素 α-2b (peginterferon α-2b)、帕博利珠單抗、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、普樂沙福(plerixafor)、保納珠單抗維多汀-匹蔻(polatuzumab vedotin-piiq)、泊利度胺(pomalidomide)、鹽酸普納替尼(ponatinib hydrochloride)、普拉曲沙(pralatrexate)、普賴松、鹽酸丙卡巴肼、鹽酸普萘洛爾(propranolol hydrochloride)、二氯化鐳 223 (radium 223 dichloride)、鹽酸雷諾昔酚(raloxifene hydrochloride)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、拉布立酶(rasburicase)、拉瓦利單抗-次澤(ravulizumab-cwvz)、R-CHOP、R-CVP、重組 HPV 二價疫苗、重組 HPV 九價疫苗、重組 HPV 四價疫苗、重組干擾素 α-2b、瑞戈非尼(regorafenib)、R-EPOCH、瑞博西尼(ribociclib)、R-ICE、利妥昔單抗(rituximab)、利妥昔單抗及人類玻尿酸酶(rituximab and hyaluronidase human)、鹽酸羅拉吡坦(rolapitant hydrochloride)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、樟腦磺酸蘆卡帕尼(rucaparib camsylate)、磷酸盧佐替尼(ruxolitinib phosphate)、司妥昔單抗(siltuximab)、西普魯塞-特(sipuleucel-t)、索尼得吉(sonidegib)、甲苯磺酸索拉非尼、STANFORD V、蘋果酸舒尼替尼、TAC、塔格索夫-伊西(tagraxofusp-erzs)、甲苯磺酸塔拉佐帕瑞(talazoparib

tosylate)、滑石、塔里穆尼拉赫帕雷普韋克(talimogene laherparepvec)、檸檬酸他莫昔芬、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、沙立度胺、硫鳥嘌呤、噻替派、替沙津魯(tisagenlecleucel)、托西利單抗(tocilizumab)、鹽酸拓朴替康、托瑞米芬(toremifene)、TPF、曲貝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗及玻尿酸酶-歐克(trastuzumab and hyaluronidase-oysk)、曲氟尿苷及鹽酸替吡嘧啶(trifluridine and tipiracil hydrochloride)、三乙酸尿苷、VAC、伐柔比星(Valrubicin)、VAMP、凡德他尼(vandetanib)、VeIP、維羅非尼(vemurafenib)、維納妥拉(venetoclax)、硫酸長春鹼、硫酸長春新鹼脂質體、酒石酸長春瑞濱、vip、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、XELIRI、XELOX、塞維-阿柏西普(Ziv-aflibercept)、唑來膦酸(zoledronic acid)及前述中之任一者之組合。

【0662】 投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療癌症之功效可使用活體外及動物研究且在臨床試驗中評定。

【0663】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物在治療癌症方面之適用性可藉由此項技術中描述之方法判定。

【0664】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可適用於治療發炎性疾病。

【0665】 可向需要此類治療之患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療發炎性疾病。

【0666】 發炎性疾病之實例包括過敏、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、貧血、僵直性脊椎炎、關節炎、動脈粥狀硬化、哮喘、自閉症、關節炎、腕隧道症候群、乳糜瀉、結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、充血性心臟衰竭、皮膚炎、糖尿病、憩室炎、濕疹、肌肉纖維疼痛、纖維化、膽囊疾病、胃食道逆流病、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、心臟病發作、肝炎、

大腸急躁症、腎衰竭、狼瘡、多發性硬化、腎炎、神經病變、胰臟炎、帕金森氏病(Parkinson's disease)、牛皮癬、風濕性多肌痛、類風濕性關節炎、硬皮病、中風、手術併發症及潰瘍性結腸炎。

【0667】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可適用於治療自體免疫疾病。自體免疫疾病可定義為其中免疫系統攻擊其自身蛋白質、細胞及/或組織之人類疾病。自體免疫疾病之綜合列表及回顧可發現於例如 *The Autoimmune Diseases*, Rose 及 Mackay, 2014, Academic Press 中。

【0668】 可向需要此類治療之患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療自體免疫疾病。

【0669】 自體免疫疾病之實例包括阿狄森氏病(Addison's disease)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、僵直性脊椎炎、抗 GBM/抗 TBN 腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫血管性水腫、自體免疫自主神經失調、自體免疫腦脊髓炎、自體免疫肝炎、自體免疫內耳疾病、自體免疫心肌炎、自體免疫胰臟炎、自體免疫視網膜病變、自體免疫風疹、軸突及神經元神經病變、巴洛氏病(Balo's disease)、白塞氏病(Bechet's disease)、良性黏膜類天疱瘡、大皰性類天疱瘡、卡斯特萊曼氏病(Castleman disease)、乳糜瀉、卻格司氏病(Chagas disease)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病、慢性復發性多灶性骨髓炎、徹-斯二氏症候群(Churg-Strauss)、瘢痕性類天疱瘡、科根氏症候群(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心傳導阻滯、克沙奇氏心肌炎(Coxsackie myocarditits)、CREST 症候群、克隆氏病、疱疹樣皮炎、皮肌炎、德維奇氏病(Devic's disease)、盤狀狼瘡、戴斯勒氏症候群(Dressler's syndrome)、子宮內膜異位、嗜酸性食道炎、嗜酸性筋膜炎、結節性紅斑、特發性混合型冷凝球蛋白血症、伊凡氏症候群(Evans syndrome)、肌肉纖維疼痛、纖維化肺泡炎、巨大細胞動脈炎、巨大細胞心肌炎、絲球體腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、肉芽腫伴

隨多血管炎(granulomatosis with polyangiitis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨-絲二氏紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、妊娠性疱疹或妊娠性類天疱瘡、低γ球蛋白血症、IgA 腎病、IgG4 相關硬化性疾病、免疫性血小板減少性紫癜、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、幼年型關節炎、幼年型糖尿病、幼年型肌炎、川崎病(Kawasaki disease)蘭-伊二氏症候群(Lambert-Eaton syndrome)、白血球破裂性脈管炎、扁平苔癬、苔癬硬化、木質結膜炎、線性 IgA 疾病、狼瘡、慢性萊姆氏病(Lyme disease chronic)、梅尼爾氏病(Meniere's diseases)、顯微多血管炎、混合型結締組織疾病、穆倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多發性硬化、重症肌無力、肌炎、發作性睡病、視神經脊髓炎(neuromyelitis, optica)、嗜中性球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡、視神經炎、陣發性風濕症、PANDAS、副腫瘤小腦變性、陣發性夜間血紅素尿症、帕瑞隆伯格症候群(Parry Romberg syndrome)、睫狀體扁平部炎、帕-特二氏症候群(Parsonage-Turner syndrome)、天疱瘡、周邊神經病變、靜脈性腦脊髓炎、惡性貧血、POEMS 症候群、結節性多動脈炎、多腺症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎、心肌後梗塞症候群、心包切開術後症候群、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、孕酮皮膚炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、純紅血球發育不全、壞疽性膿皮病、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、復發性多軟骨炎、不寧腿症候群、腹膜後纖維化、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、斯密特氏症候群(Schmidt syndrome)、鞏膜炎、硬皮病、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、精子及睪丸自體免疫、僵人症候群、亞急性細菌性心內膜炎、蘇薩克氏症候群(Susac's syndrome)、交感性眼炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、血小板減少性紫癜、托-亨二氏症候群(Tolosa-Hunt syndrome)、橫貫性脊髓炎、1 型糖尿病(type 1

diabetes)、潰瘍性結腸炎、未分化型結締組織疾病、葡萄膜炎、血管炎、白斑病及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

【0670】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可用於治療自體免疫性病症，諸如狼瘡、移植物抗宿主病、C 型肝炎誘發之脈管炎、第 1 型糖尿病、多發性硬化、自發性流產、異位性疾病及發炎性腸病。

【0671】 IL-7Rαγc 結合化合物可與一或多種額外治療劑一起投與以治療自體免疫疾病。IL-7Rαγc 化合物或其醫藥組合物可結合一或多種免疫抑制劑投與，該一或多種免疫抑制劑包括例如：皮質類固醇，諸如普賴松、布地奈德(budesonide)及普賴蘇穠；Janus 激酶抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如環孢靈及他克莫司；mTOR 抑制劑，諸如西羅莫司及依維莫司；IMDH 抑制劑，諸如硫唑嘌呤、來氟米特(leflunomide)及黴酚酸酯(mycophenolate)；生物製劑，諸如阿巴西普阿達木單抗(abatacept adalimumab)、阿那白滯素(anakinra)、賽妥珠單抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、英利昔單抗(infliximab)、伊科奇單抗(ixekizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、利妥昔單抗、塞庫金單抗(secukinumab)、托西利單抗(tocilizumab)、烏司奴單抗(ustekinumab)及維多珠單抗(vedolizumab)；及單株抗體，諸如巴利昔單抗(basiliximab)及達利珠單抗(daclizumab)。

【0672】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物，以治療與 T 細胞之活化、增殖、代謝及/或分化相關之疾病。

【0673】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療器官移植。

【0674】 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾增殖、干擾有絲分裂、干擾 DNA 複製或干擾 DNA 修復。

【0675】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物以治療免疫

缺乏疾病。

【0676】 原發性免疫缺乏疾病之實例包括：自體免疫淋巴增生症候群、1型自體免疫多腺症候群、BENTA 疾病、凋亡蛋白酶八缺乏狀態、CARD9 缺乏、慢性肉芽腫病、常見變異型免疫缺失症、先天性嗜中性球減少症症候群、CTLA4 缺乏、DOCK8 缺乏、GATA2 缺乏、糖基化病症、高免疫球蛋白 E 症候群、高免疫球蛋白 M 症候群、干擾素 γ、介白素 12 及介白素 23 缺乏、白血球黏著缺乏症、LRBA 缺乏、PI2 激酶疾病、PLCG2 相關之抗體缺乏及免疫調節異常、嚴重合併性免疫缺失病、STAT3 顯性-陰性疾病、STAT3 功能獲得型疾病、疣、低 γ 球蛋白血症、感染、及嗜中性白血球骨髓保留症症候群、韋-奧二氏症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、X 性聯無 γ 球蛋白血症、X 性聯淋巴增生性疾病及 XMEN 疾病。

【0677】 繼發性免疫缺乏疾病在免疫系統受到環境因數影響時出現，該環境因數諸如感染、化學療法、重度灼痛或營養不良。繼發性免疫缺乏疾病之實例包括：新生兒免疫缺乏症，諸如不成熟淋巴器官、不存在記憶免疫性、低母體 IgG 含量、嗜中性球儲存池降低、嗜中性球功能降低及自然殺手細胞活性降低；老年相關之免疫缺乏症，諸如抗原特異性細胞免疫降低、T 細胞寡選殖性(oligoconality)及受限的 B 細胞庫；營養不良相關之免疫缺乏症，諸如細胞免疫反應降低及黏膜屏障減弱；糖尿病相關之免疫缺乏症，諸如有絲分裂原誘發之淋巴細胞增殖降低、缺陷性吞噬作用及趨化性降低；慢性尿毒症相關之免疫缺乏症，諸如細胞免疫反應降低、記憶抗體反應之產生降低及趨化性降低；遺傳性症候群，諸如缺陷性吞噬作用、缺陷性趨化性及抗原特異性免疫反應之可變缺陷；及抗炎、免疫調節及免疫抑制藥物療法相關之免疫缺乏症，諸如淋巴球減少症、細胞免疫反應降低及無反應性、促炎性細胞介素降低、吞噬作用降低、趨化性降低、嗜中性球減少症及黏膜屏障減弱；環境條件，諸如淋巴球細

胞凋亡增加、耐受性細胞介素之分泌增加、細胞減少症、細胞免疫降低及無反應性、以及脅迫誘發之非特異性免疫活化；及傳染性疾病，諸如 T 細胞淋巴球減少症、細胞免疫反應降低及無反應性、以及缺陷性抗原特異性抗體反應。

【0678】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物，以增加免疫功能不全患者中之免疫反應。

【0679】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物，以增加老年患者中之免疫反應。

【0680】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物，以治療傳染性疾病

【0681】 傳染性疾病之實例包括不動桿菌屬(*Acinetobacter*)感染、放線菌病、非洲昏睡病(非洲錐蟲病)、後天免疫缺乏症候群(acquired immunodeficiency syndrome；AIDS)、阿米巴病、邊蟲病、住血線蟲感染症、胃線蟲症、炭疽病、溶血隱秘桿菌(*Arcanobacterium haemolyticum*)感染、阿良亭鹼(Argentine)出血熱、蛔蟲病、麴黴病、星狀病毒感染、焦蟲病、蠟樣芽胞桿菌(*Bacillus cereus*)感染、細菌性腦膜炎、細菌性肺炎、細菌性陰道炎、擬桿菌(*Bacteroides*)感染、纖毛蟲症、巴東體病(bartonellosis)、拜林蛔線蟲(*Baylisascaris*)感染、貝耶病(Bejel)、梅毒、雅司病(yaws)、BK 病毒感染、黑色發結節病、胚泡病(blastocystosis)、芽生菌病、玻利維亞出血熱、肉毒中毒(及嬰兒肉毒中毒)、巴西出血熱、布氏桿菌病、黑死病、伯克霍爾德菌(*Burkholderia*)感染、布魯里氏潰瘍(buruli ulcer)、杯狀病毒感染(諾羅病毒(Norovirus)及沙波病毒(Sapovirus))、曲狀桿菌病、念珠菌病(串珠菌病；鵝口瘡)、毛細線蟲病、卡里翁氏病(carrion's disease)、貓抓病、蜂窩組織炎、卻格司氏病(Chagas disease) (美國錐蟲病)、軟下疳、水痘、基孔肯雅、披衣菌、肺炎嗜衣原體(*Chlamydophila pneumoniae*)感染(臺灣急性呼吸道藥劑或 TWAR)、霍亂、產色釀母菌病、壺菌病

(*Chytridiomycosis*)、支睪吸蟲病、艱難梭菌結腸炎(*Clostridium difficile colitis*)、球黴菌病、科羅拉多壁蝨熱(CTF)、感冒(急性病毒鼻咽炎；急性鼻黏膜炎、2019 年冠狀病毒病(COVID-19)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease；CJD)、克里米亞-岡果出血熱(CCHF)、隱球菌病、隱孢子蟲病、皮膚幼蟲移行症(CLM)、圓孢子蟲病、囊蟲病、巨細胞病毒感染、登革熱、柵藻感染(desmodesmus infection)、脆弱雙核阿米巴病(dientamoebiasis)、白喉、裂頭絛蟲病、龍線蟲病、埃博拉出血熱、包蟲病、埃里希體病、蟯蟲病(蟯蟲感染)、腸球菌(*Enterococcus*)感染、腸病毒感染、流行性斑疹傷寒、埃-巴二氏病毒傳染性單核白血球增多症(Mono)、傳染性紅斑(第五病)、幼兒急疹(第六病)、肝片吸蟲病、薑片吸蟲病、致命性家族性失眠(FFI)、絲蟲病、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)食物中毒、自由生活的阿米巴性感染、梭桿菌(*Fusobacterium*)感染、氣性壞疽(梭菌性肌壞死)、地黴病、格-斯-謝三氏症候群(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome；GSS)、梨形鞭毛蟲病、鼻疽、顎口線蟲病、淋病、腹股溝肉芽腫(杜諾凡病(Donovanosis))、A 類鏈球菌感染、B 類鏈球菌感染、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)感染、手足口病(HFMD)、漢坦病毒(Hantavirus)肺症候群(HPS)、心臟地帶病毒疾病、幽門螺旋桿菌感染(*Helicobacter pylori* infection)、溶血性-尿毒症性症候群(HUS)、出血熱伴隨腎症候群(HFRS)、亨德拉氏病毒感染(Hendra virus infection)、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、單純疱疹、組織漿菌病、鉤蟲感染、人類博卡病毒感染、人類伊文艾埃里希體病(human ewingii ehrlichiosis)、人類顆粒球性邊蟲病(HGA)、人類間質肺炎病毒感染、人類單核球性埃里希體病、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)感染、人類副流感病毒感染、膜樣絛蟲病、流感(flu)、等孢球蟲病、川崎病、角膜炎、金格桿菌(*Kingella kingae*)感染、庫魯病(Kuru)、拉沙熱病(Lassa fever)、退伍軍人病(Legionellosis/Legionnaires' disease)、利什曼體病、

麻瘋病、鉤端螺旋體病、李氏菌病、萊姆病(萊姆疏螺旋體病)、淋巴絲蟲病(象皮病)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎、瘧疾、馬堡出血熱(MHF)、麻疹、類鼻疽(惠特莫耳氏病(Whitmore's disease))、腦膜炎、腦膜炎球菌病、偏殖器吸蟲病、微孢子蟲病、中東呼吸道症候群(MERS)、傳染性軟疣(MC)、猴痘、流行性腮腺炎、鼠類斑疹傷寒(地方性斑疹傷寒)、足菌病、生殖器黴漿菌感染、黴漿菌肺炎、蠅蛆病、新生兒結膜炎(初生仔眼炎)、尼帕病毒感染、奴卡菌病、諾羅病毒(兒童及嬰兒)、盤尾絲蟲病(河盲症)、肝吸蟲病、巴西副球黴菌病(南美芽生菌病)、肺吸蟲病、巴氏桿菌症、頭蝨病(pediculosis capitis/Head lice)、體虱病(pediculosis corporis/Body lice)、陰虱病(pediculosis pubis/pubic lice，蟹虱)、骨盆發炎性疾病(PID)、百日咳(pertussis/whooping cough)、鼠疫、肺炎鏈球菌感染、肺囊蟲肺炎(PCP)、肺炎、脊髓灰白質炎、龐提亞克熱、普雷沃菌(*Prevotella*)感染、原發性阿米巴性腦膜腦炎(PAM)、進展性多病灶腦白質病、鸚鵡病、Q熱、狂犬病、回歸熱、鼻芽孢蟲病、鼻病毒感染、立克次體感染、痘立克次體病、里夫特谷熱(RVF)、落基山斑點熱(RMSF)、輪狀病毒感染、風疹、沙門氏桿菌病、SARS (重度急性呼吸道症候群)、疥瘡、深紅熱、血吸蟲病、敗血症、志賀桿菌病(細菌性痢疾)、帶狀疱疹(shingles/Herpes zoster)、天花(痘瘡)、孢子絲菌病、葡萄球菌食物中毒、葡萄球菌感染、桿線蟲病、亞急性硬化性泛腦炎、條蟲病、破傷風(tetanus/lockjaw)、鬚癬(tinea barbae/barber's itch)、頭癬(tinea capitis/ringworm of the scalp)、體癬(tinea corporis/ringworm of the body)、股癬(tinea cruris/Jock itch)、手癬(tinea manum/ringworm of the hand)、黑癬、足癬(tinea pedis/athlete's foot)、甲癬(tinea unguium/onychomycosis)、花斑癬(變色糠疹)、蛔蟲症(toxocariasis) (眼部幼蟲移行症(OLM))、蛔蟲症(toxocariasis) (內臟幼蟲移行症(VLM))、弓蟲病、沙眼、旋毛蟲病、滴蟲病、鞭蟲病(鞭蟲感染)、肺結核、土拉菌病、傷寒熱、斑疹傷寒、解脲支原體(*Ureaplasma urealyticum*)

感染、谷熱、委內瑞拉馬腦炎、委內瑞拉出血熱、腸炎弧菌腸炎、創傷弧菌感染、病毒肺炎、西尼羅河熱、白癬(white piedra/tinea blanca)、黃熱病、假結核耶爾森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)感染、耶爾森菌病、玉米孢菌病(zeaspora)、茲卡熱及接合菌病。

【0682】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可單獨或呈組合形式使用以治療疾病，該等疾病包括急性骨髓性白血病、B 細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、抑鬱、牙齦萎縮、C 型肝炎、HIV 感染、人類乳頭狀瘤病毒、特發性 CD4 淋巴球減少症、繼發於器官移植之免疫缺乏症、脂質營養不良、卡波西氏肉瘤淋巴瘤(Kaposi sarcoma lymphoma)、淋巴球減少症、套細胞淋巴瘤、多發性硬化、骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性成年彌漫性大細胞淋巴瘤、復發性濾泡性淋巴瘤、類風濕性關節炎、敗血症及 2 型糖尿病。

【0683】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可用於治療癌症，諸如轉移性乳癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、轉移性前列腺癌、第 IV 階段前列腺癌、去勢耐受性前列腺癌、神經母細胞瘤、黑色素瘤、腎癌、骨髓增生性贅瘤、肉瘤及神經外胚層腫瘤。

【0684】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可與替莫唑胺組合使用以治療極大神經膠母細胞瘤；與阿特珠單抗組合使用以治療皮膚癌，諸如 MCC、C5CC 及黑色素瘤；與帕博利珠單抗組合使用以治療三陰性乳癌；及與 CAR-T 療法組合使用以治療兒科急性淋巴母細胞性白血病。

【0685】 包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物可與投與另一治療劑同時投與，其可為與包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物的相同醫藥組合物的部分或在與其不同的醫藥組合物中。可在投與另一治療劑之前或之後投與 IL-7Rαγc 結合化合物。在組合療法中，組合療法可包含交替性投與 IL-7Rαγc 結合化合物及包含另一治療劑之組合物，例如以最小化與特定藥物相關之不良藥物

效果。當 IL-7Rαγc 結合化合物與潛在地可產生不良藥物效果(包括例如毒性)之另一治療劑同時投與時，該其他治療劑可以降至低於引起不良藥物反應之臨界值的劑量投與。

【0686】 包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物可與一或多種物質一起投與，以增強、調節及/或控制IL-7Rαγc結合化合物之釋放、生物可用性、治療功效、治療性效能、穩定性及其類似者。舉例而言，為了增強 IL-7Rαγc 結合化合物、其代謝物或前述中之任一者之醫藥組合物之治療功效，可與一或多種活性劑一起共投與，以增加 IL-7Rαγc 結合化合物之吸收或使其自胃腸道擴散至全身循環增加、或抑制個體血液中之 IL-7Rαγc結合化合物降解。包含 IL-7Rαγc結合化合物之醫藥組合物可與具有增強 IL-7Rαγc 結合化合物之治療功效之藥理作用的活性劑一起共投與。

【0687】 IL-7Rαγc 結合化合物或包含前述中之任一者之醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑有效治療患者之發炎性疾病或自體免疫疾病。

【0688】 IL-7Rαγc 結合化合物或包含前述中之任一者之醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾增殖。IL-7Rαγc 結合化合物或包含前述中之任一者之醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾有絲分裂。IL-7Rαγc 結合化合物或包含前述中之任一者之醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾 DNA 複製。IL-7Rαγc 結合化合物或包含 IL-7Rαγc 結合化合物之醫藥組合物可結合藥劑投與，已知或認為該藥劑干擾 DNA 修復。

【0689】 可向患者投與 IL-7Rαγc 結合化合物或其醫藥組合物與另一化合物，以治療患者之發炎性疾病或自體免疫疾病。至少一種其他治療劑可為由本發明提供之不同的 IL-7Rαγc 結合化合物。IL-7Rαγc 結合化合物及至少一種其他治療劑可相加地或協同地起作用。至少一種額外治療劑可包括於包含 IL-7Rαγc 結合化合物之同一醫藥組合物或媒劑中，或可在個別醫藥組合物或媒劑中。因

此，除投與 IL-7Rαγc 結合化合物以外，由本發明提供之方法進一步包括投與對治療發炎性疾病或自體免疫疾病或不同於發炎性疾病或自體免疫疾病的疾病、病症或病狀有效的一或多種治療劑。由本發明提供之方法包括投與 IL-7Rαγc 結合化合物及一或多種其他治療劑，其限制條件為組合投與不抑制 IL-7Rαγc 結合化合物之治療功效及/或不產生不良的組合效果。

【0690】 由本發明提供之化合物可在活體外適用作用於理解 IL-7 之生物學作用之工具，包括評價認為影響 IL-7 之產生及受體結合過程以及受其影響之許多因素。本發明化合物亦適用於研發與 IL-7R 結合且使其活化之其他化合物，此係因為本發明化合物提供應促進此類研發之關於結構與活性之間的關係的有用資訊。

【0691】 化合物亦適用作分析中之競爭性結合劑(competitive binders)以篩選新穎 IL-7 受體促效劑及拮抗劑。在此類分析中，IL-7Rαγc 結合化合物可在未修飾之情況下使用或可以各種方式經修飾；例如藉由標記，諸如共價或非共價接合直接或間接地提供可偵測信號之部分。在此等分析中之任一者中，可標記與其直接或間接地連接之材料。直接標記之可能性包括標記基團，諸如：放射性標記，諸如 ^{125}I；酶，諸如過氧化酶及鹼性磷酸酶；及螢光標記，其能夠監測螢光強度之變化、波長偏移或螢光偏振。間接標記之可能性包括生物素標記一種成分，隨後與已偶聯上文標記群組中之一者之抗生素蛋白結合。在化合物附著於固體載體之情況下，化合物亦可包括間隔子或連接子。

【0692】 基於其與 IL-7R 結合之能力，由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可用作用於偵測例如活細胞上、固定細胞上、生物流體中、組織均質物中、經純化及天然生物學材料中之 IL-7R 的試劑。舉例而言，藉由標記此類肽，吾人可鑑別表現 IL-7Rα 及 Rγc 次單位之細胞。另外，基於其與 IL-7R 結合之能力，本發明之 IL-7Rαγc 結合化合物可例如在原位染色、螢光活化細胞分選

(FACS)、西方墨點法及 ELISA 中使用。另外，基於其與 IL-7R 結合之能力，由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物可在受體純化中或在純化在細胞表面上表現 IL-7R 之細胞(或內部經滲透細胞)中使用。

【0693】 由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物亦可用作用於各種醫學研究及診斷性用途之商業試劑。此類用途包括例如：(1)用作用於在各種功能性分析中定量候選 IL-7 促效劑之活性的校正標準；(2)用於維持 IL-7 依賴性細胞株的增殖及生長；(3)用於經由共結晶對 IL-7 進行結構分析；(4)用於研究 IL-7 訊息傳遞/受體活化的機制；及(5)其中牽涉 IL-7 受體的其他研究及診斷性應用。

【0694】 IL-7Rαγc 結合化合物包括診斷劑。作為診斷劑，包含 IL-7Rαγc 配體之化合物可用於偵測及/或量測表現 IL-7R 次單位之細胞。化合物可用於測定細胞或細胞群體或組織之 IL-7R 表現量。化合物可用於評定對於細胞或細胞群體中之 IL-7R 之結合親和力。舉例而言，基於 IL-7R 表現量，化合物可用於測定特定細胞類型。

【0695】 化合物可適用於活體外及活體內診斷。

【0696】 診斷性 IL-7Rαγc 結合化合物可包含可偵測標記。可偵測標記可為可裂解或不可裂解的。

【0697】 可偵測標記可包含例如放射性標記、螢光標記、酶標記。

【0698】 診斷性 IL-7Rαγc 結合化合物可用於量測生物樣本(諸如患者之血液樣本)中表現 IL-7Rα 次單位之細胞及/或表現 IL-7Rα 次單位之細胞的表現量。可例如使用流式細胞測量術來進行量測。當與患者之疾病或患者之疾病之藥理學上重要參數有關時，表現 IL-7Rα 次單位之細胞之數目及/或 IL-7Rα 次單位之表現量可用於告知治療疾病。舉例而言，若 IL-7Rα 次單位之表現量高於或低於特定疾病之治療有意義的臨界值，則可向患者投與包含由本發明提供之 IL-7Rα 配體之化合物以治療疾病。

【0699】 IL-7Rαγc 結合化合物可附著於固體載體。基於化合物與 IL-7R 結合之能力，化合物可用作用於偵測例如活細胞上、固定細胞上、生物流體中、組織均質物中、經純化及天然生物學材料中之 IL-7R 的試劑。另外，基於其與 IL-7R 次單位結合之能力，本發明之肽可例如在原位染色、螢光活化細胞分選(fluorescence-activated cell sorting；FACS)、西方墨點法(Western Blotting)及 ELISA 中使用。另外，由本發明提供之化合物可在受體純化中使用或用於純化在細胞表面上表現 IL-7R 之細胞。

【0700】 本發明之態樣包括核酸，其編碼由本發明提供之 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體。

【0701】 部分地視用於產生 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體之宿主細胞而定，可將編碼由本發明提供之 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體之核酸/經分離之多核苷酸併入表現載體中。一般而言，核酸可與任何數目之調節元件可操作地連接，該等調節元件諸如啟動子、複製起點、可選擇標記、核糖體結合位點及/或誘導子。表現載體可為染色體外載體或整合載體。

【0702】 可將核酸及/或表現載體轉化至任何數目之不同類型的宿主細胞中，該等宿主細胞包括哺乳類動物、細菌、酵母、昆蟲及/或真菌細胞，其中哺乳類動物細胞諸如 CHO 細胞。

【0703】 編碼 IL-7Rαγc 配體之核酸可包含：第一核酸序列，其編碼 IL-7Rα 配體；第二核酸序列，其編碼肽基配體連接子；及第三核酸序列，其編碼 Rγc 配體。

【0704】 編碼 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之核酸可包含：第一核酸序列，其編碼由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體；及第二核酸序列，其編碼融合搭配物。編

碼 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之核酸可包含編碼 IL-7Rαγc 配體及融合搭配物之核酸。編碼 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之核酸可進一步包含編碼構築體連接子的核酸區段，且編碼 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之核酸可包含編碼 IL-7Rαγc 配體、融合搭配物及構築體連接子的核酸。

【0705】 融合搭配物可包含例如 HSA、Fc 片段、IgG、針對細胞特異性抗原之抗體及針對細胞特異性受體之抗體。

【0706】 編碼 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之核酸可進一步包含編碼肽基連接子之核酸，其中肽基連接子經組態成將 IL-7Rαγc 配體與融合搭配物結合。

【0707】 由本發明提供之核酸可編碼融合蛋白，該融合蛋白包含 IL-7Rαγc 配體及將 IL-7Rαγc 配體之 C 端與 HSA 結合的連接子。

【0708】 由本發明提供之核酸可編碼融合蛋白，其包含 IgG1、IgG2 或 IgG4 之二聚 Fc 片段；IL-7Rαγc 配體；及將 IL-7Rαγc 配體之 N 端與二聚 Fc 片段之一個 CH3 域之 C 端結合的連接子。

【0709】 由本發明提供之核酸可編碼融合蛋白，其包含 IgG1、IgG2 或 IgG4 之二聚 Fc 片段；兩個 IL-7Rαγc 配體；及將兩個 IL-7Rαγc 配體中之每一者之 N 端與二聚 Fc 片段之各 CH3 域之 C 端結合的連接子。

【0710】 由本發明提供之核酸可編碼融合蛋白，其包含免疫球蛋白分子(諸如 IgG1、IgG2 或 IgG4)之重鏈、IL-7Rαγc 配體及將 IL-7Rαγc 配體之 N 端與 Fc 區之 C 端結合的 Fc 連接子。

【0711】 由本發明提供之核酸可包含編碼由本發明提供之 IL-7Rαγc 結合化合物及 RNA 及/或 DNA 疫苗的核酸。

【0712】 由本發明提供之核酸可包含編碼 IL-7Rαγc 疫苗構築體之核酸。疫苗可包含例如癌症疫苗或病毒疫苗。

【0713】 由本發明提供之核酸可包含編碼包含病毒表面抗原之 IL-7Rαγc

構築體的核酸。

【0714】 由本發明提供之核酸可包含編碼包含病毒樣顆粒之 IL-7Rαγc 構築體的核酸。

【0715】 由本發明提供之核酸可編碼 IL-7Rα 配體，該配體包含 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的經截短胺基酸序列、SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的經取代胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0716】 由本發明提供之核酸可編碼 IL-7Rα 配體，該配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者的胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0717】 由本發明提供之核酸可編碼 Rγc 配體，該配體包含 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的經截短胺基酸序列、SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的經取代胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0718】 由本發明提供之核酸可編碼 Rγc 配體，該配體包含 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者的胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0719】 由本發明提供之核酸可編碼 IL-7Rαγc 配體，其包含：IL-7Rα 配體，該配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者的胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列；及 IL-7Rgc 配體，其包含 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者的胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0720】 由本發明提供之核酸可編碼 IL-7Rαγc 配體，該配體包含 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2120 中之任一者的胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2120 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0721】 由本發明提供之核酸可編碼 IL-7Rαγc 配體融合蛋白，該融合蛋白包含 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者的胺基酸序列；或可編碼胺基酸序列，其包含與 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性的胺基酸序列。

【0722】 由本發明提供之核酸可編碼 IL-7Rαγc 配體構築體，其包含：IL-7Rα 配體，該配體包含 SEQ ID NO: SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者的胺基酸序列或包含與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性之胺基酸序列的胺基酸序列；及 Rγc 配體，其包含 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 的胺基酸序列或包含與 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者具有大於 60%、大於 70%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%序列相似性之胺基酸序列的胺基酸序列。

【0723】 由本發明提供之核酸可編碼串聯 IL-7Rαγc 配體，其包含兩個或更多個由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體。

【0724】 本發明之態樣包括表現載體，其包含編碼由本發明提供之 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體之核酸。

【0725】 本發明之態樣進一步包括宿主細胞，該宿主細胞包含表現載體，該表現載體包含編碼由本發明提供之 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體一 IL-7Rαγc 配體構築體之核酸。

【0726】 由本發明提供之方法包括製備由本發明提供之 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體之方法，該方法包含：在其中表現 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體之條件下培養宿主細胞，其中該宿主細胞包含表現載體，該表現載體包含編碼由本發明提供之 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體的核酸；及回收所表現的 IL-7Rα 配體、Rγc 配體、IL-7Rαγc 配體、串聯 IL-7Rαγc 配體或 IL-7Rαγc 配體構築體。

本發明之態樣

【0727】 藉由以下態樣進一步定義本發明。

【0728】 態樣 1. 一種 IL-7Rαγc 配體，其包含：

(a) IL-7Rα 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含式(1) (SEQ ID NO: 389)、式(1a) (SEQ ID NO: 390)、式(1b) (SEQ ID NO: 391)或式(1c) (SEQ ID NO: 392)之胺基酸序列；

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

其中，

X^{201}係選自 H、I、Q 及 V；

X^{202}係選自 C、P 及 R；

X^{203}係選自 I、K、L、S、V 及 W；

X^{204}係選自 C 及 H；

X^{205}係選自 A、I、L、M、T 及 W；

X^{206}係選自 D、L 及 W；

X^{207}係選自 D、I、L 及 Q；

X^{208}係選自 D、E 及 P；

X^{209}係選自 G、S 及 T；

X^{210}係選自 A、G、L 及 S；

X^{211}係選自 F、I、L 及 M；

X^{212}係選自 G、H、L、N、Q 及 S；

X^{213}為 C；

X^{214}係選自 A、E、I、L、S、T 及 V；

X^{215}係選自 F、R、W 及 Y；及

X^{216}係選自 E、L、Q 及 W；及

(b) Rγc 配體，其中該 Rγc 配體包含式(3) (SEQ ID NO: 944)、式(3a) (SEQ ID NO: 945)、式(3b) (SEQ ID NO: 946)、式(3c) (SEQ ID NO: 947)、式(3d) (SEQ ID NO: 948)或式(3e) (SEQ ID NO: 949)之胺基酸序列；

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-$ (3a)

$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-$ (3b)

$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-$ (3c)

$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-$ (3d)

$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-$ (3e)

其中，

X^{171}係選自 H、K 及 R；

X^{172}係選自 S、T 及 Y；

X^{173}係選自 D、E、F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{174}係選自 F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{175}係選自 D、E、F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{176}係選自 D、E、H、N、Q、S、T 及 Y；

X^{177}係選自 D 及 E；

X^{178}係選自 F、H、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{179}係選自 D、E、H、N、Q、S、T 及 Y；

X^{180}為 G；

X^{181}為 V；

X^{182}為 E；

X^{183}為 L；

X^{184}係選自 W；

X^{185}係選自 F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S 及 T；

X^{186}為 E；

X^{187}係選自胺基酸；及

X^{188}係選自 D 及 E。

【0729】 態樣 2. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中：

X^{201} 係選自 I、Q 及 V；

X^{202} 係選自 C 及 P；

X^{203} 為 W；

X^{204} 係選自 C 及 H；

X^{205} 係選自 T 及 W；

X^{206} 係選自 D 及 L；

X^{207} 係選自 D 及 L；

X^{208} 係選自 E 及 P；

X^{209} 係選自 G 及 S；

X^{210} 係選自 L 及 S；

X^{211} 為 L；

X^{212} 係選自 Q 及 S；

X^{213} 為 C；

X^{214} 係選自 A 及 V；

X^{215} 為 W；及

X^{216} 為 L。

【0730】 態樣 3. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中：

X^{201} 為 I；

X^{202} 係選自 C 及 P；

X^{203} 為 W；

X^{204} 係選自 C 及 H；

X^{205}係選自 T 及 W；

X^{206}係選自 D 及 L；

X^{207}為 D；

X^{208}為 P；

X^{209}為 G；

X^{210}係選自 L 及 S；

X^{211}為 L；

X^{212}為 Q；

X^{213}為 C；

X^{214}係選自 A 及 V；

X^{215}為 W；及

X^{216}為 L。

【0731】 態樣 4. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中在式(1)-(1c)之 IL-7Rα 配體中：

X^{201}為 Q；

X^{202}為 C；

X^{203}係選自 I、L、K 及 V；

X^{204}為 H；

X^{205}為 W；

X^{206}為 D；

X^{207}係選自 I 及 L；

X^{208}為 E；

X^{209}係選自 S 及 T；

X^{210}為 L；

X^{211}為L；

X^{212}係選自G、L、N及S；

X^{213}為C；

X^{214}係選自I、L及V；

X^{215}為R；及

X^{216}為E。

【0732】 態樣5. 如態樣1之IL-7Rαγc配體，其中在式(1)-(1c)之IL-7Rα配體中：

X^{201}係選自I及V；

X^{202}為P；

X^{203}為W；

X^{204}為C；

X^{205}為T；

X^{206}為L；

X^{207}為D；

X^{208}為P；

X^{209}為G；

X^{210}係選自L及S；

X^{211}為L；

X^{212}為Q；

X^{213}為C；

X^{214}為A；

X^{215}係選自W；及

X^{216}為L。

【0733】 態樣 6. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含式(1)、式(1a)、式(1b)或式(1c)之經截短胺基酸序列。

【0734】 態樣 7. 如態樣 1 至 8 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 1 至 5 個胺基酸獨立地經另一胺基酸取代。

【0735】 態樣 8. 如態樣 1 至 7 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之胺基酸序列獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0736】 態樣 9. 如態樣 1 至 8 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含與該胺基酸序列具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0737】 態樣 10. 如態樣 1 至 9 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者之胺基酸序列。

【0738】 態樣 11. 如態樣 10 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0739】 態樣 12. 如態樣 10 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者之胺基酸序列。

【0740】 態樣 13. 如態樣 10 至 12 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 1 至 5 個胺基酸獨立地經另一胺基酸取代。

【0741】 態樣 14. 如態樣 10 至 13 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中胺基酸序列在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0742】 態樣 15. 如態樣 10 至 14 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含與 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者具有

大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0743】 態樣 16. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之胺基酸序列。

【0744】 態樣 17. 如態樣 16 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之經截短胺基酸序列。

【0745】 態樣 18. 如態樣 16 至 17 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 1 至 5 個胺基酸獨立地經另一胺基酸取代。

【0746】 態樣 19. 如態樣 16 至 18 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中胺基酸序列在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0747】 態樣 20. 如態樣 16 至 19 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0748】 態樣 21. 如態樣 1 至 20 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中在式 (3)-(3e)之 Rγc 配體中：

X^{171} 係選自 H、K 及 R；

X^{172} 係選自 S、T 及 Y；

X^{173} 係選自 D 及 E；

X^{174} 為 V；

X^{175} 係選自 D 及 E；

X^{176} 係選自 E 及 Q；

X^{177} 係選自 D 及 E；

X^{178} 係選自 F、H、W 及 Y；

X^{179} 係選自 D、E 及 Q；

X^{180}為G；

X^{181}為V；

X^{182}為E；

X^{183}為L；

X^{184}為W；

X^{185}係選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及T；

X^{186}為E；

X^{187}係選自胺基酸；及

X^{188}係選自D及E。

【0749】 態樣22. 如態樣1至20中任一項之IL-7Rαγc配體，其中在式(3)-(3e)之Rγc配體中：

X^{171}係選自H、K及R；

X^{172}係選自S、T及Y；

X^{173}係選自F、I、L、M、V、W及Y；

X^{174}為V；

X^{175}係選自F、I、L、M、V、W及Y；

X^{176}係選自E及Q；

X^{177}係選自D及E；

X^{178}係選自F、H、W及Y；

X^{179}係選自D、E及Q；

X^{180}為G；

X^{181}為V；

X^{182}為E；

X^{183}為L；

X^{184}為W；

X^{185}係選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及T；

X^{186}為E；

X^{187}係選自胺基酸；及

X^{188}係選自D及E。

【0750】 態樣23. 如態樣1至20中任一項之IL-7Rαγc配體，其中在式(3)-(3e)之Rγc配體中：

X^{171}係選自H、K及R；

X^{172}係選自S、T及Y；

X^{173}係選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；

X^{174}為V；

X^{175}係選自D、E、F、I、L、M、V、W及Y；

X^{176}係選自D、E、H、N、Q、S、T及Y；

X^{176}係選自E及Q；

X^{177}係選自D及E；

X^{178}為W；

X^{179}係選自D、E及Q；

X^{180}為G；

X^{181}為V；

X^{182}為E；

X^{183}為L；

X^{184}為W；

X^{185}係選自F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S及T；

X^{186}為E；

X^{187}係選自胺基酸；及

X^{188}係選自 D 及 E。

【0751】 態樣 24. 如態樣 1 至 23 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體之 1 至 5 個胺基酸獨立地經另一胺基酸取代。

【0752】 態樣 25. 如態樣 1 至 24 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體之胺基酸序列獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0753】 態樣 26. 如態樣 1 至 25 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含與該胺基酸序列具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0754】 態樣 27. 如態樣 1 至 20 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者之胺基酸序列。

【0755】 態樣 28. 如態樣 1 至 20 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0756】 態樣 29. 如態樣 27 至 28 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 1 至 5 個胺基酸獨立地經另一胺基酸取代。

【0757】 態樣 30. 如態樣 27 至 29 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之胺基酸序列獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0758】 態樣 31. 如態樣 27 至 30 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含與 SEQ ID NO: 965 及 1029-1031 中之任一者具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0759】 態樣 32. 如態樣 1 至 20 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之胺基酸序列。

【0760】 態樣 33. 如態樣 1 至 20 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經取代胺基酸序列。

【0761】 態樣 34. 如態樣 1 至 20 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經截短胺基酸序列。

【0762】 態樣 35. 如態樣 32 至 34 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 1 至 5 個胺基酸獨立地經另一胺基酸取代。

【0763】 態樣 36. 如態樣 32 至 35 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中胺基酸序列在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0764】 態樣 37. 如態樣 32 至 36 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0765】 態樣 38. 如態樣 32 至 37 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體包含與 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0766】 態樣 39. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中

該 IL-7Rα 配體包含選自 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 389-410、420-557 和 9434-9437 中之任一者的經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者具有大於 60%序列相似性的胺基酸序列；及

該 Rγc 配體包含選自 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者具有大於 60%序列相似性的胺基酸序列。

【0767】 態樣 40. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中

該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 407 及 454-474 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列；及

該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0768】 態樣 41. 如態樣 1 至 40 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體在該 IL-7Rα 配體之兩個半胱胺酸中之每一者之間包含二硫鍵。

【0769】 態樣 42. 如態樣 1 至 41 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體在該 Rγc 配體之兩個半胱胺酸之間包含二硫鍵。

【0770】 態樣 43. 如態樣 1 至 40 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體在該 IL-7Rα 配體之半胱胺酸與該 Rγc 配體之半胱胺酸之間包含二硫鍵。

【0771】 態樣 44. 如態樣 1 至 40 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之半胱胺酸中之每一者藉由二硫鍵與該 Rγc 配體之半胱胺酸結合。

【0772】 態樣 45. 如態樣 1 至 44 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體與該 IL-7Rα 次單位之特異性結合位點結合，其中

(1) IL-7Rα 配體群組以小於 10 μM 之 IC_{50} 與該 IL-7Rα 次單位上之該獨特結合位點結合；

(2) 該群組內之 IL-7Rα 配體中之每一者與該群組內之其他 IL-7Rα 配體中之每一者競爭性地與該 IL-7Rα 次單位上的該獨特結合位點結合；及

(3) 具有 SEQ ID. No: 965 之胺基酸序列之肽不與該 IL-7Rα 配體群組內之肽競爭與該 IL-7Rα 次單位上的該獨特結合位點結合；及

(4) 具有 SEQ ID NO: 5、43、104、146 及 313 之 IL-7Rα 配體不與結合 IL-7Rα 之 IL-7 競爭性地結合。

【0773】 態樣 46. 如態樣 1 至 45 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中

該 IL-7Rα 配體以小於 100 μM 之 IC_{50} 與該 IL-7Rα 次單位結合；及

該 IL-7Rα 配體以大於 100 μM 之 IC_{50} 與該 Rγc 次單位結合。

【0774】 態樣 47. 如態樣 1 至 46 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體與該 Rγc 次單位之特異性結合位點結合，其中

(1) Rγc 配體群組以小於 10 μM 之 IC_{50} 與該 Rγc 次單位上之該特異性結合位點結合；

(2) 該群組內之 Rγc 配體與該群組內之其他 Rγc 配體競爭性地與該 Rγc 次單位上之該特異性結合位點結合；

(3) 該群組內之 Rγc 配體不與具有 SEQ ID NO: 930 之胺基酸序列之 Rγc 配體競爭與該特異性結合位點結合；及

(4) 具有 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列之 Rα 配體不與該 Rγc 配體群組競爭與該結合位點結合，

該 Rγc 配體群組具有 SEQ ID NO: 198、202、224、236、248 及 266。

【0775】 態樣 48. 如態樣 1 至 47 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中

該 Rγc 配體以小於 100 μM 之 IC_{50} 與該 Rγc 次單位結合；及

該 Rγc 配體以大於 100 μM 之 IC_{50} 與該 Rα 次單位結合。

【0776】 態樣 49. 如態樣 1 至 48 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 C 端及/或 N 端中之每一者獨立地包含 2 至 10 個側接胺基酸。

【0777】 態樣 50. 如態樣 1 至 49 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 C 端及/或 N 端中之每一者獨立地包含選自以下之側接胺基酸：-G-、-GG- (SEQ ID NO: 9399)、-GGG- (SEQ ID NO: 9400)及-GGGG- (SEQ ID NO:

9401)。

【0778】 態樣 51. 如態樣 1 至 48 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體之 C 端及/或 N 端中之每一者獨立地包含 2 至 10 個側接胺基酸。

【0779】 態樣 52. 如態樣 1 至 48 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 Rγc 配體之 C 端及/或 N 端中之每一者獨立地包含選自以下之側接胺基酸：-G-、-GG- (SEQ ID NO: 9399)、-GGG- (SEQ ID NO: 9400)及-GGGG- (SEQ ID NO: 9401)。

【0780】 態樣 53. 如態樣 1 至 52 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體進一步包含與該 IL-7Rα 配體及該 Rγc 配體結合之配體連接子。

【0781】 態樣 54. 如態樣 53 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 C 端及該 Rγc 配體之 C 端與該 IL-7Rαγc 配體連接子結合。

【0782】 態樣 55. 如態樣 53 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 C 端及該 Rγc 配體之 N 端與該 IL-7Rαγc 配體連接子結合。

【0783】 態樣 56. 如態樣 53 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 N 端及該 Rγc 配體之 C 端與該 IL-7Rαγc 配體連接子結合。

【0784】 態樣 57. 如態樣 53 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之 N 端及該 Rγc 配體之 N 端與該 IL-7Rαγc 配體連接子結合。

【0785】 態樣 58. 如態樣 53 至 57 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體連接子之長度為 5 Å 至 200 Å。

【0786】 態樣 59. 如態樣 53 至 58 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體連接子經組態成促進該 IL-7Rαγc 配體與 IL-7R 結合。

【0787】 態樣 60. 如態樣 53 至 59 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體連接子經組態成活化 IL-7R。

【0788】 態樣 61. 如態樣 53 至 60 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該

IL-7Rαγc 配體連接子包含合成 IL-7Rαγc 配體連接子。

【0789】 態樣 62. 如態樣 61 之 IL-7Rαγc 配體，其中該合成 IL-7Rαγc 配體連接子包含三唑。

【0790】 態樣 63. 如態樣 53 至 60 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體連接子包含肽基 IL-7Rαγc 配體連接子。

【0791】 態樣 64. 如態樣 63 之 IL-7Rαγc 配體，其中該肽基 IL-7Rαγc 配體連接子包含 2 至 20 個胺基酸。

【0792】 態樣 65. 如態樣 63 至 64 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該肽基 IL-7Rαγc 配體連接子包含$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中各 n 獨立地為 1 至 5 之整數。

【0793】 態樣 66. 如態樣 53 至 65 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 連接子包含可裂解的 IL-7Rαγc 配體連接子。

【0794】 態樣 67 如態樣 53 至 66 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含：

IL-7Rα 配體，其包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 407 及 454-474 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列；及

Rγc 配體，其包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0795】 態樣 68. 如態樣 57 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體連接子包含$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述

中之任一者之組合；其中各 n 獨立地為 1 至 5 之整數。

【0796】 態樣 69. 如態樣 67 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體連接子包含-GGGGSGG- (SEQ ID NO: 9404)。

【0797】 態樣 70. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含 SEQ ID NO: 2012-3023 及 2058-2132 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012-3023 及 2058-2132 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0798】 態樣 71. 如態樣 70 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含一或多個側接甘胺酸。

【0799】 態樣 72. 如態樣 70 至 71 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該胺基酸序列包含 1 至 5 個取代。

【0800】 態樣 73. 如態樣 1 之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者具有大於 60%序列相似性的胺基酸序列。

【0801】 態樣 74. 如態樣 73 之 IL-7Rαγc 配體，其中

該 IL-7Rα 配體之半胱胺酸藉由二硫鍵彼此結合；及

該 Rγc 配體之半胱胺酸藉由二硫鍵彼此結合。

【0802】 態樣 75. 如態樣 73 至 74 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體之半胱胺酸與該 Rγc 配體之半胱胺酸結合。

【0803】 態樣 76. 如態樣 1 至 75 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體為完全 IL-7R 促效劑。

【0804】 態樣 77. 如態樣 1 至 75 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體為部分 IL-7R 促效劑。

【0805】 態樣 78. 如態樣 1 至 75 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該

IL-7Rαγc 配體為 IL-7R 拮抗劑。

【0806】 態樣 79. 如態樣 1 至 75 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體為針對 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化路徑之 IL-7R 促效劑。

【0807】 態樣 80. 一種串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該串聯 IL-7Rαγc 配體包含兩個或更多個如態樣 1 至 79 中任一項之 IL-7Rαγc 配體。

【0808】 態樣 81. 如態樣 80 之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者相同。

【0809】 態樣 82. 如態樣 80 至 81 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體中之至少一者不同於另一 IL-7Rαγc 配體。

【0810】 態樣 83. 如態樣 80 至 82 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者經由串聯連接子與另一 IL-7Rαγc 配體結合。

【0811】 態樣 84. 如態樣 80 至 83 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中

第一 IL-7Rαγc 配體之 C 端與該串聯連接子結合；及

第二 IL-7Rαγc 配體之 N 端與該串聯連接子結合。

【0812】 態樣 85. 如態樣 80 至 84 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該串聯連接子包含肽基串聯連接子。

【0813】 態樣 86. 如態樣 85 之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該肽基串聯連接子包含 2 至 20 個胺基酸。

【0814】 態樣 87. 如態樣 85 至 86 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體，其中該肽基串聯連接子之長度為 5 Å 至 200 Å。

【0815】 態樣 88. 一種 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體包含與構築體搭配物結合之一或多個如態樣 1 至 79 中任一項之 IL-7Rαγc 配

體。

【0816】 態樣 89. 如態樣 88 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該 IL-7Rαγc 配體構築體包含兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體；及

該兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體中之每一者相同。

【0817】 態樣 90. 如態樣 88 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該 IL-7Rαγc 配體構築體包含兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體；及

該兩個或更多個 IL-7Rαγc 配體中之至少一者不同於其他 IL-7Rαγc 配體中之至少一者。

【0818】 態樣 91. 如態樣 88 至 90 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其進一步包含構築體連接子，其中 IL-7Rαγc 配體經由該構築體連接子與該構築體搭配物結合。

【0819】 態樣 92. 如態樣 91 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體經由該 IL-7Rαγc 配體之 C 端與該構築體連接子結合。

【0820】 態樣 93. 如態樣 91 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體經由該 IL-7Rαγc 配體之 N 端與該構築體連接子結合。

【0821】 態樣 94. 如態樣 91 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體連接子包含肽基構築體連接子。

【0822】 態樣 95. 如態樣 94 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基構築體連接子包含 2 至 200 個胺基酸。

【0823】 態樣 96. 如態樣 94 至 95 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基構築體連接子之長度為 5 Å 至 200 Å。

【0824】 態樣 97. 如態樣 94 至 96 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基構築體連接子包含$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GGGGS)_n$

(SEQ ID NO: 9384)、$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)或前述中之任一者之組合，其中各 n 獨立地選自 1 至 20 之整數。

【0825】 態樣 98. 如態樣 88 至 97 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體連接子包含可裂解的構築體連接子。

【0826】 態樣 99. 如態樣 88 至 98 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該構築體搭配物包含多肽；及

該 IL-7Rαγc 配體與該多肽之 C 端及/或 N 端結合。

【0827】 態樣 100. 如態樣 88 至 99 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該構築體搭配物包含多肽；及

該 IL-7Rαγc 配體與該多肽之胺基酸側鏈結合。

【0828】 態樣 101. 如態樣 88 至 100 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該構築體搭配物包含多肽；及

將該 IL-7Rαγc 配體併入該多肽中。

【0829】 態樣 102. 如態樣 88 至 101 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含經組態以賦予該 IL-7Rαγc 配體在患者之全身循環中具有所需藥物動力學特性的化合物。

【0830】 態樣 103. 如態樣 88 至 102 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含經組態以賦予該 IL-7Rαγc 配體在患者體內具有所需生物分佈特性的化合物。

【0831】 態樣 104. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物係選自聚合物、多肽、Fc 片段、免疫球蛋白片段及抗體。

【0832】 態樣 105. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含疫苗。

【0833】 態樣 106. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含病毒表面抗原或病毒樣顆粒。

【0834】 態樣 107. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物係選自人類血清白蛋白、多肽及聚乙二醇。

【0835】 態樣 108. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體包含重組融合蛋白(recombinant fusion proteins)。

【0836】 態樣 109. 如態樣 88 至 108 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體包含選自 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2132 中之任一者的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2132 中之任一者具有大於 60%序列相似性的胺基酸序列。

【0837】 態樣 110. 如態樣 88 至 108 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2132 中之任一者的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012-2023 及 2058-2132 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%序列相似性的胺基酸序列。

【0838】 態樣 111. 如態樣 88 至 108 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0839】 態樣 112. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含 Fc 片段。

【0840】 態樣 113. 如態樣 112 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 Fc 片段衍生於 IgG1、IgG2 或 IgG4 或前述中之任一者之突變體。

【0841】 態樣 114. 如態樣 112 至 113 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體與該 Fc 片段之 C 端結合。

【0842】 態樣 115. 如態樣 112 至 113 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體與該 Fc 片段之 N 端結合。

【0843】 態樣 116. 如態樣 115 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體經由 Fc 片段連接子與該 Fc 片段結合。

【0844】 態樣 117. 如態樣 116 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 Fc 片段連接子包含肽基 Fc 片段連接子。

【0845】 態樣 118. 如態樣 115 至 116 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基 Fc 片段連接子包含 2 至 200 個胺基酸。

【0846】 態樣 119. 如態樣 115 至 128 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基 Fc 片段連接子之長度為 5 Å 至 200 Å。

【0847】 態樣 120. 如態樣 115 至 119 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基 Fc 片段連接子包含$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)、$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)或前述中之任一者之組合，其中 n 獨立地為 1 至 20 之整數。

【0848】 態樣 121. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物為免疫球蛋白片段。

【0849】 態樣 122. 如態樣 121 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該免疫球蛋白片段係選自 IgG1 片段、IgG2 片段及 IgG4 片段。

【0850】 態樣 123. 如態樣 121 至 122 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體與該免疫球蛋白片段之 C 端結合。

【0851】 態樣 124. 如態樣 121 至 123 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築

體，其中該 IL-7Rαγc 配體與該免疫球蛋白片段之 N 端結合。

【0852】 態樣 125. 如態樣 121 至 124 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體經由免疫球蛋白連接子與該免疫球蛋白片段結合。

【0853】 態樣 126. 如態樣 121 至 125 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該免疫球蛋白連接子包含肽基免疫球蛋白連接子。

【0854】 態樣 127. 如態樣 126 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基免疫球蛋白連接子包含 2 至 200 個胺基酸。

【0855】 態樣 128. 如態樣 121 至 127 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基免疫球蛋白連接子之長度為 5 Å 至 200 Å。

【0856】 態樣 129. 如態樣 121 至 128 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該肽基免疫球蛋白連接子包含$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)、$(PA)_n$ (SEQ ID NO: 9421)或前述中之任一者之組合，其中 n 獨立地為 1 至 20 之整數。

【0857】 態樣 130. 如態樣 121 至 129 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中至少一個 IL-7Rαγc 配體與免疫球蛋白重鏈結合。

【0858】 態樣 131. 如態樣 121 至 130 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中至少一個 IL-7Rαγc 配體與免疫球蛋白輕鏈結合。

【0859】 態樣 132. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含抗體。

【0860】 態樣 133. 如態樣 132 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該抗體係針對腫瘤抗原。

【0861】 態樣 134. 如態樣 133 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該腫瘤抗原係選自 CEA 及 FAP。

【0862】 態樣 135. 如態樣 132 至 134 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該抗體係針對檢查點抑制劑。

【0863】 態樣 136. 如態樣 135 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該檢查點抑制劑為 PD-1。

【0864】 態樣 137. 如態樣 136 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 PD-1 抗體係選自西米普利單抗及帕博利珠單抗。

【0865】 態樣 138. 如態樣 132 至 137 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該抗體係針對細胞特異性抗原。

【0866】 態樣 139. 如態樣 138 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該細胞特異性抗原係選自 CD25、NK62D 及 CD8。

【0867】 態樣 140. 如態樣 132 至 139 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該抗體進一步包含細胞介素。

【0868】 態樣 141. 如態樣 140 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該細胞介素包含介白素。

【0869】 態樣 142. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體包含細胞靶向部分。

【0870】 態樣 143. 如態樣 142 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該細胞靶向部分包含腫瘤靶向部分。

【0871】 態樣 144. 如態樣 142 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該細胞靶向部分包含免疫細胞靶向部分。

【0872】 態樣 145. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體進一步包含泛素樣修飾劑。

【0873】 態樣 146. 如態樣 88 至 103 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中除該 IL-7Rαγc 配體以外，該 IL-7Rαγc 配體構築體進一步包含治療有效部

分。

【0874】 態樣 147. 如態樣 88 至 146 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體為完全 IL-7R 促效劑。

【0875】 態樣 148. 如態樣 88 至 146 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體為部分 IL-7R 促效劑。

【0876】 態樣 149. 如態樣 88 至 146 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體為 IL-7R 拮抗劑。

【0877】 態樣 150. 一種 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體包含構築體搭配物、與該構築體搭配物結合之至少一個 IL-7Rα 配體及與該構築體搭配物結合之至少一個 Rγc 配體，其中

(a) 該至少一個 IL-7Rα 配體包含：

式(1)、式(1a)、式(1b)或式(1c)之胺基酸序列；

式(1)、式(1a)、式(1b)或式(1c)之經截短胺基酸序列；或

與式(1) (SEQ ID NO: 389)、式(1a) (SEQ ID NO: 390)、式(1b) (SEQ ID NO: 391)或式(1c) (SEQ ID NO: 392)之胺基酸序列具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列：

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

其中，

X^{201} 係選自 H、I、Q 及 V；

X^{202} 係選自 C、P 及 R；

X^{203} 係選自 I、K、L、S、V 及 W；

X^{204}係選自C及H；

X^{205}係選自A、I、L、M、T及W；

X^{206}係選自D、L及W；

X^{207}係選自D、I、L及Q；

X^{208}係選自D、E及P；

X^{209}係選自G、S及T；

X^{210}係選自A、G、L及S；

X^{211}係選自F、I、L及M；

X^{212}係選自G、H、L、N、Q及S；

X^{213}為C；

X^{214}係選自A、E、I、L、S、T及V；

X^{215}係選自F、R、W及Y；及

X^{216}係選自E、L、Q及W；及

(b)該至少一個Rγc配體，其中該Rγc配體包含：

式(3)、式(3a)、式(3b)、式(3c)、式(3d)或式(3e)之胺基酸序列；

式(3)、式(3a)、式(3b)、式(3c)、式(3d)或式(3e)之經截短胺基酸序列；或

或與式(3) (SEQ ID NO: 944)、式(3a) (SEQ ID NO: 945)、式(3b) (SEQ ID NO: 946)、式(3c) (SEQ ID NO: 947)、式(3d) (SEQ ID NO: 948)或式(3e) (SEQ ID NO: 949)之胺基酸序列具有大於60%序列相似性之胺基酸序列：

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}- \quad (3a)$$

$$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}- \quad (3b)$$

$$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}- \quad (3c)$$

$$-X^{175}\text{-C-}X^{176}\text{-}X^{177}\text{-}X^{178}\text{-}X^{179}\text{-}X^{180}\text{-}X^{181}\text{-}X^{182}\text{-}X^{183}\text{-C-}X^{184}\text{-} \quad (3d)$$

$$\text{-C-}X^{176}\text{-}X^{177}\text{-}X^{178}\text{-}X^{179}\text{-}X^{180}\text{-}X^{181}\text{-}X^{182}\text{-}X^{183}\text{-C-} \quad (3e)$$

其中，

X^{171}係選自 H、K 及 R；

X^{172}係選自 S、T 及 Y；

X^{173}係選自 D、E、F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{174}係選自 F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{175}係選自 D、E、F、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{176}係選自 D、E、H、N、Q、S、T 及 Y；

X^{177}係選自 D 及 E；

X^{178}係選自 F、H、I、L、M、V、W 及 Y；

X^{179}係選自 D、E、H、N、Q、S、T 及 Y；

X^{180}為 G；

X^{181}為 V；

X^{182}為 E；

X^{183}為 L；

X^{184}係選自 W；

X^{185}係選自 F、I、L、M、V、W、Y、H、N、Q、S 及 T；

X^{186}為 E；

X^{187}係選自胺基酸；及

X^{188}係選自 D 及 E。

【0878】 態樣 151. 如態樣 150 之 IL-7Rαγc 配體構築體，其包含與該構築體搭配物結合之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體包含 IL-7Rαγc 配體連接子及 IL-7Rα 配體以及與該 IL-7Rαγc 配體連接子結合之 Rγc 配體。

【0879】 態樣 152. 如態樣 150 至 151 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 407 及 454-474 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列；及

該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%序列相似性之胺基酸序列。

【0880】 態樣 153. 如態樣 150 至 152 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該 IL-7Rα 配體之半胱胺酸藉由二硫鍵彼此結合；及

該 Rγc 配體之半胱胺酸藉由二硫鍵彼此結合。

【0881】 態樣 154. 如態樣 150 至 153 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該至少一個 IL-7Rα 配體中之每一者及該至少一個 Rγc 配體中之每一者經由構築體連接子與該構築體搭配物結合。

【0882】 態樣 155. 如態樣 150 至 154 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該至少一個 IL-7Rα 配體中之每一者相同；及

該至少一個 Rγc 配體中之每一者相同。

【0883】 態樣 156. 如態樣 150 至 154 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中

該等 IL-7Rα 配體中之至少一者不同於其他 IL-7Rα 配體中之至少一者；及/或

該等 Rγc 配體中之至少一者不同於其他 Rγc 配體中之至少一者。

【0884】 態樣 157. 如態樣 150 至 156 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含 Fc 片段、免疫球蛋白片段或免疫球蛋白。

【0885】 態樣 158. 如態樣 150 至 156 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其中該構築體搭配物包含多肽或聚合物。

【0886】 態樣 159. 如態樣 150 至 158 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體，其進一步包含至少一個 IL-7Rαγc 配體，其中該至少一個 IL-7Rαγc 配體與該構築體搭配物結合。

【0887】 態樣 160. 一種治療患者之癌症之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量之如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0888】 態樣 161. 一種治療患者之自體免疫疾病之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量之如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0889】 態樣 162. 一種治療患者之發炎性疾病之方法，其包含向需要此類治療之患者投與治療有效量之如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0890】 態樣 163. 一種擴增免疫細胞之方法，其包含離體或活體內使免疫細胞群體與有效量之以下各者接觸：如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配

體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0891】 態樣 164. 一種擴增免疫細胞之方法，其包含離體或活體內使免疫細胞群體與有效量之以下各者接觸：如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0892】 態樣 165. 一種增強疫苗之方法，其包含向患者投與疫苗及治療有效量之如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0893】 態樣 166. 一種調節免疫反應之方法，其包含向患者投與有效量之如態樣 1 至 79 中任一項的 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項的串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項的 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者的組合。

【0894】 態樣 167. 一種醫藥組合物，其包含如態樣 1 至 79 中任一項之 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者之組合。

【0895】 態樣 168. 如態樣 167 之醫藥組合物，其進一步包含化學治療劑、免疫調節劑、檢查點抑制劑、疫苗或前述中之任一者之組合。

【0896】 態樣 169. 一種核酸，其編碼如態樣 1 至 79 中任一項之 IL-7Rαγc 配體、如態樣 80 至 87 中任一項之串聯 IL-7Rαγc 配體、如態樣 88 至 149

中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體、如態樣 150 至 159 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體或前述中之任一者之組合。

【0897】 態樣 170. 一種編碼 IL-7Rα 配體之核酸，其中該 IL-7Rα 配體包含選自 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者的經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 389-410、420-556 和 9434-9437 中之任一者具有大於 60%胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0898】 態樣 171. 一種編碼 IL-7Rα 配體之核酸，其中該 IL-7Rα 配體包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 407 及 454-474 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 中之任一者具有大於 60%胺基酸序列相似性之胺基酸序列。

【0899】 態樣 172. 一種編碼 Rγc 配體之核酸，其中該 Rγc 配體包含選自 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者的經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 944-1031 和 9438-9443 中之任一者具有大於 60%胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0900】 態樣 173. 一種編碼 Rγc 配體之核酸，其中該 Rγc 配體包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%胺基酸序列相似性之胺基酸序列。

【0901】 態樣 174. 一種核酸，其編碼如態樣 1 至 79 中任一項之 IL-7Rαγc 配體。

【0902】 態樣 175. 如態樣 174 之核酸，其中該 IL-7Rαγc 配體包含：

IL-7Rα 配體，其包含 SEQ ID NO: 407 及 454-474 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 407 及 454-474 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 407 及 454-474 具有大

於 60%胺基酸序列相似性之胺基酸序列；及

Rγc 配體，其包含 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 965 或 1029-1031 具有大於 60%胺基酸序列相似性之胺基酸序列。

【0903】 態樣 176. 如態樣 174 之核酸，其中該 IL-7Rαγc 配體包含 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者的胺基酸序列、SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者的經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 中之任一者具有大於 60%胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0904】 態樣 177. 如態樣 174 之核酸，其中該 IL-7Rαγc 配體包含含有 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 之胺基酸序列、SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 之經截短胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 2012、2084-2087 及 2091-2120 具有大於 60%胺基酸序列相似性之胺基酸序列。

【0905】 態樣 178. 一種編碼如態樣 177 之串聯 IL-7Rαγc 配體之核酸，其中

該等 IL-7Rαγc 配體連接子中之每一者獨立地包含肽基 IL-7Rαγc 配體連接子；及

該等串聯連接子中之每一者獨立地包含肽基串聯連接子。

【0906】 態樣 179. 一種編碼如態樣 88 至 149 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體之核酸，其中該構築體連接子包含肽基構築體連接子。

【0907】 態樣 180. 一種編碼如態樣 179 之 IL-7Rαγc 配體構築體之核酸，其中該 IL-7Rαγc 配體構築體包含與 SEQ ID NO: 1212-1217、1219 及 124-1252 中之任一者具有大於 60%胺基酸序列相似性的胺基酸序列。

【0908】 態樣 181. 一種編碼 IL-7Rαγc 配體構築體之核酸，其中該 IL-

7Rαγc 配體構築體包含選自 SEQ ID NO: 1212-1217、1219 及 124-1252 中之任一者之胺基酸序列。

【0909】 態樣 182. 一種核酸，其編碼如態樣 88 至 149 中任一項之 IL-7Rαγc 配體構築體。

【0910】 態樣 183. 一種 IL-7Rα 配體，其中該 IL-7Rα 配體包含式(2) (SEQ ID NO: 500)之胺基酸序列、式(2a) (SEQ ID NO: 501)之胺基酸序列、式(2b) (SEQ ID NO: 502)之胺基酸序列、式(2c) (SEQ ID NO: 503)之胺基酸序列、式(2d) (SEQ ID NO: 504)之胺基酸序列、式(2e) (SEQ ID NO: 505)之胺基酸序列、式(2f) (SEQ ID NO: 506)之胺基酸序列或式(2g) (SEQ ID NO: 507)之胺基酸序列：

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-$X2^{18}$-X^{219}- (2)

-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G- X^{210}-L-Q-C-A-W-L- X^{217}-$X2^{18}$-X^{219}- (2a)

-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G- X^{210}-L-Q-C-A-W-L- X^{217}-$X2^{18}$-X^{219}- (2b)

-I-P-W-C-T-L-D-P-G- X^{210}-L-Q-C-A-W-L- X^{217}-$X2^{18}$-X^{219}- (2d)

--X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G- X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}- (2d)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G- X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}- (2e)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G- X^{210}-L-Q-C-A-W-L- (2f)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P- X^{210}-L-Q-C-A-W-L- (2g)

其中，

X^{198} 係選自 A、G、P、S、T 和 V；

X^{199} 係選自 F、H、W 及 Y；

X^{200} 係選自 A、G、H、K、P、R、S 及 T；

X^{210} 係選自 A、G、P、S 及 T；

X^{217} 係選自 A、G、H、K、P、R、S 及 T；

X^{218} 係選自胺基酸及單鍵；及

X^{219}係選自胺基酸及單鍵。

態樣 184. 如態樣 183 之 IL-7Rαγc 配體，其中

X^{198}係選自 V 及 G；

X^{199}係選自 H 及 W；

X^{200}係選自 R 及 G；

X^{210}係選自 G 及 S；

X^{217}係選自 R 及 G；

X^{218}係選自 Q、G、K 及單鍵；及

X^{219}係選自 G、H、M 及單鍵。

【0911】 態樣 185. 如態樣 183 至 184 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{198}為 V，X^{199}為 H，且 X^{200}為 R。

【0912】 態樣 186. 如態樣 183 至 184 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{198}為 G，X^{199}為 W，且 X^{200}為 G。

【0913】 態樣 187. 如態樣 183 至 186 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{210}為 G。

【0914】 態樣 188. 如態樣 183 至 186 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{210}為 S。

【0915】 態樣 189. 如態樣 183 至 188 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{217}為 R。

【0916】 態樣 190. 如態樣 183 至 188 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{217}為 R，X^{218}為 Q，且 X^{219}為 M。

【0917】 態樣 191. 如態樣 183 至 188 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{217}為 G，X^{218}為 K，且 X^{219}為 H。

【0918】 態樣 192. 如態樣 183 至 191 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中

該 IL-7Rα 配體在 N 端及/或 C 端上包含 1 至 5 個側接甘胺酸。

【0919】 態樣 193. 如態樣 183 至 191 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 500-507 中之任一者之胺基酸序列或經截短胺基酸序列。

【0920】 態樣 194. 如態樣 183 至 191 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 500-507 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 500-507 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中該胺基酸序列獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0921】 態樣 195. 如態樣 183 至 191 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 500-507 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 500-507 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中該胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。

【0922】 態樣 196. 如態樣 183 至 191 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含與 SEQ ID NO: 500-507 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之相似性的胺基酸序列或經截短胺基酸序列。

【0923】 態樣 197. 如態樣 183 至 196 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 hIL-7Rα 次單位結合，如使用噬菌體 ELISA 競爭分析所測定。

【0924】 態樣 198. 如態樣 183 至 197 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中與該 IL-7Rα 次單位上之獨特結合位點結合，該獨特結合位點不同於 IL-7 結合之 IL-7Rα 次單位上的結合位點。

【0925】 態樣 199. 一種 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2110 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2111 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQ-X^{400}-VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2112 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLR-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2113 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKH-X^{400}-VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2114 VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRM-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2115 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2116 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQ-X^{400}-VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2117 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLR-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2118 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKH-X^{400}-VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2119 GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRM-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2120 IPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2121 IPWCTLDPGGLQCAWLRQ-X^{400}-VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2122 IPWCTLDPGGLQCAWLR-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2123 IPWCTLDPGGLQCAWLGKH-X^{400}-VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2124 IPWCTLDPGGLQCAWLRM-X^{400}-VVCQDWGVELCWQ

其中 X^{400} 係選自例如(G)n (SEQ ID NO: 9390)、(GS)n (SEQ ID NO: 9391)、(GGS)n (SEQ ID NO: 9392)、(GGGS)n (SEQ ID NO: 9393)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 獨立地為 1 至 5 之整數。

【0926】 態樣 200. 如態樣 199 之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{400} 為-GGGGSGG- (SEQ ID NO: 9404)。

【0927】 態樣 201. 如態樣 199 至 200 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體在各末端上包含側接甘胺酸，諸如在一或兩個末端上包含兩個側接甘胺酸。

【0928】 態樣 202. 如態樣 199 至 202 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之經截短胺基酸序列。

【0929】 態樣 203. 如態樣 199 至 202 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中該胺基酸序列獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0930】 態樣 204. 如態樣 199 至 202 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO:

2110-2124中之任一者的經截短胺基酸序列，其中該胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如1至5個胺基酸取代。胺基酸取代為保守胺基酸取代。

【0931】 態樣205. 如態樣199至204中任一項之IL-7Rαγc配體，其中該配體以小於100 μM之IC50與人類Rγc次單位結合。

【0932】 態樣206. 如態樣199至205中任一項之IL-7Rαγc配體，其中該配體包含與SEQ ID NO: 2110-2124中之任一者之胺基酸序列具有大於60%、大於70%、大於75%、大於80%、大於85%、大於90%或大於95%之胺基酸相似性的胺基酸序列。

【0933】 態樣207. 如態樣199至205中任一項之IL-7Rαγc配體，其中與該IL-7Rα次單位上之獨特結合位點結合，該獨特結合位點不同於IL-7結合之IL-7Rα次單位上的結合位點。

【0934】 態樣208. 一種IL-7Rαγc配體，其中該IL-7Rαγc配體係選自具有以下中之任一者之胺基酸序列的肽：式(6) (SEQ ID NO: 2125)之胺基酸序列、式(6a) (SEQ ID NO: 2126)之胺基酸序列、式(6b) (SEQ ID NO: 2127)之胺基酸序列、式(6c) (SEQ ID NO: 2128)之胺基酸序列、式(6d) (SEQ ID NO: 2129)之胺基酸序列、式(6e) (SEQ ID NO: 2130)之胺基酸序列、式(6f) (SEQ ID NO: 2131)之胺基酸序列、式(6g) (SEQ ID NO: 2132)之胺基酸序列、式(6)-(6g)中之任一者之經截短胺基酸序列、與式(6)-(6g)中之任一者具有大於 80%序列相似性之胺基酸序列或前述中之任一者之組合：

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6)

-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6a)

-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6b)

-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6c)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}- X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6d)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ- (6e)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6f)

-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6g)

其中，

X^{198}係選自 A、G、P、S、T 及 V；

X^{199}係選自 F、H、W 及 Y；

X^{200}係選自 A、G、H、K、P、R、S 及 T；

X^{210}係選自 A、G、P、S 及 T；

X^{217}係選自 A、G、H、K、P、R、S 及 T；

X^{218}係選自胺基酸及單鍵；及 X^{219}係選自胺基酸及單鍵；及

X^{400}係選自$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【0935】 態樣 209. 如態樣 208 之 IL-7Rαγc 配體，

X^{198}係選自 V 及 G；

X^{199}係選自 H 及 W；

X^{200}係選自 R 及 G；

X^{210}係選自 G 及 S；

X^{217}係選自 R 及 G；

X^{218}係選自 Q、G、K 及單鍵；及

X^{219}係選自 G、H、M 及單鍵。

【0936】 態樣 210. 如態樣 208 至 209 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{198}為 V，X^{199}為 H，且 X^{200}為 R。

【0937】 態樣 211. 如態樣 208 至 209 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{198}為 G，X^{199}為 W，且 X^{200}為 G。

【0938】 態樣 212. 如態樣 208 至 211 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{210}為 G。

【0939】 態樣 213. 如態樣 208 至 211 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{210}為 S。

【0940】 態樣 214. 如態樣 208 至 213 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{217}為 R。

【0941】 態樣 215. 如態樣 208 至 213 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{217}為 R，X^{218}為 Q，且 X^{219}為 M。

【0942】 態樣 216. 如態樣 208 至 213 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{217}為 G，X^{218}為 K，且 X^{219}為 H。

【0943】 態樣 217. 如態樣 208 至 216 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{400}為-GGGGSGG- (SEQ ID NO: 9404)。

【0944】 態樣 218. 如態樣 208 至 217 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rα 配體在 N 端及/或 C 端上包含 1 至 5 個側接甘胺酸。

【0945】 態樣 219. 如態樣 208 至 217 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者之胺基酸序列或經截短胺基酸序列。

【0946】 態樣 220. 如態樣 208 至 217 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中該胺基酸序列獨立地在 N 端上、在 C 端上或在 N 端及 C 端兩者上包含 1 至 4 個甘胺酸(G) (SEQ ID NO: 2045)。

【0947】 態樣 221. 如態樣 208 至 217 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含選自 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者的胺基酸序列或 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者的經截短胺基酸序列，其中該胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代，諸如 1 至 5 個胺基酸取代。

【0948】 態樣 222. 如態樣 208 至 217 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體包含與 SEQ ID NO: 2125-2132 中之任一者之胺基酸序列具有大於 60%、大於 70%、大於 75%、大於 80%、大於 85%、大於 90%或大於 95%之相似性的胺基酸序列或經截短胺基酸序列。

【0949】 態樣 223. 如態樣 208 至 222 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中該配體以小於 10 μM 之 IC_{50} 與 hIL-7Rα 次單位結合，如使用噬菌體 ELISA 競爭分析所測定。

【0950】 態樣 224. 如態樣 208 至 223 中任一項之 IL-7Rαγc 配體，其中與該 IL-7Rα 次單位上之獨特結合位點結合，該獨特結合位點不同於 IL-7 結合之 IL-7Rα 次單位上的結合位點。

實例

【0951】 以下實例詳細描述合成 IL-7Rαγc 配體之方法、合成 IL-7Rαγc 構

築體之方法及測定由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 配體構築體之活性的方法及實驗結果。以下實例亦詳細描述用於測定由本發明提供之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 構築體之特性之方法。熟習此項技術者將顯而易見，在不脫離本發明之範疇情況下，可對材料與方法作出許多修改。

【0952】 在實例中，IL-7Rα 次單位係指人類 IL-7Rα (CD127 蛋白，Fc 標籤) (21-236)，寄存編號 P16871-1，且獲自 ACRObiosystems, Inc.，產品編號 ILB-H5258。

Rγc 次單位係指人類 Rγc (CD132 蛋白，Fc 標籤) (23-254)，寄存編號 AAH14972，且獲自 ACRObiosystems, Inc.，產品編號 ILG-H5256。

實例 1

IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之化學合成

【0953】 2-氯三苯甲基樹脂(1 g，1.5 mmol/g，來自 Anaspec)用 DMF (2×)洗滌，且接著使其在 50 mL DMF 中靜置 10 min。膨脹樹脂用活化的 Fmoc-甘胺酸溶液處理，該活化的溶液由以下製備：將 5 當量之胺基酸及 5 當量之 HATU 以 0.5M 溶解於 DMF 中，隨後添加 10 當量之 DIEA，且在 25℃溫和地攪拌混合物 30 min。洗滌(DMF、THF、DCM 及 MeOH)樹脂且乾燥，得到 Fmoc 保護的樹脂。接著，藉由以下來移除 Fmoc 基團：將樹脂與含 30%哌啶之 DMF 溫和地振盪 20 min，隨後洗滌(DMF、THF、DCM 及 MeOH)及乾燥。接著，使樹脂經受重複循環之 Fmoc-胺基酸偶聯與 HATU 活化及用哌啶移除 Fmoc，以建構所需胺基酸序列。除了在序列中具有四個半胱胺酸殘基之實例以外，使用標準 95% TFA 不穩定的胺基酸側鏈保護基。在具有四個半胱胺酸之化合物之情況下，對於靠近樹脂之兩個半胱胺酸殘基，使用 Trt 保護；且對於遠離樹脂之兩個半胱胺酸殘基，使用 Acm 保護。在自二聚體序列之最終胺基酸移除 Fmoc 之後，在一些情況下，末端胺基用含乙酸酐(10 當量)及 DIEA (20 當量)之 DMF 醯化 20

min，隨後如上文所描述洗滌。

【0954】 藉由在 25℃懸浮於 TFA (95 vol%)、水(2.5 vol%)及三異丙基矽烷(2.5 vol%)之溶液中 3 h，自樹脂裂解出完整的肽。使 TFA 溶液冷卻至 5℃且倒入 Et_2O 中以沈澱出肽。過濾且乾燥減壓，得到所需肽。經由用 C18 管柱之製備型 HPLC 來純化，得到兩個 C 端硫醇基呈還原態之純肽。將此肽溶解於 20% DMSO/水(1 mg 乾重肽/mL)中，且使其在 25℃靜置 36 h，且接著藉由逆相 HPLC 來純化，得到兩個 C 端硫醇基藉由二硫橋鍵連接之肽。在含有四個半胱胺酸之化合物中，接著藉由將 0.1 mmol 肽溶解於 25 mL 50%乙酸/H_2O 及 2.5 mL 1M HCl 中及在氮氣氛圍下在攪拌下逐滴添加 5 mL 0.1M 碘(於冰乙酸中；5 當量)，對兩個 N 端 Acm 保護的半胱胺酸殘基進行去保護。使去保護/氧化反應在 25℃進行 2 h，同時進行頻繁監測(分析型 HPLC)以確保完全反應。藉由添加冰冷的乙醚(9 體積當量)終止反應。使所得溶液在乾冰上冷卻(3 min)，小心地傾析醚溶液，且藉由製備型逆相 HPLC (95%)來純化所得淺黃色固體，得到具有 IL-7Rα及 Rγc 配體之最終肽二聚體。

實例 2

使用點擊化學合成 IL-7Rαγc 配體

【0955】 使用如實例 1 中所描述之標準固相合成條件及 Fmoc 保護的胺基酸，獨立地合成 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之肽序列。

【0956】 Rink 醯胺-MBHA 樹脂(1 g，1.5 mmol/g，Anaspec)用 DMF (2×)洗滌，且接著使其在 50 mL DMF 中靜置 10 min。膨脹樹脂之個別部分用 Fmoc-炔丙基甘胺酸之活化溶液(IL-7Rα 配體)或 2-(Fmoc-NH)-5-疊氮基-戊酸(Rγc 配體)之活化溶液處理，該活化溶液由以下來製備：將 5 當量之胺基酸及 5 當量之 HATU 以 0.5M 溶解於 DMF 中，隨後添加 10 當量之 DIEA，且在 25℃溫和地攪拌混合物 30 min。洗滌(DMF、THF、DCM 及 MeOH)樹脂且乾燥，得到 Fmoc

保護的樹脂。接著，藉由以下來移除 Fmoc 基團：將樹脂與含 30%哌啶之 DMF 溫和地振盪 20 min，隨後洗滌(DMF、THF、DCM 及 MeOH)及乾燥。接著，使樹脂經受重複循環之 Fmoc-胺基酸偶聯與 HATU 活化及用哌啶移除 Fmoc，得到所需 Rγc 配體胺基酸序列及所需 IL-7Rα 配體胺基酸序列。對於所有殘基，使用標準 95% TFA 不穩定的胺基酸側鏈保護基。在自各配體序列之最終胺基酸移除 Fmoc 之後，末端胺基用含乙酸酐(10 當量)及 DIEA (20 當量)之 DMF 醯化 20 min。

【0957】 藉由在 25℃懸浮於 TFA (95%)、水(2.5%)及三異丙基矽烷(2.5%)之溶液中 3 h，自樹脂裂解出各完整的配體。使 TFA 溶液冷卻至 5℃且倒入 Et_2O 中以沈澱出肽。過濾且乾燥減壓，得到所需配體。經由用 C18 管柱之製備型 HPLC 來純化，得到兩個硫醇基呈還原態之純肽。獨立地將配體溶解於 20% DMSO/水(1 mg 乾重肽/mL)中，使其在 25℃靜置 36 h，且接著藉由逆相 HPLC 來純化，得到兩個硫醇基經由分子內二硫橋鍵連接之 IL-7Rα 及 Rγc 配體。

【0958】 藉由將配體溶解於 1:1 H_2O/tBuOH 中，來製備十分之二(0.2) mL 之經純化之含炔之 IL-7Rα 配體的 2.0 mM 溶液。類似地，使用相同溶劑製備 0.2 mL 經純化之含疊氮化物之配體的 2.4 mM 溶液。將兩種配體溶液以及 0.1 mL 含 100 mM $CuSO_4$ 之 H_2O、0.1 mL 含 250 mM Cu(I)螯合劑(諸如 DIEPA、吡啶或 THPTA (三(3-羥丙基三唑基甲基)胺))之 3:1 DMSO/tBuOH、0.1 mL 含 0.5 M 抗壞血酸之 H_2O 及 0.3 mL 3:2 tBuOH/H_2O 合併，使反應在 45℃在厭氧條件下進行。藉由 LC/MS 頻繁地監測反應進程，且添加額外含疊氮化物之配體及 $CuSO_4$，以驅動反應完成。在消耗最大量之炔之後(大致 3 h)，反應物藉由添加大致 8 mL 1:1 H_2O/ACN 淬滅，且肽二聚體使用製備型規模的 C18 HPLC 管柱純化(95%)。

【0959】 包含 IL-7Rα 配體及 Rγc 配體之合成雜二聚體之結構顯示於圖 13A 及圖 13B 中。IL-7Rα 及 Rγc 配體之末端之結構及雜二聚體之連接子之結構

顯示於表 1 至 3 中。關於連接子、炔基端基及疊氮化物端基之結構，參考表 1 至 3。SEQ ID NO:係指不具有側接胺基酸之胺基酸序列。

實例 3

在具有不同配體連接取向之 IL-7Rαγc 配體之情況下，TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化

【0960】 針對 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化之誘導，評價 IL-7Rαγc 配體。TF-1-7α 細胞來源於生長因子依賴性人類紅白血病細胞株 TF-1 (ATCC#CRL-2003)，其天然地表現共有 γc 受體(Rγc)但不表現 IL-7Rα。細胞藉由用人類全長 IL-7Rα 轉染來工程改造為 IL-7 反應性的。藉由在 IL-7 中生長來選擇表現較高含量之 IL-7Rα 之細胞株，且藉由 qPCR 分析驗證 IL-7Rα 及 Rγc 次單位表現量。

【0961】 為了針對 STAT5 磷酸化之誘導而測試化合物，以 5×10^5 個細胞/毫升使 TF-1-7α 細胞在 T75 燒瓶中之饑餓培養基(RPMI 1640 + 2.5 g/L 葡萄糖+ 5% FBS + 2 mM L-麩醯胺酸+ 1 mM NaPyr + 10 mM HEPES，無 GM-CSF 或 rhIL-7 補充劑)中饑餓隔夜。第二天，以 2×10^5 個細胞/孔將細胞塗鋪在 V 形底 96 孔盤中。將 IL-7Rα/Rγc 配體或 IL-7 於饑餓培養基中之三倍連續稀釋液添加至細胞，且在 37℃ 培育 30 min。藉由直接將 10×細胞溶解緩衝液(Cell Signaling Technology #9803)及 1× HALT 磷酸酶之混合物與蛋白酶抑制劑混合物(Thermo Fisher #78442)添加至孔中，來製備細胞提取物。在 25℃攪動盤 5 min 以製備用於立即使用細胞提取物，或儲存在-80℃。使用 PathScan® Phospho-Stat5 (Tyr694)夾心 ELISA 套組(Cell Signaling Technology #7113)進行 pSTAT5 之偵測。將細胞提取物添加至預塗有小鼠抗磷酸-STAT5 抗體之微孔中且在 4℃培育隔夜。接著，用 PBS 洗滌孔，且藉由添加兔抗 STAT5 偵測抗體且在 37℃培育 1 h 來偵測結合的磷酸-STAT5 (Tyr694)。用 PBS 洗滌孔，且將抗兔 IgG HRP 連接的

抗體添加至各孔中。在最後一次洗滌之後，添加 TMB 受質溶液以量測各孔中 HRP 之量。在微量盤讀取器中記錄在 450 nm 下之吸光度。所產生之信號與各細胞提取物中之磷酸化的 STAT5 之量成比例。

【0962】 結果呈現於圖 2 中。圖 2 中評價之 IL-7Rαγc 配體之結構在圖 13A 至圖 13B 中提供。

實例 4

併入 IL-7Rαγc 配體之重組融合蛋白

【0963】 構築哺乳類動物表現載體以表現與全長人類 IgG 或由人類 IgG2 之重鏈之 CH2 與 CH3 域及鉸鏈區組成之 Fc 片段連接的 IL-7Rαγc 配體。各載體包括強力的組成性啟動子(CMV 或 hEF1-HTLV)及用於將融合蛋白分泌至培養基中之 IL-2 訊息肽序列。載體設計成使得肽配體能夠與免疫球蛋白之 N 端或 C 端融合且在 L-7Rαγc 配體與 IgG 之間併入不同長度之構築體連接子。藉由使用聚乙烯亞胺試劑 PEI MAX (Polysciences, Inc.)將質體 DNA 轉染至細胞中，在 293 人類胚胎腎細胞(FreeStyle® 293-F)中暫時表現融合蛋白。使經轉染細胞在以 125 rpm 旋轉之定軌振盪器上在 37℃ 加濕 CO_2 培育箱中之振盪燒瓶中的 FreeStyle® 293 表現培養基(ThermoFisher)生長。在轉染後 96 h 藉由離心收穫培養物，且使用蛋白 A 親和層析自上清液純化出所分泌之融合蛋白。

【0964】 將蛋白 A 瓊脂糖樹脂與培養物上清液混合且在室溫培育數小時。接著，樹脂用 PBS 洗滌三次，且結合的 IgG IL-7Rα/Rγc 配體融合物用 0.1 M 甘胺酸緩衝液(pH 2.8)溶離。溶離液用 1M Tris 緩衝液中和，且藉由使用 NanoDrop®分光光度計量測在 280 nm 下之吸光度來定量。使用得自蛋白質之一級序列之吸光度係數計算值來測定蛋白質濃度。在生物分析中量測融合蛋白之活性之前，使用尺寸排阻層析來移除高分子量雜質。

【0965】 實驗實例中使用之 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之胺基酸序列在圖

14A 至圖 14D 及圖 17A 至圖 17D 中提供。hIgG2 Fc 片段係指由 IgG2 重鏈之 CH2 與 CH3 域及鉸鏈區組成之 Fc 區。鉸鏈區之第一個及第二個半胱胺酸經絲胺酸置換，以防止有害的二硫橋鍵。為了融合穩定性，Fc 區之最後一個胺基酸(離胺酸)經丙胺酸置換。IgG2 Fc 融合構築體之 N 端可包括 Ala-Pro-Leu (來源於 InvivoGen 載體)。

實例 5

在 IL-7Rαγc 配體之情況下，TF-1 7α 細胞及人類/食蟹獼猴 PBMC 中之 STAT5 磷酸化

【0966】 在 TF-1 7Rα 細胞及原代人類周邊血液單核細胞(PBMC)與食蟹獼猴周邊血液單核細胞中，於 STAT5 磷酸化分析中，評價包含合成肽雜二聚體及 Fc 融合蛋白之 IL-7Rαγc 配體之促效活性。將化合物與細胞一起培育，且使用實例 3 中所描述之方法量測隨濃度變化之 STAT5 磷酸化。TF-1 7Rα 細胞中之 STAT5 磷酸化分析之結果呈現於圖 3、圖 18 及圖 22 中。人類 PBMC 中之 STAT5 磷酸化分析之結果顯示於圖 4 中，且活化的食蟹獼猴 PBMC 中之 STAT5 磷酸化分析之結果顯示於圖 19 中。

【0967】 圖 3、圖 4、圖 18、圖 19 及圖 22 中評價之 IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 融合構築體之結構在圖 13、圖 14、圖 17 及表 4 中提供。

實例 6

在 IL-7Rαγc 配體之情況下，來自人類 PBMC 之 CD4+及 CD8+細胞之增殖

【0968】 藉由密度梯度離心(Lymphoprep®，Stemcell Technologies #07811)自白血球層分離人類 PBMC，且使其在 T75 燒瓶中之 T 細胞培養基(CTS OpTmizer®，ThermoFisher #A1048501)中以 3×10^6 個細胞/毫升培養隔夜。第二天，將細胞再懸浮於新鮮培養基中且以 5×10^5 個細胞/孔塗鋪在 96 孔細胞培養盤中。將 IL-7 或 IL-7Rα 配體之三倍連續稀釋液添加至細胞，且在 37℃ 培育 4 天。

在處理之後，細胞在 37℃在活力染料(Live/Dead® 可固定的 Aqua 細胞染色套組，ThermoFisher #L34965)中培育 30 min，其後，接著在冰上在 PBS + 2% FBS 中進行表面抗體染色 30 min。將細胞固定且在冰上用固定/透化緩衝液(eBioscience Foxp3/轉錄染色緩衝液組，ThermoFisher #00-5523-00)透化 30 min。細胞內(Ki-67)染色在冰上在透化緩衝液中進行 30 min，且在 FACS 分析之前，將經處理細胞再懸浮於 PBS + 2% FBS 中。CD4 及 CD8 T 細胞群體分別鑑別為 CD3+ CD4+ CD8-及 CD3+ CD8+ CD4-。

【0969】 用於細胞表面及細胞內染色之抗體結合物顯示於表 5 中。

表 5. 用於細胞表面及細胞內染色之抗體結合物.

標記	CD159a	CD25	CD3	CD56	Ki-67	活/死	CD4	CD8	Foxp3
螢光	APC	AF780	AF488	PerCP-eFl710	BV421	Aqua	BV650	BUV737	PE
殖株	Z199	CD25-4E3	SP34	CMSSB	B56	-	L200	SK1	206D
供應商	Beckman Coulter	Invitrogen	BD	Invitrogen	BD	Invitrogen	BD	BD	BioLegend
目錄號	A607797	47-0257-42	557705	46-0567-42	562899	L34957	563737	612754	320108

【0970】 IL-7Rαγc 配體 B (圖 13A)及具有 SEQ ID NO: 1212 之 hIgG2-Fc IL-7Rα/Rγc 配體融合蛋白(圖 14A)呈現等效於 IL-7 之 EC_{50}，如在 CD8+CD4 及 CD4+CD8 T 細胞中使用 Ki-67 增殖分析所測定。結果分別呈現於圖 5 及圖 6 中。IL-7Rαγc 配體及 IL-7Rαγc 融合構築體之結構在圖 13A 至圖 13B 及圖 14A 至圖 14D 中提供。

實例 7

肽截短

【0971】 研究具有 SEQ ID NO: 454 之 IL-7Rα 配體之 C 端及 N 端胺基酸截短對於與 IL-7Rα 次單位結合的影響。

【0972】 使用如實例 1 中所描述之標準固相合成條件及 Fmoc 保護的胺基

酸來合成經截短 IL-7Rα 配體序列。藉由自具有 SEQ ID NO: 454 之 IL-7Rα 配體之 C 端省略 Gly-Gly(SEQ ID NO: 9399)、Met-Gly-Gly、Gln-Met-Gly-Gly (SEQ ID NO: 9431)或 Arg-Gln-Met-Gly-Gly (SEQ ID NO: 9432)，且自其 N 端省略 Val、Val-His、Val-His-Arg 或-Val-His-Arg-Ile (SEQ ID NO: 9433)，合成一系列肽。經截短 IL-7Rα 配體之胺基酸序列顯示於表 6 中。

表 6. 基於 SEQ ID NO: 407、454、457-458、487-494、496 和 514 之經截短 IL-7Rα 配體.

SEQ ID NO: 407	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M		
SEQ ID NO: 454	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 457	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q			
SEQ ID NO: 458	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R				
SEQ ID NO: 514	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L					
SEQ ID NO: 487	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W						
SEQ ID NO: 488	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A							
SEQ ID NO: 489	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C								

SEQ ID NO: 454	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 490		H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 491			R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 492				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 493					P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 494						W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
SEQ ID NO: 496							C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G

【0973】 使用競爭結合ELISA評價合成IL-7Rα肽配體與IL-7Rα之結合。以 1 μg/mL，每孔 50 μL，用含 IL-7Rα-Fc (CD127 蛋白，Fc 標籤；ECD 21-236；ACRObiosystems, Inc，目錄號 ILA-H5258)之 PBS 塗覆微量滴定盤孔至少 1 h。用洗滌緩衝液(200 μL，含有 0.05% Tween®-20 (Sigma)之 PBS)洗滌盤一次。用阻斷緩衝液(含有 1% BSA (BSA 級分 V；VWR 目錄號 97061-416)之 PBS)阻斷孔 1 h。以最終濃度之兩倍，在 96 孔聚丙烯盤中之分析緩衝液(含有 0.5% BSA 及 0.05% Tween®-20 之 PBS)中製備肽之連續稀釋液。使用具有 SEQ ID NO: 454 之參考 IL-7Rα 肽配體之末端生物素化形式來製備具有中性抗生物素蛋白-HRP (NA-HRP；ThermoFisher，目錄號 31030)之前複合體(precomplex) (前複合體稱

為 bnPeptide::NA-HRP)。藉由將 1.5 μL 100 μM 生物素標記肽、2 μL NA-HRP 及 11.5 PBS 混合來製備 bnPeptide::NA-HRP 前複合體，且在 4℃將其培育至少 45 min。在阻斷孔之後，用盤洗滌器洗滌盤，且添加肽之連續稀釋液(50 微升/孔)，且在盤振盪器上在 4℃培育盤 1 h。將 bnPeptide:NA-HRP 前複合體稀釋至 40 nM 且無需洗滌，將 50 μL 添加至各分析孔中。使盤返至 4℃且培育 45 min。使用盤洗滌器及冷洗滌緩衝液洗滌盤。接著，將五十(50)μL TMB 一組分 HRP 微孔受質(TMB；Surmodics 目錄號 TMBW-1000-01)添加至各孔，且在 25℃培育孔 1-10 min。接著添加五十(50) μL 溶液(Surmodics 目錄號 LSTP-0100-0)，且在 450 nm 下讀取盤。

【0974】 結果顯示於圖 7 及圖 8 中。

實例 8

丙胺酸掃描

【0975】 合成一系列肽，其中兩個半胱胺酸之間的各胺基酸殘基系統地經丙胺酸殘基置換(Ala-掃描)。使用如實例 1 中所描述之標準固相合成條件及 Fmoc 保護的胺基酸來合成肽序列。使用如實例 7 中所描述之競爭結合分析，評價 Ala 掃描肽與 IL-7Rα 之相互作用。

【0976】 肽序列在表 7 中提供，且結果呈現於表 8 中。

【0977】 肽序列(SEQ ID NO: 1031-1039)在表 7 中提供，且結果呈現於表 8 中。

表 7. 丙胺酸掃描之胺基酸序列.

SEQ ID NO: 1031	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1032	G	G	V	V	C	A	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1033	G	G	V	V	C	Q	A	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1034	G	G	V	V	C	Q	D	A	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1035	G	G	V	V	C	Q	D	W	A	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1036	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	A	V	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1037	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	A	E	L	C	W	Q	G	G
SEQ ID NO: 1038	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	A	L	C	W	Q	G	G

SEQ ID NO: 1039 G G V V C Q D W E G V E A C W Q G G

表 8. 與 Rγc 次單位之結合.

Rγc 配體	IC_{50} (nM)
SEQ ID NO: 1031	< 50
SEQ ID NO: 1032	< 100
SEQ ID NO: 1033	< 50
SEQ ID NO: 1034	< 2000
SEQ ID NO: 1035	< 50
SEQ ID NO: 1036	< 100
SEQ ID NO: 1037	< 2000
SEQ ID NO: 1038	< 50
SEQ ID NO: 1039	< 5000

實例 9

用不同 IL-7Rα 配體之結合分析

【0978】 使用競爭結合分析來表徵具有 SEQ ID NO: 454 之 IL-7Rα 配體及具有 SEQ ID NO: 402 之 IL-7Rα 配體的 IL-7Rα 結合位點。競爭結合 ELISA 描述於實例 7 中。在此實例中，使用具有 SEQ ID NO: 454 及 SEQ ID NO: 402 之 IL-7Rα 配體之 C 端生物素化形式製備 bnPeptide::NA-HRP。

【0979】 呈現於圖 9 (bnPeptide::NA-HRP SEQ ID NO:454)及圖 10 (bnPeptide::NA-HRP SEQ ID NO: 402)中之結果顯示，所測試之 IL-7Rα 配體彼此競爭且因此與 IL7Rα 上之相同功能位點結合。

實例 10

CD-1 小鼠中之 IL-7Rαγc 配體構築體 PK 分析

【0980】 在 CD-1 雄性小鼠中進行 IL-7Rαγc 配體構築體之藥物動力學研究。以 1 mg/kg 之單一劑量將 IL-7Rαγc 配體構築體(FP14)靜脈內投與至各小鼠(n=10)中。在將化合物投與至血清分離器小瓶中 0 h (給藥前)、1、2、6、24、48、72 及 96 h 後，收集血液樣本。在 4℃以 10,000 × g 離心樣本 5 min，隨後將血清轉移至新的管中。在測試之前，將樣本冷凍且儲存在-80℃。

【0981】 使用 TF-1 7Rα STAT5 磷酸化生物分析來定量各血清樣本中存在

之(FP14)之量。將各血清樣本或化合物參考標準於饑餓培養基中之三倍連續稀釋液添加至細胞，且與細胞一起培育 30 分鐘。製備細胞提取物，且如實例 3 中所描述測定磷酸化 STAT5 之量。使用根據參考標準生成之標準曲線計算各血清樣本中之(FP14)濃度。

【0982】 結果呈現於圖 11 中。

實例 11

IL-7Rαγc 配體帕博利珠單抗融合蛋白

【0983】 將 IL-7Rαγc 配體與靶向 PD-1 之治療性檢查點抑制劑抗體(帕博利珠單抗(FP8) (SEQ ID NO: 1219)之重鏈之 C 端融合，如實例 4 中所描述。構築體與對應輕鏈構築體(SEQ ID NO: 1218)在 HEK-293F 細胞中短暫共表現，以產生完全 IgG IL-7Rα/Rγc 配體融合蛋白。

【0984】 使用實例 3 中所描述之方法，在利用 TF-1 7Rα 細胞之 STAT5 磷酸化分析中，量測帕博利珠單抗 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之促效活性。結果顯示於圖 12 中。帕博利珠單抗 IL-7Rαγc 配體融合蛋白之結構提供於圖 14B 中。IL-7Rαγc 融合蛋白之結構顯示於圖 14B 中。

實例 12

獨特 IL-7Rα 結合位點

【0985】 進行競爭性結合分析以表徵 IL-7Rα 次單位上之 IL-7Rα 配體的結合位點。

【0986】 呈現來自某些 IL-7Rα 配體家族之肽之代表性噬菌體殖株與固定於微量滴定孔中之 IL-7Rα 次單位之細胞外域(ECD)結合。在存在及不存在合成試驗肽之情況下進行噬菌體結合，以判定噬菌體展示的肽及測試肽是否競爭與 IL-7Rα 次單位上之相同位點結合。選擇合成試驗肽以表示來自不同 IL-7Rα 配體家族之 IL-7Rα 配體，以及提供陽性及陰性對照肽。

【0987】 已進行評價之 IL-7Rα 配體家族及彼等家族內之特定 IL-7Rα 配體提供於表 9 中。

表 9. IL-7Rα 配體家族及特定 IL-7Rα 配體.

IL-7Rα 配體家族	特定 IL-7Rα SEQ ID NO:	肽序列																		
1	146	Q	C	V	H	W	D	L	D	T	L	F	G	C	I	R	E	Q	L	E	L
1	5	Q	C	I	H	W	D	I	E	T	L	L	S	C	V						
2	313	G	G	V	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	F		
3A	43	V	Y	C	A	E	I	G	E	Y	R	V	C	R	Q						
3B	104	Y	M	A	C	S	S	G	L	S	L	C	R	L	S						
N/A	965	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q						

【0988】 IL-7Rα 配體對於 hIL-7Rα 次單位可具有小於 10 μM 之結合親和力(IC_{50})，且對於無關細胞介素受體(諸如 Rγc 次單位)可具有大於 100 μM 之結合親和力(IC_{50})。

【0989】 用針對噬菌體外殼蛋白之抗體(抗噬菌體抗體 HRP 結合物)偵測與經固定之 IL-7Rα ECD 的噬菌體結合，隨後添加 TMB 受質溶液且藉由在微量滴定盤讀取器中量測吸光度來定量。

【0990】 將在存在及不存在測試肽之情況下之各噬菌體結合的 ELISA 信號進行比較，以判定哪些合成肽與哪些噬菌體展示的肽競爭與 IL-7Rα 次單位結合。認為呈現競爭性結合(亦即，交叉抑制)之肽對結合 IL-7 受體上之相同功能位點。結果呈現於表 10 中。

表 10. 在 IL-7Rα 配體之序列家族中，IL-7Rα 與 IL-7Rα 次單位結合之競爭.

		噬菌體殖株 SEQ ID NO:				
	IL-7Rα 配體 SEQ ID NO:	5	313	43	104	965
IL-7Rα 配體 SEQ ID NO:	IL-7Rα 配體家族	1	2	3A	3B	N/A
146	1	+[1]	+	+	+	0[2]
5	1	+	+	+	+	-[3]
313	2	+	+	+	+	-
43	3A	+	+	+	+	-

104	3B	+	+	+	+	-
965 [4]	N/A	0	0	0	0	0

[1] IL-7Rα 配體與噬菌體競爭結合。

[2] IL-7Rα 配體不與噬菌體競爭結合。

[3] 未測試。

[4] 陰性對照。

【0991】 IL-7Rα 配體並不與 IL-7 競爭性地結合 IL-7Rα 次單位之結合位點。

【0992】 表 10 顯示，表示配體家族 1、2、3A 及 3B 之 IL-7Rα 配體在自身中競爭與 hIL-7Rα 次單位結合，且因此在 hIL-7Rα 次單位上之相同位點處或附近結合。

實例 13

獨特 Rγc 結合位點

【0993】 進行競爭性結合分析以表徵 Rγc 配體及 IL-7Rαγc 配體之 IL-2Rγc 結合位點。

【0994】 對於 Rγc 配體而言，展示來自 IL-2Rγc 配體家族之肽之代表性噬菌體殖株與固定於微量滴定孔中之 Rγc 之細胞外域(ECD)結合。在存在及不存在合成測試肽下進行噬菌體結合，以判定噬菌體肽及測試肽是否競爭與 Rγc 上之相同位點結合。選擇合成測試肽以代表來自 Rγc 配體家族之肽以及陽性及陰性對照肽。

【0995】 進行類似研究以評價結合性 Rγc 配體。所評價之 Rγc 配體家族序列及特異性 Rγc 配體在表 11 中提供。

表 11. Rγc 配體家族及配體.

Rγc 配體家族	特異性 Rγc SEQ ID NO:	肽序列														
1A	198	K	V	C	E	M	W	G	G	V	L	L	C	W	N	
1A	202	R	T	C	T	E	W	E	N	V	V	L	C	W	V	

1B	224	D	C	S	M	W	E	G	V	E	L	C	W			
2	236	M	C	W	L	E	W	G	E	W	V	G	S	C	L	
3	248[1]	D	L	S	D	L	S	T	F	W	L	S	Q			
4	266	C	P	S	M	L	Q	G	P	E	R	T	W	V	C	
5	930	S	L	L	K	C	Y	N	A	S	T	C	A	S	V	F
IL-2Rβ 配體	58	Y	D	C	R	I	A	Q	V	G	E	L	C	D	L	

[1] 具有胺基酸 SEQ ID NO: 248 之經修飾之配體.

【0996】 Rγc 配體對於 Rγc 次單位具有小於 10 μM 之結合親和力(IC_{50})，且對於 IL-2Rβ 次單位具有大於 100 μM 之結合親和力(IC_{50})。

【0997】 用針對噬菌體外殼蛋白之抗體(抗噬菌體抗體 HRP 結合物)偵測與經固定之 Rγc ECD 的噬菌體結合，隨後添加 TMB 受質溶液且藉由在微量滴定盤讀取器中量測吸光度來定量。

【0998】 將在存在及不存在測試肽之情況下之各噬菌體結合的 ELISA 信號進行比較，以判定哪些合成肽與哪些噬菌體肽競爭與 Rγc 次單位結合。認為呈現競爭性結合(亦即，交叉抑制)之肽對結合 IL-7R 上之相同功能位點。

【0999】 競爭性結合分析該結果呈現於表 12 中。

表 12. Rγc 配體與 Rγc 次單位之結合.

		噬菌體殖株					
	Rγc 配體 SEQ ID NO:	198	224	236	248	266	930
Rγc 配體 SEQ ID NO:	Rγc 家族	1A	1B	2	3	4	5
202	1A	+[1]	+	+	+	+	-
224	1B	+	+	+	+	+	-
236	2	+	+	+	+	+	-
248	3	+	+	+	+	+	-
930	5	-[2]	-	-	-	-	+
58	IL-2Rβ 配體	-	-	-	-	-	-

[1] Rγc 配體與噬菌體競爭結合.

[2] Rγc 配體不與噬菌體競爭結合。

實例 14

IL-7Rαγc 配體之競爭性結合

【1000】 使用競爭結合分析來表徵包含 SEQ ID NO: 420-434 或 454 之 IL-7Rα 配體及具有 SEQ ID NO 2012 之 IL-7Rαγc 配體之 IL-7Rα 結合位點。包含 SEQ ID NO: 420-434 或 454 之 IL-7Rα 配體包括具有胺基酸序列之肽，其中在羧基端上具有兩個甘胺酸(-GG-) (SEQ ID NO: 9399)。

【1001】 競爭結合 ELISA 描述於實例 7 中。在此實例中，使用 IL-7Rα 配體之 C 端生物素化形式製得 bn407::NA-HRP 前複合體。

【1002】 各配體之 IC_{50} (M)值呈現於表 13 中。

表 13. 競爭性結合分析.

IL-7Rα 配體	競爭性結合 ELISA bn407:NA-HRP (10 nMf) IC_{50} M
SEQ ID NO: 420	7.05E-7
SEQ ID NO: 421	7.58E-6
SEQ ID NO: 422	9.03E-7
SEQ ID NO: 423	6.64E-7
SEQ ID NO: 424	1.52E-6
SEQ ID NO: 425	1.85E-6
SEQ ID NO: 426	3.78E-7
SEQ ID NO: 427	4.11E-7
SEQ ID NO: 428	4.90E-7
SEQ ID NO: 429	4.66E-7
SEQ ID NO: 430	6.82E-7
SEQ ID NO: 431	5.21E-7
SEQ ID NO: 432	9.42E-7
SEQ ID NO: 433	1.07E-6
SEQ ID NO: 434	6.02E-7
SEQ ID NO: 454	3.82E-7
SEQ ID NO: 2012	4.67E-7

實例 15

IL-7Rαγc 配體之 TF-1-7α pSTAT5 磷酸化及競爭性結合

【1003】 使用如實例 2 中所描述之點擊化學合成 IL-7Rαγc 配體 H-O。IL-7Rαγc 配體 H-O 之結構顯示於圖 13B 中。

【1004】 如實例 1 及 2 中所描述合成具有 SEQ ID NO: 2064-2073 之 IL-7Rαγc 配體。IL-7Rαγc 配體之結構顯示於表 14 中。

表 14. IL-7Rαγc 配體.

SEQ ID NO: 2064	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2065	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2066	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 9430	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2068	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2069	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2070	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2071	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2072	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2073	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM(PA)8GVVCQDWEGVELCWQGG

【1005】 分別如實例 5 及 7 中所描述進行 STAT5 磷酸化及競爭性結合分析。結果呈現於表 15 中。

表 15. STAT5 磷酸化及競爭性結合分析之結果.

構築體編號：	TF-1Rα pSTAT5 ELISA EC50 (M)	競爭性結合 ELISA	
		IL-7Rα	Rγc
H	6.7E-8	2.0E-7	3.6E-9
I	>2.0E-6	1.7E-6	2.1E-8
J	2.3E-7	5.2E-8	2.9E-9
K	>2.0E-6	1.7E-6	2.1E-8
L	1.3E-8	1.8E-7	5.6E-9
M	2.7E-8	2.7E-7	2.0E-9
N	4.6E-8	3.2E-7	8.7E-9
O	2.7E-8	1.6E-7	1.5E-8
SEQ ID NO: 2064	1.5E-9	2.6E-7	7.9E-8
SEQ ID NO: 2065	1.2E-8	6.6E-7	8.5E-8
SEQ ID NO: 2066	5.3E-8	7.5E-7	7.6E-8
SEQ ID NO: 2067	8.9E-8	8.8E-7	1.4E-7
SEQ ID NO: 2068	2.0E-8	7.1E-7	1.1E-7
SEQ ID NO: 2069	4.3E-8	5.8E-7	9.5E-8
SEQ ID NO: 2070	1.2E-8	5.4E-7	1.8E-8
SEQ ID NO: 2071	1.3E-8	3.9E-7	1.5E-8
SEQ ID NO: 2072	1.5E-8	6.3E-7	2.3E-8
SEQ ID NO: 2073	8.7E-8	[1] -	-

[1] 未量測.

實例 16

IL-7Rαγc 配體對於受體次單位之競爭結合

【1006】 進行競爭性結合分析以量測 IL-7Rαγc 配體針對 IL-7Rα 及 Rγc 次單位之親和力。在此分析中評價 IL-7Rαγc-Fc 構築體 FP14 與 FP66-FP69 及具有

SEQ ID NO: 2012 之 IL-7Rαγc 配體。競爭結合 ELISA 描述於實例 7 中。使用各合成肽之 C 端生物素化形式製得包含 bn407::NA-HRP 前複合體(IL7Rα 配體)或 bn1040::NA-HRP (-GGVVCQDWEGVELCWQGGR-；SEQ ID NO: 1040)前複合體(Rγc 配體之受體次單位配體。競爭 ELISA 分析之結果顯示於圖 20 (IL7Rα 配體)及圖 21 (Rγc 配體)中。

【1007】 最後，應注意存在替代性方式來實施本文所揭示之實施例。因此，本發明實施例應視為說明性且不應為限制性的，且申請專利範圍不應限於本文中給出之細節但可在其範疇及等效物內進行修改。

【符號說明】

【1008】 221:Fc 鏈

【1009】 222:Fc 鏈

【1010】 223:IL-7R α γ c 配體

【1011】 231:重鏈

【1012】 232:輕鏈

【1013】 233:IL-7R α γ c 配體

序列表

<110> 麥地金公司 (MEDIKINE, INC.)

<120> IL-7Rα γc結合化合物

<130> 62AJ-000810TW-326168

<140> TW 110104084
<141> 2021-02-03

<150> 63/041,158
<151> 2020-06-19

<150> 62/969,432
<151> 2020-02-03

<160> 9443

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<400> 1
000

<210> 2

<400> 2
000

<210> 3

<400> 3
000

<210> 4

<400> 4
000

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 5
Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val
1 5 10

<210> 6

<400> 6
000

<210> 7
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 7
Thr Cys Gln His Gln Asp Leu Gln Gly Leu Leu Ala Cys Ile
1 5 10

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10

<400> 10
000

<210> 11

<400> 11
000

<210> 12

<400> 12
000

<210> 13

<400> 13
000

<210> 14

<400> 14

000

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 15
Asp Trp Leu Cys Arg Pro Gly Pro Gly Leu Leu Val Cys Gln Trp Phe
1 5 10 15

<210> 16

<400> 16
000

<210> 17

<400> 17
000

<210> 18

<400> 18
000

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20

<400> 20
000

<210> 21

<400> 21
000

<210> 22

<400> 22
000

<210> 23

<400> 23
000

<210> 24

<400> 24
000

<210> 25

<400> 25
000

<210> 26

<400> 26
000

<210> 27

<400> 27
000

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30

<400> 30
000

<210> 31

<400> 31
000

<210> 32

<400> 32
000

<210> 33

<400> 33
000

<210> 34

<400> 34
000

<210> 35

<400> 35
000

<210> 36

<400> 36
000

<210> 37

<400> 37
000

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 40
Leu Tyr Cys Ala Glu Leu His Gly Phe Arg Val Cys Arg Leu
1 5 10

<210> 41

<400> 41
000

<210> 42

<400> 42
000

<210> 43
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 43
Val Tyr Cys Ala Glu Ile Gly Glu Tyr Arg Val Cys Arg Gln
1 5 10

<210> 44

<400> 44
000

<210> 45

<400> 45
000

<210> 46

<400> 46
000

<210> 47

<400> 47
000

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50

<400> 50
000

<210> 51

<400> 51
000

<210> 52

<400> 52
000

<210> 53

<400> 53
000

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 58
Tyr Asp Cys Arg Ile Ala Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 60
Asn Ile Ala Cys Met Arg Phe Pro Gly Gly Tyr Val Cys Arg Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65

<400> 65
000

<210> 66

<400> 66
000

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72

<400> 72
000

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80

<400> 80
000

<210> 81

<400> 81
000

<210> 82
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 82
Val Cys Arg Thr Thr Arg Leu Asp Asn Trp Trp Gly Cys Arg
1 5 10

<210> 83

<400> 83
000

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85

<400> 85
000

<210> 86

<400> 86
000

<210> 87
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 87
His Cys Arg Leu Gln Lys Pro Gly Phe His Arg Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<400> 101
000

<210> 102

<400> 102
000

<210> 103
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 103
Tyr Trp Ala Cys Ser Ser Gly Met Asn Leu Cys Arg Trp Asn
1 5 10

<210> 104
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 104
Tyr Met Ala Cys Ser Ser Gly Leu Ser Leu Cys Arg Leu Ser
1 5 10

<210> 105

<400> 105
000

<210> 106

<400> 106
000

<210> 107

<400> 107
000

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110

<400> 110
000

<210> 111

<400> 111
000

<210> 112

<400> 112
000

<210> 113

<400> 113
000

<210> 114

<400> 114
000

<210> 115
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 115
Asp Cys Tyr His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Ala Cys Leu
1 5 10

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117

<400> 117
000

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 121
His Cys Leu His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Met Ser Cys Val Tyr Gly
1 5 10 15

Asn Phe Glu Glu
20

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131
000

<210> 132

<400> 132
000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 146
Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu
20

<210> 147

<400> 147
000

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150

<400> 150
000

<210> 151

<400> 151
000

<210> 152

<400> 152
000

<210> 153

<400> 153
000

<210> 154

<400> 154
000

<210> 155

<400> 155
000

<210> 156

<400> 156
000

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161
000

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163

000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170

<400> 170
000

<210> 171

<400> 171
000

<210> 172

<400> 172
000

<210> 173

<400> 173
000

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176

<400> 176
000

<210> 177
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 177
Tyr Cys Met His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Trp Cys Val His Arg
1 5 10 15

Lys Glu Leu Glu
20

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 193
Asp Arg Met Val Thr Gly Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ile Gln Cys Ala Trp Leu
20

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 198
Lys Val Cys Glu Met Trp Gly Gly Val Leu Leu Cys Trp Asn
1 5 10

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 202
Arg Thr Cys Thr Glu Trp Glu Asn Val Val Leu Cys Trp Val
1 5 10

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 210
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Val Gln Cys Asp Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Lys Ser Ala Lys Gln
20

<210> 211

<400> 211
000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 224
Asp Cys Ser Met Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 236
Met Cys Trp Leu Glu Trp Gly Glu Trp Val Gly Ser Cys Leu
1 5 10

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261
000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 266
Cys Pro Ser Met Leu Gln Gly Pro Glu Arg Thr Trp Val Cys
1 5 10

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286
000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303

<400> 303
000

<210> 304

<400> 304
000

<210> 305

<400> 305
000

<210> 306

<400> 306
000

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311

<400> 311
000

<210> 312

<400> 312
000

<210> 313
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 313
Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Phe

<210> 314

<400> 314
000

<210> 315

<400> 315
000

<210> 316

<400> 316
000

<210> 317

<400> 317
000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 335
Val Pro Trp Cys Val Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys Glu Tyr Leu
1 5 10 15

Gln Arg Leu His Arg Gln
20

<210> 336

<400> 336
000

<210> 337

<400> 337
000

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

<210> 349

<400> 349
000

<210> 350

<400> 350
000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352
000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 381
Arg Ile Glu Cys Ala Glu Leu Pro Gly Gly Phe Thr Cys Arg Leu Arg
1 5 10 15

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 384
Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro Gly Gly Leu His Cys Glu Phe Arg
1 5 10 15

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> H, I, Q或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> C, P或R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> I, K, L, S, V或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> C或H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> A, I, L, M, T或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D, L或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D, I, L或Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D, E或P

<220>
<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)
<223> G, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> A, G, L或S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> F, I, L或M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> G, H, L, N, Q或S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> A, E, I, L, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> F, R, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> E, L, Q或W

<400> 389
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 390
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> C, P或R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> I, K, L, S, V或W

<220>

<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> C或H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> A, I, L, M, T或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D, L或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D, I, L或Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D, E或P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> G, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> A, G, L或S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> F, I, L或M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> G, H, L, N, Q或S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, E, I, L, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> F, R, W或Y

<400> 390
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10

<210> 391
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> I, K, L, S, V或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> C或H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, I, L, M, T或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D, L或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D, I, L或Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D, E或P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> G, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> A, G, L或S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> F, I, L或M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

<223> G, H, L, N, Q或S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> A, E, I, L, S, T或V

<400> 391
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10

<210> 392
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> C或H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> A, I, L, M, T或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D, L或W

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D, I, L或Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D, E或P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> G, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> A, G, L或S

<220>
<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)
<223> F, I, L或M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> G, H, L, N, Q或S

<400> 392
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 393
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 393
His Cys Leu His Trp Asn Ile Glu Thr Leu Met Ser Cys Val Tyr Gly
1 5 10 15

Asn Phe Glu Glu
20

<210> 394
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 394
His Cys Lys His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Leu Cys Val
1 5 10

<210> 395
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 395
His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Ala Lys His
20

<210> 396
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 396
Ile Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp
1 5 10 15

Ala Glu Glu Glu Pro Val
20

<210> 397
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 397
Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu
1 5 10 15

<210> 398
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 398
Lys Ala Gly Ser Trp Phe Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Phe Leu
20

<210> 399
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 399

Asn Pro Phe Arg Ser Val Val Pro Trp Cys Ala Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Trp Leu
20

<210> 400
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 400
Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val
1 5 10

<210> 401
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 401
Gln Cys Ile His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Asn Cys Leu Arg Glu
1 5 10 15

Leu Lys Glu Pro
20

<210> 402
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 402
Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu
20

<210> 403
<211> 22
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 403
Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Tyr Leu
20

<210> 404
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 404
Ser Ala Lys Val Leu Lys Gln Cys Leu His Trp Asp Leu Glu Ser Leu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Leu
20

<210> 405
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 405
Ser Leu Thr Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Met Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gln Asn Arg
20

<210> 406
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 406
Val Pro Trp Cys Met Leu Asp Pro Gly Ser Met Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

<210> 407
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 407
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met
20

<210> 408
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 408
Trp Val Thr Ile Pro Trp Cys Ile Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Glu Trp Gln Thr Lys Val
20

<210> 409
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 409
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 410
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 410
Tyr Arg Ser Gly His Gly Ile Pro Trp Cys Met Leu Asp Pro Gly Gly
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ser Trp Leu
20

<210> 411

<400> 411
000

<210> 412

<400> 412
000

<210> 413

<400> 413
000

<210> 414

<400> 414
000

<210> 415

<400> 415
000

<210> 416

<400> 416
000

<210> 417

<400> 417
000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 420
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 421
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 421
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Ala Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 422
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 422
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Phe Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 423
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 423
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Tyr Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 424
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 424
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala His Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 425
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 425
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ala
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 426
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 426
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ile
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 427
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 427
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Val
1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 428
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 428
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Ala Gln Met

<210> 429
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 429
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Lys Gln Met

<210> 430
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 430
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

His Gln Met

<210> 431
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 431
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Ala Met

<210> 432
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 432
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Ala

<210> 433
<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 433
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Ala Ala

<210> 434
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 434
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Ala Ala Ala

<210> 435
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 435
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln

<210> 436
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 436

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 437
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 437
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

<210> 438
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 438
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

<210> 439
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 439
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 440
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 440
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly Gly
20

<210> 441
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 441
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly

<210> 442
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 442
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 443
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 443
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 444
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 444
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met
20

<210> 445
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 445
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln
20

<210> 446
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 446
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg

<210> 447
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 447
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu

<210> 448
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 448
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp

<210> 449
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 449
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 450
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 450
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Gly Gly
20

<210> 451
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 451
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gly Gly
20

<210> 452
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 452
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Gly Gly
20

<210> 453
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 453
Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Gly Gly

<210> 454

<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 454
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 455
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 455
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met
20

<210> 456
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 456
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly
20 25

<210> 457
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 457
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln
20

<210> 458
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 458
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg
20

<210> 459
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 459
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met
20

<210> 460
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 460
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln
20

<210> 461
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 461
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg
20

<210> 462
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 462
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Met
20

<210> 463
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 463
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ala Arg Gln Met
20

<210> 464
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 464
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ala Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 465
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 465
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ala Arg Gln Met
20

<210> 466
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 466
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ala Arg Gln Met Gly Gly
20 25

<210> 467
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 467
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Val Arg Gln Met
20

<210> 468
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 468
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Val Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 469
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 469
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Val Arg Gln Met
20

<210> 470
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 470
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Val Arg Gln Met Gly Gly
20 25

<210> 471
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 471
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ile Arg Gln Met
20

<210> 472
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 472
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ile Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 473
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 473
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ile Arg Gln Met
20

<210> 474
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 474

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ile Arg Gln Met Gly Gly
20 25

<210> 475
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 475
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Val
20

<210> 476
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 476
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Trp Phe
20

<210> 477
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 477
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro Gly Gly
1 5 10 15

Leu His Cys Glu Phe Arg
20

<210> 478
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 478
Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp Ala
1 5 10 15

Glu Glu Glu Pro Val
20

<210> 479
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 479
Gly Gly Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu
1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Cys Val
20

<210> 480
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 480
Gly Gly Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro
1 5 10 15

Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Phe
20

<210> 481
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 481
Gly Gly Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Gly Leu His Cys Glu Phe Arg
20

<210> 482
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 482
Gly Gly Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp
1 5 10 15

Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val
20

<210> 483
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 483
Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu Gly Gly
20

<210> 484
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 484
Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile
1 5 10 15

Arg Glu Gln Leu Glu Leu
20

<210> 485
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 485
Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile
1 5 10 15

Arg Glu Gln Leu Glu Leu Gly Gly
20

<210> 486
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 486
Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His Gly Gly
20 25

<210> 487
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 487
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp

<210> 488
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 488
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala

<210> 489
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 489
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

<210> 490
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 490
His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 491
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 491
Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Met Gly Gly

20

<210> 492
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 492
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 493
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 493
Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg
1 5 10 15

Gln Met Gly Gly
20

<210> 494
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 494
Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln
1 5 10 15

Met Gly Gly

<210> 495
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 495
Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 496
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 496
Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 497
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 497
Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val Gly
1 5 10 15

<210> 498
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 498
Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 499
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 499
Gly Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys
1 5 10 15

Val Gly

<210> 500
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 任意氨基酸或缺失

<400> 500
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 501
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 任意氨基酸或缺失

<400> 501
Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 502
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 任意氨基酸或缺失

<400> 502
Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 503
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 任意氨基酸或缺失

<400> 503
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 504
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 任意氨基酸或缺失

<400> 504
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa
20

<210> 505
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<400> 505
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa
20

<210> 506
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<400> 506
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 507
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> A, G, P, S或T

<400> 507
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Xaa Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu

<210> 508
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 508
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 509
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 509
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly

<210> 510
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 510
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly

<210> 511
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 511
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 512
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 512
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys

<210> 513
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 513
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys His

<210> 514
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 514
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 515
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 515
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly
20

<210> 516
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 516
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly
20

<210> 517

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 517
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly
20

<210> 518
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 518
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly
20

<210> 519
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 519
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys
20

<210> 520
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 520
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 521
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 521
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 522
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 522
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg
20

<210> 523
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 523
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln
20

<210> 524
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 524
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly
20

<210> 525
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 525
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly
20

<210> 526
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 526
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly
20

<210> 527
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 527
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly
20

<210> 528
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 528
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys
20

<210> 529
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 529
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 530
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 530
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

<210> 531
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 531
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 532
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 532
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln

<210> 533
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 533
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 534
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 534
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly

<210> 535
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 535
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly

<210> 536
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 536
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 537
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 537
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys

<210> 538
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 538
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys His

<210> 539
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 539
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 540
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 540
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg
20

<210> 541
<211> 21
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 541
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln
20

<210> 542
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 542
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly
20

<210> 543
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 543
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly
20

<210> 544
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 544
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly
20

<210> 545
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 545
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly
20

<210> 546
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 546
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys
20

<210> 547
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 547
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 548
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 548
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 549
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 549
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg
20

<210> 550
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 550
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln
20

<210> 551
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 551
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly
20

<210> 552
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 552
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly
20

<210> 553
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 553
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly
20

<210> 554
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 554
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly

20

<210> 555
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 555
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys
20

<210> 556
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 556
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 557

<400> 557
000

<210> 558

<400> 558
000

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561
000

<210> 562

<400> 562
000

<210> 563

<400> 563
000

<210> 564

<400> 564
000

<210> 565

<400> 565
000

<210> 566

<400> 566
000

<210> 567

<400> 567
000

<210> 568

<400> 568
000

<210> 569

<400> 569
000

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 582
Gly Gly Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp
1 5 10 15

Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val
20

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600

<400> 600
000

<210> 601

<400> 601
000

<210> 602

<400> 602
000

<210> 603

<400> 603
000

<210> 604

<400> 604
000

<210> 605

<400> 605
000

<210> 606

<400> 606
000

<210> 607

<400> 607
000

<210> 608

<400> 608
000

<210> 609

<400> 609
000

<210> 610

<400> 610
000

<210> 611

<400> 611
000

<210> 612

<400> 612
000

<210> 613

<400> 613
000

<210> 614

<400> 614
000

<210> 615

<400> 615
000

<210> 616

<400> 616
000

<210> 617

<400> 617
000

<210> 618

<400> 618
000

<210> 619

<400> 619
000

<210> 620

<400> 620
000

<210> 621

<400> 621
000

<210> 622

<400> 622
000

<210> 623

<400> 623
000

<210> 624

<400> 624
000

<210> 625

<400> 625
000

<210> 626

<400> 626
000

<210> 627

<400> 627
000

<210> 628

<400> 628
000

<210> 629

<400> 629
000

<210> 630

<400> 630
000

<210> 631

<400> 631
000

<210> 632

<400> 632
000

<210> 633

<400> 633
000

<210> 634

<400> 634
000

<210> 635

<400> 635
000

<210> 636

<400> 636
000

<210> 637

<400> 637
000

<210> 638

<400> 638
000

<210> 639

<400> 639
000

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641

<400> 641
000

<210> 642

<400> 642
000

<210> 643

<400> 643
000

<210> 644

<400> 644
000

<210> 645

<400> 645
000

<210> 646

<400> 646
000

<210> 647

<400> 647
000

<210> 648

<400> 648
000

<210> 649

<400> 649
000

<210> 650

<400> 650
000

<210> 651

<400> 651
000

<210> 652

<400> 652
000

<210> 653

<400> 653
000

<210> 654

<400> 654
000

<210> 655
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 655
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 656

<400> 656
000

<210> 657

<400> 657
000

<210> 658

<400> 658
000

<210> 659

<400> 659
000

<210> 660

<400> 660
000

<210> 661

<400> 661
000

<210> 662

<400> 662
000

<210> 663

<400> 663
000

<210> 664

<400> 664
000

<210> 665

<400> 665
000

<210> 666

<400> 666
000

<210> 667

<400> 667
000

<210> 668

<400> 668
000

<210> 669

<400> 669
000

<210> 670

<400> 670
000

<210> 671

<400> 671
000

<210> 672

<400> 672
000

<210> 673

<400> 673
000

<210> 674

<400> 674
000

<210> 675

<400> 675
000

<210> 676

<400> 676
000

<210> 677

<400> 677
000

<210> 678

<400> 678
000

<210> 679

<400> 679
000

<210> 680

<400> 680
000

<210> 681

<400> 681
000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683
000

<210> 684

<400> 684
000

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686
000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

<400> 697
000

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701

<400> 701
000

<210> 702

<400> 702
000

<210> 703

<400> 703
000

<210> 704

<400> 704
000

<210> 705

<400> 705
000

<210> 706

<400> 706
000

<210> 707

<400> 707
000

<210> 708

<400> 708
000

<210> 709

<400> 709
000

<210> 710

<400> 710
000

<210> 711

<400> 711

000

<210> 712

<400> 712
000

<210> 713

<400> 713
000

<210> 714

<400> 714
000

<210> 715

<400> 715
000

<210> 716

<400> 716
000

<210> 717

<400> 717
000

<210> 718

<400> 718
000

<210> 719

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720
000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722
000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
000

<210> 727

<400> 727
000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732
000

<210> 733

<400> 733
000

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738
000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740

000

<210> 741

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742
000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745
000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
000

<210> 749

<400> 749
000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752
000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760
000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762
000

<210> 763

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770
000

<210> 771

<400> 771
000

<210> 772

<400> 772
000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782
000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792
000

<210> 793

<400> 793
000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800

<400> 800
000

<210> 801

<400> 801
000

<210> 802

<400> 802
000

<210> 803

<400> 803
000

<210> 804

<400> 804
000

<210> 805

<400> 805
000

<210> 806

<400> 806
000

<210> 807

<400> 807
000

<210> 808

<400> 808
000

<210> 809

<400> 809
000

<210> 810

<400> 810
000

<210> 811

<400> 811
000

<210> 812

<400> 812
000

<210> 813

<400> 813
000

<210> 814

<400> 814
000

<210> 815

<400> 815
000

<210> 816

<400> 816
000

<210> 817

<400> 817
000

<210> 818

<400> 818
000

<210> 819

<400> 819
000

<210> 820

<400> 820
000

<210> 821

<400> 821
000

<210> 822

<400> 822
000

<210> 823

<400> 823
000

<210> 824

<400> 824
000

<210> 825

<400> 825
000

<210> 826

<400> 826
000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828
000

<210> 829

<400> 829
000

<210> 830

<400> 830
000

<210> 831

<400> 831
000

<210> 832

<400> 832
000

<210> 833

<400> 833
000

<210> 834

<400> 834
000

<210> 835

<400> 835
000

<210> 836

<400> 836
000

<210> 837

<400> 837
000

<210> 838

<400> 838
000

<210> 839

<400> 839
000

<210> 840

<400> 840
000

<210> 841

<400> 841
000

<210> 842

<400> 842
000

<210> 843

<400> 843
000

<210> 844

<400> 844
000

<210> 845

<400> 845
000

<210> 846

<400> 846
000

<210> 847

<400> 847
000

<210> 848

<400> 848
000

<210> 849

<400> 849
000

<210> 850

<400> 850
000

<210> 851

<400> 851
000

<210> 852

<400> 852
000

<210> 853

<400> 853
000

<210> 854

<400> 854
000

<210> 855

<400> 855
000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857
000

<210> 858

<400> 858
000

<210> 859

<400> 859
000

<210> 860

<400> 860
000

<210> 861

<400> 861
000

<210> 862

<400> 862
000

<210> 863

<400> 863
000

<210> 864

<400> 864
000

<210> 865

<400> 865
000

<210> 866

<400> 866
000

<210> 867

<400> 867
000

<210> 868

<400> 868
000

<210> 869

<400> 869
000

<210> 870

<400> 870
000

<210> 871

<400> 871
000

<210> 872

<400> 872
000

<210> 873

<400> 873
000

<210> 874

<400> 874
000

<210> 875

<400> 875
000

<210> 876

<400> 876
000

<210> 877

<400> 877
000

<210> 878

<400> 878
000

<210> 879

<400> 879
000

<210> 880

<400> 880
000

<210> 881

<400> 881
000

<210> 882

<400> 882
000

<210> 883

<400> 883
000

<210> 884

<400> 884
000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886
000

<210> 887

<400> 887
000

<210> 888

<400> 888
000

<210> 889

<400> 889
000

<210> 890

<400> 890
000

<210> 891

<400> 891
000

<210> 892

<400> 892
000

<210> 893

<400> 893
000

<210> 894

<400> 894
000

<210> 895

<400> 895
000

<210> 896

<400> 896
000

<210> 897

<400> 897
000

<210> 898

<400> 898
000

<210> 899

<400> 899
000

<210> 900

<400> 900
000

<210> 901

<400> 901
000

<210> 902

<400> 902
000

<210> 903

<400> 903
000

<210> 904

<400> 904
000

<210> 905

<400> 905
000

<210> 906

<400> 906
000

<210> 907

<400> 907
000

<210> 908

<400> 908
000

<210> 909

<400> 909
000

<210> 910

<400> 910
000

<210> 911

<400> 911
000

<210> 912

<400> 912
000

<210> 913

<400> 913
000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<400> 915
000

<210> 916

<400> 916
000

<210> 917

<400> 917
000

<210> 918

<400> 918
000

<210> 919

<400> 919
000

<210> 920

<400> 920
000

<210> 921

<400> 921
000

<210> 922

<400> 922
000

<210> 923

<400> 923
000

<210> 924

<400> 924
000

<210> 925

<400> 925
000

<210> 926

<400> 926
000

<210> 927

<400> 927
000

<210> 928

<400> 928
000

<210> 929

<400> 929
000

<210> 930
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 930
Ser Leu Leu Lys Cys Tyr Asn Ala Ser Thr Cys Ala Ser Val Phe
1 5 10 15

<210> 931

<400> 931
000

<210> 932

<400> 932
000

<210> 933

<400> 933
000

<210> 934

<400> 934
000

<210> 935

<400> 935
000

<210> 936

<400> 936
000

<210> 937

<400> 937
000

<210> 938

<400> 938
000

<210> 939

<400> 939
000

<210> 940

<400> 940
000

<210> 941

<400> 941
000

<210> 942

<400> 942
000

<210> 943

<400> 943
000

<210> 944
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> H, K或R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D或E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> F, H, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 任意氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> D或E

<400> 944
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Xaa Glu Xaa Xaa
20

<210> 945
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D或E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> F, H, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 任意氨基酸

<400> 945
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa
1 5 10 15

Glu Xaa

<210> 946
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D或E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> F, H, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S或T

<400> 946
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa Glu
1 5 10 15

<210> 947
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)

<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D或E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> F, H, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S或T

<400> 947
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa
1 5 10

<210> 948
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D, E, F, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D或E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> F, H, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<400> 948
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10

<210> 949
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D或E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> F, H, I, L, M, V, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D, E, H, N, Q, S, T或Y

<400> 949
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys
1 5 10

<210> 950
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 950
Ile Glu Cys Asp Thr Ser Tyr Gly Val Tyr Ile Cys Trp Gln
1 5 10

<210> 951
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 951
Ile Glu Cys Glu Glu Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10

<210> 952
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 952
Pro Glu Gly Arg Glu Val Val Val Cys Arg Asp Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 953
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 953
Ile Trp Gly Arg Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 954
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 954
Leu Ala Leu Arg Lys Glu Val Val Cys Gln Glu Tyr Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 955
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 955
His Glu Ala Arg Glu Val Val Val Cys Gln Asp Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 956
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 956
Met Val Asn Arg Glu Val Val Val Cys Glu Asp Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 957
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 957
Thr Ala Asn Gln Thr Val Val Glu Cys Gln Val Trp Gly Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 958
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 958
Val Glu Cys Gln Glu Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys
1 5 10

<210> 959
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 959
Asp Val Glu Cys Val Asp Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp His
1 5 10 15

<210> 960
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 960
Ile Val Cys Glu Glu Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu
1 5 10

<210> 961
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 961
Asp Phe Glu Arg Ser Tyr Val Val Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile
20

<210> 962
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 962
Ala His Ser Arg Gln Glu Val Val Cys Glu Glu Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile
20

<210> 963
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 963
Ser Ala Pro Glu Arg Trp Val Glu Cys Glu Asp Trp Gln Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Val
20

<210> 964
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 964
Tyr Ser Arg Glu Leu Tyr Val Gln Cys Glu Asp Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile
20

<210> 965
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 965
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10

<210> 966
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 966
Asp Val Val Cys Gln Asn Trp Glu Gly Val Asp Leu Cys Trp His
1 5 10 15

<210> 967
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 967
Ser Ala Gly Arg Gln Glu Val Val Cys Gln Asp Trp Asn Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile
20

<210> 968
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 968
Gly Gln Gly Arg Glu Val Val Val Cys His Asp Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 969
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 969
Asp Trp Arg Arg Ser Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 970
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 970
Asp Val Val Cys Gln Asn Trp Asp Gly Val Asp Leu Cys Trp His
1 5 10 15

<210> 971
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 971
Thr Leu Gly Arg Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Gly Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 972
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 972
Arg Leu Leu Asn Ser Val Val Glu Cys Leu Asp Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 973
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 973
Ile Val Cys Glu Asp Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp Ile
1 5 10

<210> 974
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 974
Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys
1 5 10

<210> 975
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 975
Gly Asp Arg Pro Lys Glu Val Val Cys Glu Asp Trp Lys Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile
20

<210> 976
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 976
Glu Arg Pro Arg Ser Phe Ile Glu Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Leu
20

<210> 977
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 977
Glu Gly Ser Thr Thr Thr Ile Glu Cys Glu Glu Trp Ala Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Leu
20

<210> 978
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 978
Ala Asn Gln Asn Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp His Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 979
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 979
Arg Ser Asp Asp Glu Val Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 980
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 980
Ile Glu Cys Glu Glu Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu

1 5 10

<210> 981
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 981
Thr Trp Asn Met Ser Glu Leu Glu Cys Gln Asp Trp Asn Gly Val Glu
1 5 10 15

Ile Cys Trp His
20

<210> 982
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 982
Gly Asn Asp Asp Ser Tyr Ile Val Cys Glu Glu Trp Lys Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile
20

<210> 983
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 983
Phe Ala His His Gly Val Val Glu Cys Gln Glu Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 984
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 984
Leu Asn Arg Ser Val Trp Ile Glu Cys Glu Glu Tyr Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Leu
20

<210> 985
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 985
Trp Ser Lys Lys Ala Glu Val Val Cys Glu Glu Trp Gly Gly Val Glu
1 5 10 15

Phe Cys Trp Ile
20

<210> 986
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 986
Arg Ser Asn Gln Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 987
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 987
Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Tyr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Cys Met Gln
20

<210> 988
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 988
Ile Leu Cys Gln Glu Phe Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ser Leu Ala Glu
20

<210> 989
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 989
Lys Ser Gln Val Glu Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Val Ser Glu
20

<210> 990
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 990
Lys Ile Thr Val Glu Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Thr Trp Ile
20

<210> 991

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 991
Arg Pro Gln Ile Glu Cys Gln Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Thr Arg Glu Glu
20

<210> 992
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 992
Val Ser Cys Gln Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Asp Gly
1 5 10 15

Asp Leu Ala Ala
20

<210> 993
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 993
Ile Met Cys Gln Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Glu Arg
1 5 10 15

Asp Lys Ala Asn
20

<210> 994
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 994
Gly Leu Glu Ile Ala Cys Glu Asp Trp Tyr Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Leu Arg Arg Ala
20

<210> 995
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 995
Gly Tyr Gly Val Leu Cys Gln Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Gln Arg Glu Ala Gly Val
20

<210> 996
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 996
Pro Tyr Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Glu Asn Arg
20

<210> 997
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 997
Lys Leu Thr Val Glu Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Gly Val Glu
20

<210> 998
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 998
Ile Asn Cys Gln Thr Trp Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Asp Glu
1 5 10 15

Gly Leu Tyr Gln
20

<210> 999
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 999
Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Glu Pro
1 5 10 15

Pro Leu Leu Pro
20

<210> 1000
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1000
Arg Val Gln Val Glu Cys Glu Asp Trp Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Arg Val
20

<210> 1001
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1001
Asp Arg Gln Val Val Cys Glu Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Glu Ser
20

<210> 1002
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1002
Lys Thr Thr Val Ala Cys Gln Asp Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Glu Arg Val
20

<210> 1003
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1003
Arg Pro Glu Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Ser Pro Leu
20

<210> 1004
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1004
Arg Leu Gly Val Glu Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Asp Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Ser Ala Phe
20

<210> 1005
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1005
Lys Pro Val Val Val Cys Glu Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Leu Glu Ile Gln
20

<210> 1006
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1006
Val Val Cys Glu Val Phe Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys Glu Asn
1 5 10 15

Glu Glu Phe Thr
20

<210> 1007
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1007
Thr Asp Glu Val Ser Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Arg Gln
20

<210> 1008
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1008
Pro Val Glu Val Arg Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Val Gly Ile
20

<210> 1009
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1009
Gly Pro Glu Val Val Cys Glu Glu Phe Asn Arg Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Glu Tyr Asn
20

<210> 1010
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1010
Lys Tyr Ile Val Glu Cys Gln Glu Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Glu Met Val
20

<210> 1011
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1011

Val Thr Cys Gln Glu Tyr Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Thr Val Gly
1 5 10 15

Cys Ala Tyr Ser
20

<210> 1012
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1012
Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Thr Gly
1 5 10 15

Pro Gly Ala His Ala
20

<210> 1013
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1013
Ile Val Cys Glu Glu Tyr Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Glu Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Pro
20

<210> 1014
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1014
Glu Gln Gln Val Val Cys Gln Glu Trp Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Ala Gly
20

<210> 1015
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1015
Gln Leu Gly Val Glu Cys Gln Asn Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Ser Glu Ile
20

<210> 1016
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1016
Thr Ala Glu Val Val Cys Gln Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Val Leu
20

<210> 1017
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1017
Ser Pro Ser Ile Val Cys Glu Glu Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Asp Tyr Ser
20

<210> 1018
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1018
Ala Val Cys Gln Asp Trp Tyr Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys Met Gln
1 5 10 15

Asp Ile Leu Asp
20

<210> 1019
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1019
Val Glu Cys Glu Glu Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Ala Asp
1 5 10 15

Glu Val Met Trp
20

<210> 1020
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1020
His Ser Thr Val Ile Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Asn Asp
20

<210> 1021
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1021
Lys Lys Ile Val Val Cys Gln Asp Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Thr Glu Asp Asp
20

<210> 1022
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1022
Ser Val Glu Val Val Cys Glu Glu Trp His Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Phe Ile
20

<210> 1023
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1023
Arg Trp Ala Val Ser Cys Gln Asp Trp Gln Gly Ile Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Glu Trp Asp
20

<210> 1024
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1024
Arg Thr Gly Val Glu Cys Gln Asp Trp His Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Trp Glu
20

<210> 1025
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1025
Gly Tyr Gly Val Val Cys Glu Asp Phe Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Leu Glu Arg Lys
20

<210> 1026
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1026
Arg Thr Glu Val Glu Cys Glu Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Leu

<210> 1027
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1027
Ile Leu Cys Glu Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 1028
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1028
Val Gly Ile Glu Cys Glu Glu Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu

1 5 10 15

<210> 1029
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1029
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

<210> 1030
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1030
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

<210> 1031
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1031
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1032
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1032
Gly Gly Val Val Cys Ala Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1033
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1033
Gly Gly Val Val Cys Gln Ala Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1034
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1034
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Ala Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1035
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1035
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1036
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1036
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Ala Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1037
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1037
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Ala Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1038
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1038
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Ala Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1039
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1039

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Ala Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1040
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1040
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly Arg

<210> 1041

<400> 1041
000

<210> 1042

<400> 1042
000

<210> 1043

<400> 1043
000

<210> 1044

<400> 1044
000

<210> 1045

<400> 1045
000

<210> 1046

<400> 1046

000

<210> 1047

<400> 1047
000

<210> 1048

<400> 1048
000

<210> 1049

<400> 1049
000

<210> 1050

<400> 1050
000

<210> 1051

<400> 1051
000

<210> 1052

<400> 1052
000

<210> 1053

<400> 1053
000

<210> 1054

<400> 1054
000

<210> 1055

<400> 1055
000

<210> 1056

<400> 1056
000

<210> 1057

<400> 1057
000

<210> 1058

<400> 1058
000

<210> 1059

<400> 1059
000

<210> 1060

<400> 1060
000

<210> 1061

<400> 1061
000

<210> 1062

<400> 1062
000

<210> 1063

<400> 1063
000

<210> 1064

<400> 1064
000

<210> 1065

<400> 1065
000

<210> 1066

<400> 1066
000

<210> 1067

<400> 1067
000

<210> 1068

<400> 1068
000

<210> 1069

<400> 1069
000

<210> 1070

<400> 1070
000

<210> 1071

<400> 1071
000

<210> 1072

<400> 1072
000

<210> 1073

<400> 1073
000

<210> 1074

<400> 1074
000

<210> 1075

<400> 1075

000

<210> 1076

<400> 1076
000

<210> 1077

<400> 1077
000

<210> 1078

<400> 1078
000

<210> 1079

<400> 1079
000

<210> 1080

<400> 1080
000

<210> 1081

<400> 1081
000

<210> 1082

<400> 1082
000

<210> 1083

<400> 1083
000

<210> 1084

<400> 1084
000

<210> 1085

<400> 1085
000

<210> 1086

<400> 1086
000

<210> 1087

<400> 1087
000

<210> 1088

<400> 1088
000

<210> 1089

<400> 1089
000

<210> 1090

<400> 1090
000

<210> 1091

<400> 1091
000

<210> 1092

<400> 1092
000

<210> 1093

<400> 1093
000

<210> 1094

<400> 1094
000

<210> 1095

<400> 1095
000

<210> 1096

<400> 1096
000

<210> 1097

<400> 1097
000

<210> 1098

<400> 1098
000

<210> 1099

<400> 1099
000

<210> 1100
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1100
Met Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp
1 5 10 15

Leu Ser Val Asp
20

<210> 1101
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1101
Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10 15

Ser Val Asp

<210> 1102
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1102
Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu Ser
1 5 10 15

Val Asp

<210> 1103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1103
Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu Ser Val
1 5 10 15

Asp

<210> 1104
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1104
Met Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp
1 5 10 15

Leu Ser Val

<210> 1105
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1105
Met Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp
1 5 10 15

Leu Ser

<210> 1106
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1106
Met Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp
1 5 10 15

Leu

<210> 1107
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1107
Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10 15

Ser Val

<210> 1108
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1108
Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1109

<400> 1109
000

<210> 1110
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1110
Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu
1 5 10

<210> 1111
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1111
Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu
1 5 10 15

<210> 1112
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1112
Gly Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu
1 5 10 15

<210> 1113
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1113
Gly Gly Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val
1 5 10 15

Leu

<210> 1114
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1114
Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly
1 5 10 15

<210> 1115
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1115
Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly Gly
1 5 10 15

<210> 1116
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1116
Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 1117
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1117
Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly
1 5 10 15

<210> 1118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1118
Gly Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 1119

<400> 1119
000

<210> 1120
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1120
Tyr Trp Cys Trp Met Ala Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10

<210> 1121
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1121
Tyr His Cys Trp Met Ala Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10

<210> 1122

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1122
Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10

<210> 1123
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1123
Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Met Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10

<210> 1124
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1124
Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Met Gly Glu Leu Cys Glu Leu
1 5 10

<210> 1125
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1125
Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Met Gly Glu Leu Cys Glu Met
1 5 10

<210> 1126

<400> 1126
000

<210> 1127

<400> 1127
000

<210> 1128

<400> 1128
000

<210> 1129

<400> 1129
000

<210> 1130
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1130
Tyr Pro Cys Trp Leu Ala Arg Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu Asp Ser
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1131
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1131
Ala Pro Cys Trp Leu Ala Arg Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu Asp Ser
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1132
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1132
Ala Pro Cys Ala Leu Ala Arg Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu Asp Ser
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1133
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1133
Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu Asp Ser
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1134
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1134
Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Ala Leu Cys Asp Leu Asp Ser
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1135
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1135
Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Ala Leu Cys Asp Leu Ala Ser
1 5 10 15

Gly Asp Val His

20

<210> 1136
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1136
Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Ala Leu Cys Asp Leu Ala Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1137

<400> 1137
000

<210> 1138

<400> 1138
000

<210> 1139

<400> 1139
000

<210> 1140

<400> 1140
000

<210> 1141

<400> 1141
000

<210> 1142

<400> 1142
000

<210> 1143

<400> 1143
000

<210> 1144

<400> 1144
000

<210> 1145

<400> 1145
000

<210> 1146

<400> 1146
000

<210> 1147

<400> 1147
000

<210> 1148

<400> 1148
000

<210> 1149

<400> 1149
000

<210> 1150

<400> 1150
000

<210> 1151

<400> 1151
000

<210> 1152

<400> 1152
000

<210> 1153

<400> 1153
000

<210> 1154

<400> 1154
000

<210> 1155

<400> 1155
000

<210> 1156

<400> 1156
000

<210> 1157

<400> 1157
000

<210> 1158

<400> 1158
000

<210> 1159

<400> 1159
000

<210> 1160

<400> 1160
000

<210> 1161

<400> 1161
000

<210> 1162

<400> 1162
000

<210> 1163

<400> 1163
000

<210> 1164

<400> 1164
000

<210> 1165

<400> 1165
000

<210> 1166

<400> 1166
000

<210> 1167

<400> 1167
000

<210> 1168

<400> 1168
000

<210> 1169

<400> 1169
000

<210> 1170

<400> 1170
000

<210> 1171

<400> 1171
000

<210> 1172

<400> 1172
000

<210> 1173

<400> 1173
000

<210> 1174

<400> 1174
000

<210> 1175

<400> 1175
000

<210> 1176

<400> 1176
000

<210> 1177

<400> 1177
000

<210> 1178

<400> 1178
000

<210> 1179

<400> 1179
000

<210> 1180

<400> 1180
000

<210> 1181

<400> 1181
000

<210> 1182

<400> 1182
000

<210> 1183

<400> 1183
000

<210> 1184

<400> 1184
000

<210> 1185

<400> 1185
000

<210> 1186

<400> 1186
000

<210> 1187

<400> 1187
000

<210> 1188

<400> 1188
000

<210> 1189

<400> 1189
000

<210> 1190

<400> 1190
000

<210> 1191

<400> 1191
000

<210> 1192

<400> 1192
000

<210> 1193

<400> 1193
000

<210> 1194

<400> 1194
000

<210> 1195

<400> 1195
000

<210> 1196

<400> 1196
000

<210> 1197

<400> 1197
000

<210> 1198

<400> 1198
000

<210> 1199

<400> 1199
000

<210> 1200

<400> 1200
000

<210> 1201

<400> 1201
000

<210> 1202

<400> 1202
000

<210> 1203

<400> 1203
000

<210> 1204

<400> 1204
000

<210> 1205

<400> 1205
000

<210> 1206

<400> 1206
000

<210> 1207

<400> 1207
000

<210> 1208

<400> 1208
000

<210> 1209

<400> 1209
000

<210> 1210

<400> 1210
000

<210> 1211
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1211

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
```

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr
225 230

<210> 1212
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1212
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

```
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val
                245                 250                 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
            260                 265                 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
        275                 280                 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
    290                 295                 300
```

<210> 1213
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1213

```
Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1               5                   10                  15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
            20                  25                  30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        35                  40                  45
```

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu
245 250 255

Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly
260 265 270

Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys

275 280 285

Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1214
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1214
Ala Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
35 40 45

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Gly Ser Ser Ile Glu Lys
100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
115 120 125

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145 150 155 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
180 185 190

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
210 215 220

Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val
225 230 235 240

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
245 250 255

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
260 265 270

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280

<210> 1215
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1215
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val
20 25 30

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Asp Lys
50 55 60

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
65 70 75 80

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
85 90 95

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
100 105 110

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
115 120 125

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
130 135 140

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
145 150 155 160

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
165 170 175

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
180 185 190

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
195 200 205

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
210 215 220

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
225 230 235 240

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
245 250 255

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
260 265 270

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280 285

Lys

<210> 1216

<211> 298
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1216

```
Gly Ile Thr Val Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
1               5                  10                  15

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
            20                  25                  30

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
        35                  40                  45

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
    50                  55                  60

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
65                  70                  75                  80

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                85                  90                  95

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
            100                 105                 110

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
        115                 120                 125

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
    130                 135                 140

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
145                 150                 155                 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
                165                 170                 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
            180                 185                 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
        195                 200                 205
```

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val His Arg
245 250 255

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
260 265 270

Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
275 280 285

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1217
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1217
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 1218
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1218
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 1219
<211> 514
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1219
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly
435 440 445

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
450 455 460

Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro
465 470 475 480

Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser

485 490 495

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
500 505 510

Gly Gly

<210> 1220

<400> 1220
000

<210> 1221

<400> 1221
000

<210> 1222

<400> 1222
000

<210> 1223

<400> 1223
000

<210> 1224
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1224
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys
245 250 255

Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285

Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1225
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1225
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1226
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1226
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1227
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1227

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
```

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
245 250 255

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
260 265 270

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280 285

<210> 1228
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1228
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

```
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
                245                 250                 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
        275                 280                 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
    290                 295
```

<210> 1229
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1229

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
```

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val
245 250 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
260 265 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
275 280 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295 300

<210> 1230
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1230
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

```
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Val His Arg
225                 230                 235                 240

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
                245                 250                 255

Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
            260                 265                 270

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
        275                 280
```

<210> 1231
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1231

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                   10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30
```

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
245 250 255

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

260 265 270

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280 285

<210> 1232
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1232
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val
245 250 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
260 265 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
275 280 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295 300

<210> 1233
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1233
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
225 230 235 240

Ala Pro Ala Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro
245 250 255

Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
275 280 285

Gly Gly

290

<210> 1234
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1234
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

```
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Gly Val
                245                 250                 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
            260                 265                 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
        275                 280                 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
    290                 295                 300
```

<210> 1235
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1235

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                   10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65                  70                  75                  80
```

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
225 230 235 240

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys
245 250 255

Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285

Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1236

<400> 1236
000

<210> 1237

<400> 1237
000

<210> 1238

<400> 1238
000

<210> 1239

<400> 1239
000

<210> 1240

<400> 1240
000

<210> 1241

<400> 1241
000

<210> 1242

<400> 1242
000

<210> 1243

<400> 1243
000

<210> 1244

<400> 1244
000

<210> 1245

<400> 1245
000

<210> 1246

<400> 1246
000

<210> 1247

<400> 1247
000

<210> 1248

<400> 1248
000

<210> 1249

<400> 1249
000

<210> 1250

<400> 1250
000

<210> 1251

<400> 1251
000

<210> 1252
<211> 654
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1252
Gly Gly His His His His His His Gly Gly Asp Ala His Lys Ser Glu
1 5 10 15

Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu
20 25 30

Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp
35 40 45

```
His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val
    50                  55                  60

Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe
65                  70                  75                  80

Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu
                85                  90                  95

Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe
            100                 105                 110

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro
        115                 120                 125

Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe
    130                 135                 140

Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr
                165                 170                 175

Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu
            180                 185                 190

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu
        195                 200                 205

Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp
    210                 215                 220

Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu
225                 230                 235                 240

Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys
                245                 250                 255

His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys
            260                 265                 270

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys
        275                 280                 285
```

Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu
290 295 300

Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val
305 310 315 320

Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
325 330 335

Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
340 345 350

Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
355 360 365

Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe
370 375 380

Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln
385 390 395 400

Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala
405 410 415

Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
420 425 430

Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys
435 440 445

Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser
450 455 460

Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser
465 470 475 480

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro
485 490 495

Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe
500 505 510

```
Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu
        515                 520                 525

Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
    530                 535                 540

His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp
545                 550                 555                 560

Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr
                565                 570                 575

Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala
            580                 585                 590

Leu Gly Leu Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        595                 600                 605

Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln
    610                 615                 620

Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val
625                 630                 635                 640

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
                645                 650
```

<210> 1253
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1253

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                   10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
```

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile
245 250 255

Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val
260 265 270

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280 285

<210> 1254
<211> 288
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1254

```
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190
```

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp
245 250 255

Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280 285

<210> 1255
<211> 288
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1255
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu
245 250 255

Pro Gly Gly Leu His Cys Glu Phe Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280 285

<210> 1256
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1256
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr
245 250 255

Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Tyr Leu Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
275 280 285

Gly Gly
290

<210> 1257
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1257
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro
245 250 255

Gly Ser Ile Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
275 280 285

Gly Gly
290

<210> 1258
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1258
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

```
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
                245                 250                 255
```

Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg His Phe Asp Asp Ile
260 265 270

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Tyr Leu
275 280 285

Gly Gly
290

<210> 1259
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1259
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
245 250 255

Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp
260 265 270

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His
275 280 285

Gly Gly
290

<210> 1260
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1260
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly His
245 250 255

Cys Lys His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Leu Cys Val Gly Gly Gly
260 265 270

Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys
275 280 285

Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1261
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1261
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp
245 250 255

Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu Gln Leu Glu Leu Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
275 280 285

Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1262
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1262
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

```
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
                245                 250                 255

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln
            260                 265                 270

Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu Gln
        275                 280                 285
```

Leu Glu Leu Gly Gly
290

<210> 1263
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1263
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ile Arg Ser Cys Leu Trp
245 250 255

Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1264
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1264
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
245 250 255

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ile
260 265 270

Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp Ala
275 280 285

Glu Glu Glu Pro Val Gly Gly
290 295

<210> 1265
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1265

```
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                  10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
```

195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ile Pro Trp Cys Leu Leu
245 250 255

Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly
275 280 285

Gly

<210> 1266
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1266
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
245 250 255

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ile
260 265 270

Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu Gly
275 280 285

Gly

<210> 1267
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1267

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
```

210 215 220

Pro Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr
245 250 255

Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
275 280 285

Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1268
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1268
Ala Lys Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
1 5 10 15

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
20 25 30

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
35 40 45

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
50 55 60

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
65 70 75 80

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
85 90 95

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
100 105 110

```
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        115                 120                 125

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    130                 135                 140

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                165                 170                 175

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            180                 185                 190

Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        195                 200                 205

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    210                 215                 220

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
            260                 265                 270

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
        275                 280                 285

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
    290                 295                 300
```

<210> 1269
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1269

```
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                  10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
```

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
275 280 285

Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1270
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1270
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

```
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Trp Gly Ile Pro Trp
                245                 250                 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu Gly Lys His
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
        275                 280                 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
    290                 295
```

<210> 1271
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1271

```
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                   10                  15
```

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp

245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285

Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1272
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1272
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Met Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285

Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1273
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1273
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ile Arg Gln Met

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1274
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1274
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
                245                 250                 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Val Arg Gln Met
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
        275                 280                 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
    290                 295
```

<210> 1275
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1275

```
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                   10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
```

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ala Arg Gln Met
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1276

<400> 1276
000

<210> 1277

<400> 1277
000

<210> 1278

<400> 1278
000

<210> 1279

<400> 1279
000

<210> 1280

<400> 1280
000

<210> 1281

<400> 1281
000

<210> 1282

<400> 1282
000

<210> 1283

<400> 1283
000

<210> 1284

<400> 1284

000

<210> 1285

<400> 1285
000

<210> 1286

<400> 1286
000

<210> 1287

<400> 1287
000

<210> 1288

<400> 1288
000

<210> 1289

<400> 1289
000

<210> 1290

<400> 1290
000

<210> 1291

<400> 1291
000

<210> 1292

<400> 1292
000

<210> 1293

<400> 1293
000

<210> 1294

<400> 1294
000

<210> 1295

<400> 1295
000

<210> 1296

<400> 1296
000

<210> 1297

<400> 1297
000

<210> 1298

<400> 1298
000

<210> 1299

<400> 1299
000

<210> 1300

<400> 1300
000

<210> 1301

<400> 1301
000

<210> 1302

<400> 1302
000

<210> 1303

<400> 1303
000

<210> 1304

<400> 1304
000

<210> 1305

<400> 1305
000

<210> 1306

<400> 1306
000

<210> 1307

<400> 1307
000

<210> 1308

<400> 1308
000

<210> 1309

<400> 1309
000

<210> 1310

<400> 1310
000

<210> 1311

<400> 1311
000

<210> 1312

<400> 1312
000

<210> 1313

<400> 1313

000

<210> 1314

<400> 1314
000

<210> 1315

<400> 1315
000

<210> 1316

<400> 1316
000

<210> 1317

<400> 1317
000

<210> 1318

<400> 1318
000

<210> 1319

<400> 1319
000

<210> 1320

<400> 1320
000

<210> 1321

<400> 1321
000

<210> 1322

<400> 1322
000

<210> 1323

<400> 1323
000

<210> 1324

<400> 1324
000

<210> 1325

<400> 1325
000

<210> 1326

<400> 1326
000

<210> 1327

<400> 1327
000

<210> 1328

<400> 1328
000

<210> 1329

<400> 1329
000

<210> 1330

<400> 1330
000

<210> 1331

<400> 1331
000

<210> 1332

<400> 1332
000

<210> 1333

<400> 1333
000

<210> 1334

<400> 1334
000

<210> 1335

<400> 1335
000

<210> 1336

<400> 1336
000

<210> 1337

<400> 1337
000

<210> 1338

<400> 1338
000

<210> 1339

<400> 1339
000

<210> 1340

<400> 1340
000

<210> 1341

<400> 1341
000

<210> 1342

<400> 1342

000

<210> 1343

<400> 1343
000

<210> 1344

<400> 1344
000

<210> 1345

<400> 1345
000

<210> 1346

<400> 1346
000

<210> 1347

<400> 1347
000

<210> 1348

<400> 1348
000

<210> 1349

<400> 1349
000

<210> 1350

<400> 1350
000

<210> 1351

<400> 1351
000

<210> 1352

<400> 1352
000

<210> 1353

<400> 1353
000

<210> 1354

<400> 1354
000

<210> 1355

<400> 1355
000

<210> 1356

<400> 1356
000

<210> 1357

<400> 1357
000

<210> 1358

<400> 1358
000

<210> 1359

<400> 1359
000

<210> 1360

<400> 1360
000

<210> 1361

<400> 1361
000

<210> 1362

<400> 1362
000

<210> 1363

<400> 1363
000

<210> 1364

<400> 1364
000

<210> 1365

<400> 1365
000

<210> 1366

<400> 1366
000

<210> 1367

<400> 1367
000

<210> 1368

<400> 1368
000

<210> 1369

<400> 1369
000

<210> 1370

<400> 1370
000

<210> 1371

<400> 1371

000

<210> 1372

<400> 1372
000

<210> 1373

<400> 1373
000

<210> 1374

<400> 1374
000

<210> 1375

<400> 1375
000

<210> 1376

<400> 1376
000

<210> 1377

<400> 1377
000

<210> 1378

<400> 1378
000

<210> 1379

<400> 1379
000

<210> 1380

<400> 1380
000

<210> 1381

<400> 1381
000

<210> 1382

<400> 1382
000

<210> 1383

<400> 1383
000

<210> 1384

<400> 1384
000

<210> 1385

<400> 1385
000

<210> 1386

<400> 1386
000

<210> 1387

<400> 1387
000

<210> 1388

<400> 1388
000

<210> 1389

<400> 1389
000

<210> 1390

<400> 1390
000

<210> 1391

<400> 1391
000

<210> 1392

<400> 1392
000

<210> 1393

<400> 1393
000

<210> 1394

<400> 1394
000

<210> 1395

<400> 1395
000

<210> 1396

<400> 1396
000

<210> 1397

<400> 1397
000

<210> 1398

<400> 1398
000

<210> 1399

<400> 1399
000

<210> 1400

<400> 1400

000

<210> 1401

<400> 1401
000

<210> 1402

<400> 1402
000

<210> 1403

<400> 1403
000

<210> 1404

<400> 1404
000

<210> 1405

<400> 1405
000

<210> 1406

<400> 1406
000

<210> 1407

<400> 1407
000

<210> 1408

<400> 1408
000

<210> 1409

<400> 1409
000

<210> 1410

<400> 1410
000

<210> 1411

<400> 1411
000

<210> 1412

<400> 1412
000

<210> 1413

<400> 1413
000

<210> 1414

<400> 1414
000

<210> 1415

<400> 1415
000

<210> 1416

<400> 1416
000

<210> 1417

<400> 1417
000

<210> 1418

<400> 1418
000

<210> 1419

<400> 1419
000

<210> 1420

<400> 1420
000

<210> 1421

<400> 1421
000

<210> 1422

<400> 1422
000

<210> 1423

<400> 1423
000

<210> 1424

<400> 1424
000

<210> 1425

<400> 1425
000

<210> 1426

<400> 1426
000

<210> 1427

<400> 1427
000

<210> 1428

<400> 1428
000

<210> 1429

<400> 1429

000

<210> 1430

<400> 1430
000

<210> 1431

<400> 1431
000

<210> 1432

<400> 1432
000

<210> 1433

<400> 1433
000

<210> 1434

<400> 1434
000

<210> 1435

<400> 1435
000

<210> 1436

<400> 1436
000

<210> 1437

<400> 1437
000

<210> 1438

<400> 1438
000

<210> 1439

<400> 1439
000

<210> 1440

<400> 1440
000

<210> 1441

<400> 1441
000

<210> 1442

<400> 1442
000

<210> 1443

<400> 1443
000

<210> 1444

<400> 1444
000

<210> 1445

<400> 1445
000

<210> 1446

<400> 1446
000

<210> 1447

<400> 1447
000

<210> 1448

<400> 1448
000

<210> 1449

<400> 1449
000

<210> 1450

<400> 1450
000

<210> 1451

<400> 1451
000

<210> 1452

<400> 1452
000

<210> 1453

<400> 1453
000

<210> 1454

<400> 1454
000

<210> 1455

<400> 1455
000

<210> 1456

<400> 1456
000

<210> 1457

<400> 1457
000

<210> 1458

<400> 1458

000

<210> 1459

<400> 1459
000

<210> 1460

<400> 1460
000

<210> 1461

<400> 1461
000

<210> 1462

<400> 1462
000

<210> 1463

<400> 1463
000

<210> 1464

<400> 1464
000

<210> 1465

<400> 1465
000

<210> 1466

<400> 1466
000

<210> 1467

<400> 1467
000

<210> 1468

<400> 1468
000

<210> 1469

<400> 1469
000

<210> 1470

<400> 1470
000

<210> 1471

<400> 1471
000

<210> 1472

<400> 1472
000

<210> 1473

<400> 1473
000

<210> 1474

<400> 1474
000

<210> 1475

<400> 1475
000

<210> 1476

<400> 1476
000

<210> 1477

<400> 1477
000

<210> 1478

<400> 1478
000

<210> 1479

<400> 1479
000

<210> 1480

<400> 1480
000

<210> 1481

<400> 1481
000

<210> 1482

<400> 1482
000

<210> 1483

<400> 1483
000

<210> 1484

<400> 1484
000

<210> 1485

<400> 1485
000

<210> 1486

<400> 1486
000

<210> 1487

<400> 1487

000

<210> 1488

<400> 1488
000

<210> 1489

<400> 1489
000

<210> 1490

<400> 1490
000

<210> 1491

<400> 1491
000

<210> 1492

<400> 1492
000

<210> 1493

<400> 1493
000

<210> 1494

<400> 1494
000

<210> 1495

<400> 1495
000

<210> 1496

<400> 1496
000

<210> 1497

<400> 1497
000

<210> 1498

<400> 1498
000

<210> 1499

<400> 1499
000

<210> 1500

<400> 1500
000

<210> 1501

<400> 1501
000

<210> 1502

<400> 1502
000

<210> 1503

<400> 1503
000

<210> 1504

<400> 1504
000

<210> 1505

<400> 1505
000

<210> 1506

<400> 1506
000

<210> 1507

<400> 1507
000

<210> 1508

<400> 1508
000

<210> 1509

<400> 1509
000

<210> 1510

<400> 1510
000

<210> 1511

<400> 1511
000

<210> 1512

<400> 1512
000

<210> 1513

<400> 1513
000

<210> 1514

<400> 1514
000

<210> 1515

<400> 1515
000

<210> 1516

<400> 1516

000

<210> 1517

<400> 1517
000

<210> 1518

<400> 1518
000

<210> 1519

<400> 1519
000

<210> 1520

<400> 1520
000

<210> 1521

<400> 1521
000

<210> 1522

<400> 1522
000

<210> 1523

<400> 1523
000

<210> 1524

<400> 1524
000

<210> 1525

<400> 1525
000

<210> 1526

<400> 1526
000

<210> 1527

<400> 1527
000

<210> 1528

<400> 1528
000

<210> 1529

<400> 1529
000

<210> 1530

<400> 1530
000

<210> 1531

<400> 1531
000

<210> 1532

<400> 1532
000

<210> 1533

<400> 1533
000

<210> 1534

<400> 1534
000

<210> 1535

<400> 1535
000

<210> 1536

<400> 1536
000

<210> 1537

<400> 1537
000

<210> 1538

<400> 1538
000

<210> 1539

<400> 1539
000

<210> 1540

<400> 1540
000

<210> 1541

<400> 1541
000

<210> 1542

<400> 1542
000

<210> 1543

<400> 1543
000

<210> 1544

<400> 1544
000

<210> 1545

<400> 1545

000

<210> 1546

<400> 1546
000

<210> 1547

<400> 1547
000

<210> 1548

<400> 1548
000

<210> 1549

<400> 1549
000

<210> 1550

<400> 1550
000

<210> 1551

<400> 1551
000

<210> 1552

<400> 1552
000

<210> 1553

<400> 1553
000

<210> 1554

<400> 1554
000

<210> 1555

<400> 1555
000

<210> 1556

<400> 1556
000

<210> 1557

<400> 1557
000

<210> 1558

<400> 1558
000

<210> 1559

<400> 1559
000

<210> 1560

<400> 1560
000

<210> 1561

<400> 1561
000

<210> 1562

<400> 1562
000

<210> 1563

<400> 1563
000

<210> 1564

<400> 1564
000

<210> 1565

<400> 1565
000

<210> 1566

<400> 1566
000

<210> 1567

<400> 1567
000

<210> 1568

<400> 1568
000

<210> 1569

<400> 1569
000

<210> 1570

<400> 1570
000

<210> 1571

<400> 1571
000

<210> 1572

<400> 1572
000

<210> 1573

<400> 1573
000

<210> 1574

<400> 1574

000

<210> 1575

<400> 1575
000

<210> 1576

<400> 1576
000

<210> 1577

<400> 1577
000

<210> 1578

<400> 1578
000

<210> 1579

<400> 1579
000

<210> 1580

<400> 1580
000

<210> 1581

<400> 1581
000

<210> 1582

<400> 1582
000

<210> 1583

<400> 1583
000

<210> 1584

<400> 1584
000

<210> 1585

<400> 1585
000

<210> 1586

<400> 1586
000

<210> 1587

<400> 1587
000

<210> 1588

<400> 1588
000

<210> 1589

<400> 1589
000

<210> 1590

<400> 1590
000

<210> 1591

<400> 1591
000

<210> 1592

<400> 1592
000

<210> 1593

<400> 1593
000

<210> 1594

<400> 1594
000

<210> 1595

<400> 1595
000

<210> 1596

<400> 1596
000

<210> 1597

<400> 1597
000

<210> 1598

<400> 1598
000

<210> 1599

<400> 1599
000

<210> 1600

<400> 1600
000

<210> 1601

<400> 1601
000

<210> 1602

<400> 1602
000

<210> 1603

<400> 1603

000

<210> 1604

<400> 1604
000

<210> 1605

<400> 1605
000

<210> 1606

<400> 1606
000

<210> 1607

<400> 1607
000

<210> 1608

<400> 1608
000

<210> 1609

<400> 1609
000

<210> 1610

<400> 1610
000

<210> 1611

<400> 1611
000

<210> 1612

<400> 1612
000

<210> 1613

<400> 1613
000

<210> 1614

<400> 1614
000

<210> 1615

<400> 1615
000

<210> 1616

<400> 1616
000

<210> 1617

<400> 1617
000

<210> 1618

<400> 1618
000

<210> 1619

<400> 1619
000

<210> 1620

<400> 1620
000

<210> 1621

<400> 1621
000

<210> 1622

<400> 1622
000

<210> 1623

<400> 1623
000

<210> 1624

<400> 1624
000

<210> 1625

<400> 1625
000

<210> 1626

<400> 1626
000

<210> 1627

<400> 1627
000

<210> 1628

<400> 1628
000

<210> 1629

<400> 1629
000

<210> 1630

<400> 1630
000

<210> 1631

<400> 1631
000

<210> 1632

<400> 1632

000

<210> 1633

<400> 1633
000

<210> 1634

<400> 1634
000

<210> 1635

<400> 1635
000

<210> 1636

<400> 1636
000

<210> 1637

<400> 1637
000

<210> 1638

<400> 1638
000

<210> 1639

<400> 1639
000

<210> 1640

<400> 1640
000

<210> 1641

<400> 1641
000

<210> 1642

<400> 1642
000

<210> 1643

<400> 1643
000

<210> 1644

<400> 1644
000

<210> 1645

<400> 1645
000

<210> 1646

<400> 1646
000

<210> 1647

<400> 1647
000

<210> 1648

<400> 1648
000

<210> 1649

<400> 1649
000

<210> 1650

<400> 1650
000

<210> 1651

<400> 1651
000

<210> 1652

<400> 1652
000

<210> 1653

<400> 1653
000

<210> 1654

<400> 1654
000

<210> 1655

<400> 1655
000

<210> 1656

<400> 1656
000

<210> 1657

<400> 1657
000

<210> 1658

<400> 1658
000

<210> 1659

<400> 1659
000

<210> 1660

<400> 1660
000

<210> 1661

<400> 1661

000

<210> 1662

<400> 1662
000

<210> 1663

<400> 1663
000

<210> 1664

<400> 1664
000

<210> 1665

<400> 1665
000

<210> 1666

<400> 1666
000

<210> 1667

<400> 1667
000

<210> 1668

<400> 1668
000

<210> 1669

<400> 1669
000

<210> 1670

<400> 1670
000

<210> 1671

<400> 1671
000

<210> 1672

<400> 1672
000

<210> 1673

<400> 1673
000

<210> 1674

<400> 1674
000

<210> 1675

<400> 1675
000

<210> 1676

<400> 1676
000

<210> 1677

<400> 1677
000

<210> 1678

<400> 1678
000

<210> 1679

<400> 1679
000

<210> 1680

<400> 1680
000

<210> 1681

<400> 1681
000

<210> 1682

<400> 1682
000

<210> 1683

<400> 1683
000

<210> 1684

<400> 1684
000

<210> 1685

<400> 1685
000

<210> 1686

<400> 1686
000

<210> 1687

<400> 1687
000

<210> 1688

<400> 1688
000

<210> 1689

<400> 1689
000

<210> 1690

<400> 1690

000

<210> 1691

<400> 1691
000

<210> 1692

<400> 1692
000

<210> 1693

<400> 1693
000

<210> 1694

<400> 1694
000

<210> 1695

<400> 1695
000

<210> 1696

<400> 1696
000

<210> 1697

<400> 1697
000

<210> 1698

<400> 1698
000

<210> 1699

<400> 1699
000

<210> 1700

<400> 1700
000

<210> 1701

<400> 1701
000

<210> 1702

<400> 1702
000

<210> 1703

<400> 1703
000

<210> 1704

<400> 1704
000

<210> 1705

<400> 1705
000

<210> 1706

<400> 1706
000

<210> 1707

<400> 1707
000

<210> 1708

<400> 1708
000

<210> 1709

<400> 1709
000

<210> 1710

<400> 1710
000

<210> 1711

<400> 1711
000

<210> 1712

<400> 1712
000

<210> 1713

<400> 1713
000

<210> 1714

<400> 1714
000

<210> 1715

<400> 1715
000

<210> 1716

<400> 1716
000

<210> 1717

<400> 1717
000

<210> 1718

<400> 1718
000

<210> 1719

<400> 1719

000

<210> 1720

<400> 1720
000

<210> 1721

<400> 1721
000

<210> 1722

<400> 1722
000

<210> 1723

<400> 1723
000

<210> 1724

<400> 1724
000

<210> 1725

<400> 1725
000

<210> 1726

<400> 1726
000

<210> 1727

<400> 1727
000

<210> 1728

<400> 1728
000

<210> 1729

<400> 1729
000

<210> 1730

<400> 1730
000

<210> 1731

<400> 1731
000

<210> 1732

<400> 1732
000

<210> 1733

<400> 1733
000

<210> 1734

<400> 1734
000

<210> 1735

<400> 1735
000

<210> 1736

<400> 1736
000

<210> 1737

<400> 1737
000

<210> 1738

<400> 1738
000

<210> 1739

<400> 1739
000

<210> 1740

<400> 1740
000

<210> 1741

<400> 1741
000

<210> 1742

<400> 1742
000

<210> 1743

<400> 1743
000

<210> 1744

<400> 1744
000

<210> 1745

<400> 1745
000

<210> 1746

<400> 1746
000

<210> 1747

<400> 1747
000

<210> 1748

<400> 1748

000

<210> 1749

<400> 1749
000

<210> 1750

<400> 1750
000

<210> 1751

<400> 1751
000

<210> 1752

<400> 1752
000

<210> 1753

<400> 1753
000

<210> 1754

<400> 1754
000

<210> 1755

<400> 1755
000

<210> 1756

<400> 1756
000

<210> 1757

<400> 1757
000

<210> 1758

<400> 1758
000

<210> 1759

<400> 1759
000

<210> 1760

<400> 1760
000

<210> 1761

<400> 1761
000

<210> 1762

<400> 1762
000

<210> 1763

<400> 1763
000

<210> 1764

<400> 1764
000

<210> 1765

<400> 1765
000

<210> 1766

<400> 1766
000

<210> 1767

<400> 1767
000

<210> 1768

<400> 1768
000

<210> 1769

<400> 1769
000

<210> 1770

<400> 1770
000

<210> 1771

<400> 1771
000

<210> 1772

<400> 1772
000

<210> 1773

<400> 1773
000

<210> 1774

<400> 1774
000

<210> 1775

<400> 1775
000

<210> 1776

<400> 1776
000

<210> 1777

<400> 1777

000

<210> 1778

<400> 1778
000

<210> 1779

<400> 1779
000

<210> 1780

<400> 1780
000

<210> 1781

<400> 1781
000

<210> 1782

<400> 1782
000

<210> 1783

<400> 1783
000

<210> 1784

<400> 1784
000

<210> 1785

<400> 1785
000

<210> 1786

<400> 1786
000

<210> 1787

<400> 1787
000

<210> 1788

<400> 1788
000

<210> 1789

<400> 1789
000

<210> 1790

<400> 1790
000

<210> 1791

<400> 1791
000

<210> 1792

<400> 1792
000

<210> 1793

<400> 1793
000

<210> 1794

<400> 1794
000

<210> 1795

<400> 1795
000

<210> 1796

<400> 1796
000

<210> 1797

<400> 1797
000

<210> 1798

<400> 1798
000

<210> 1799

<400> 1799
000

<210> 1800

<400> 1800
000

<210> 1801

<400> 1801
000

<210> 1802

<400> 1802
000

<210> 1803

<400> 1803
000

<210> 1804

<400> 1804
000

<210> 1805

<400> 1805
000

<210> 1806

<400> 1806

000

<210> 1807

<400> 1807
000

<210> 1808

<400> 1808
000

<210> 1809

<400> 1809
000

<210> 1810

<400> 1810
000

<210> 1811

<400> 1811
000

<210> 1812

<400> 1812
000

<210> 1813

<400> 1813
000

<210> 1814

<400> 1814
000

<210> 1815

<400> 1815
000

<210> 1816

<400> 1816
000

<210> 1817

<400> 1817
000

<210> 1818

<400> 1818
000

<210> 1819

<400> 1819
000

<210> 1820

<400> 1820
000

<210> 1821

<400> 1821
000

<210> 1822

<400> 1822
000

<210> 1823

<400> 1823
000

<210> 1824

<400> 1824
000

<210> 1825

<400> 1825
000

<210> 1826

<400> 1826
000

<210> 1827

<400> 1827
000

<210> 1828

<400> 1828
000

<210> 1829

<400> 1829
000

<210> 1830

<400> 1830
000

<210> 1831

<400> 1831
000

<210> 1832

<400> 1832
000

<210> 1833

<400> 1833
000

<210> 1834

<400> 1834
000

<210> 1835

<400> 1835

000

<210> 1836

<400> 1836
000

<210> 1837

<400> 1837
000

<210> 1838

<400> 1838
000

<210> 1839

<400> 1839
000

<210> 1840

<400> 1840
000

<210> 1841

<400> 1841
000

<210> 1842

<400> 1842
000

<210> 1843

<400> 1843
000

<210> 1844

<400> 1844
000

<210> 1845

<400> 1845
000

<210> 1846

<400> 1846
000

<210> 1847

<400> 1847
000

<210> 1848

<400> 1848
000

<210> 1849

<400> 1849
000

<210> 1850

<400> 1850
000

<210> 1851

<400> 1851
000

<210> 1852

<400> 1852
000

<210> 1853

<400> 1853
000

<210> 1854

<400> 1854
000

<210> 1855

<400> 1855
000

<210> 1856

<400> 1856
000

<210> 1857

<400> 1857
000

<210> 1858

<400> 1858
000

<210> 1859

<400> 1859
000

<210> 1860

<400> 1860
000

<210> 1861

<400> 1861
000

<210> 1862

<400> 1862
000

<210> 1863

<400> 1863
000

<210> 1864

<400> 1864

000

<210> 1865

<400> 1865
000

<210> 1866

<400> 1866
000

<210> 1867

<400> 1867
000

<210> 1868

<400> 1868
000

<210> 1869

<400> 1869
000

<210> 1870

<400> 1870
000

<210> 1871

<400> 1871
000

<210> 1872

<400> 1872
000

<210> 1873

<400> 1873
000

<210> 1874

<400> 1874
000

<210> 1875

<400> 1875
000

<210> 1876

<400> 1876
000

<210> 1877

<400> 1877
000

<210> 1878

<400> 1878
000

<210> 1879

<400> 1879
000

<210> 1880

<400> 1880
000

<210> 1881

<400> 1881
000

<210> 1882

<400> 1882
000

<210> 1883

<400> 1883
000

<210> 1884

<400> 1884
000

<210> 1885

<400> 1885
000

<210> 1886

<400> 1886
000

<210> 1887

<400> 1887
000

<210> 1888

<400> 1888
000

<210> 1889

<400> 1889
000

<210> 1890

<400> 1890
000

<210> 1891

<400> 1891
000

<210> 1892

<400> 1892
000

<210> 1893

<400> 1893

000

<210> 1894

<400> 1894
000

<210> 1895

<400> 1895
000

<210> 1896

<400> 1896
000

<210> 1897

<400> 1897
000

<210> 1898

<400> 1898
000

<210> 1899

<400> 1899
000

<210> 1900

<400> 1900
000

<210> 1901

<400> 1901
000

<210> 1902

<400> 1902
000

<210> 1903

<400> 1903
000

<210> 1904

<400> 1904
000

<210> 1905

<400> 1905
000

<210> 1906

<400> 1906
000

<210> 1907

<400> 1907
000

<210> 1908

<400> 1908
000

<210> 1909

<400> 1909
000

<210> 1910

<400> 1910
000

<210> 1911

<400> 1911
000

<210> 1912

<400> 1912
000

<210> 1913

<400> 1913
000

<210> 1914

<400> 1914
000

<210> 1915

<400> 1915
000

<210> 1916

<400> 1916
000

<210> 1917

<400> 1917
000

<210> 1918

<400> 1918
000

<210> 1919

<400> 1919
000

<210> 1920

<400> 1920
000

<210> 1921

<400> 1921
000

<210> 1922

<400> 1922

000

<210> 1923

<400> 1923
000

<210> 1924

<400> 1924
000

<210> 1925

<400> 1925
000

<210> 1926

<400> 1926
000

<210> 1927

<400> 1927
000

<210> 1928

<400> 1928
000

<210> 1929

<400> 1929
000

<210> 1930

<400> 1930
000

<210> 1931

<400> 1931
000

<210> 1932

<400> 1932
000

<210> 1933

<400> 1933
000

<210> 1934

<400> 1934
000

<210> 1935

<400> 1935
000

<210> 1936

<400> 1936
000

<210> 1937

<400> 1937
000

<210> 1938

<400> 1938
000

<210> 1939

<400> 1939
000

<210> 1940

<400> 1940
000

<210> 1941

<400> 1941
000

<210> 1942

<400> 1942
000

<210> 1943

<400> 1943
000

<210> 1944

<400> 1944
000

<210> 1945

<400> 1945
000

<210> 1946

<400> 1946
000

<210> 1947

<400> 1947
000

<210> 1948

<400> 1948
000

<210> 1949

<400> 1949
000

<210> 1950

<400> 1950
000

<210> 1951

<400> 1951

000

<210> 1952

<400> 1952
000

<210> 1953

<400> 1953
000

<210> 1954

<400> 1954
000

<210> 1955

<400> 1955
000

<210> 1956

<400> 1956
000

<210> 1957

<400> 1957
000

<210> 1958

<400> 1958
000

<210> 1959

<400> 1959
000

<210> 1960

<400> 1960
000

<210> 1961

<400> 1961
000

<210> 1962

<400> 1962
000

<210> 1963

<400> 1963
000

<210> 1964

<400> 1964
000

<210> 1965

<400> 1965
000

<210> 1966

<400> 1966
000

<210> 1967

<400> 1967
000

<210> 1968

<400> 1968
000

<210> 1969

<400> 1969
000

<210> 1970

<400> 1970
000

<210> 1971

<400> 1971
000

<210> 1972

<400> 1972
000

<210> 1973

<400> 1973
000

<210> 1974

<400> 1974
000

<210> 1975

<400> 1975
000

<210> 1976

<400> 1976
000

<210> 1977

<400> 1977
000

<210> 1978

<400> 1978
000

<210> 1979

<400> 1979
000

<210> 1980

<400> 1980

000

<210> 1981

<400> 1981
000

<210> 1982

<400> 1982
000

<210> 1983

<400> 1983
000

<210> 1984

<400> 1984
000

<210> 1985

<400> 1985
000

<210> 1986

<400> 1986
000

<210> 1987

<400> 1987
000

<210> 1988

<400> 1988
000

<210> 1989

<400> 1989
000

<210> 1990

<400> 1990
000

<210> 1991

<400> 1991
000

<210> 1992

<400> 1992
000

<210> 1993

<400> 1993
000

<210> 1994

<400> 1994
000

<210> 1995

<400> 1995
000

<210> 1996

<400> 1996
000

<210> 1997

<400> 1997
000

<210> 1998

<400> 1998
000

<210> 1999

<400> 1999
000

<210> 2000

<400> 2000
000

<210> 2001

<400> 2001
000

<210> 2002

<400> 2002
000

<210> 2003

<400> 2003
000

<210> 2004

<400> 2004
000

<210> 2005

<400> 2005
000

<210> 2006

<400> 2006
000

<210> 2007

<400> 2007
000

<210> 2008

<400> 2008
000

<210> 2009

<400> 2009

000

<210> 2010

<400> 2010
000

<210> 2011

<400> 2011
000

<210> 2012
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2012
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2013
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2013
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2014

<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2014
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2015
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2015
His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2016
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2016
His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

<210> 2017
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2017
His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2018
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2018
Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Trp
20 25 30

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2019
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2019
Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Glu
20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2020
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2020
Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Trp
20 25 30

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2021
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2021
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Trp Glu
20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2022
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2022
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Glu Gly
20 25 30

Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2023
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2023
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Gly Val
20 25 30

Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2024

<400> 2024
000

<210> 2025

<400> 2025
000

<210> 2026

<400> 2026
000

<210> 2027

<400> 2027
000

<210> 2028

<400> 2028

000

<210> 2029

<400> 2029
000

<210> 2030

<400> 2030
000

<210> 2031

<400> 2031
000

<210> 2032

<400> 2032
000

<210> 2033

<400> 2033
000

<210> 2034

<400> 2034
000

<210> 2035

<400> 2035
000

<210> 2036

<400> 2036
000

<210> 2037

<400> 2037
000

<210> 2038

<400> 2038
000

<210> 2039

<400> 2039
000

<210> 2040

<400> 2040
000

<210> 2041

<400> 2041
000

<210> 2042

<400> 2042
000

<210> 2043

<400> 2043
000

<210> 2044

<400> 2044
000

<210> 2045
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 2045
Gly Gly Gly Gly
1

<210> 2046

<400> 2046
000

<210> 2047

<400> 2047
000

<210> 2048

<400> 2048
000

<210> 2049

<400> 2049
000

<210> 2050

<400> 2050
000

<210> 2051

<400> 2051
000

<210> 2052

<400> 2052
000

<210> 2053

<400> 2053
000

<210> 2054

<400> 2054
000

<210> 2055

<400> 2055
000

<210> 2056

<400> 2056
000

<210> 2057

<400> 2057
000

<210> 2058
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(42)
<223> 任意氨基酸

<220>
<221> SITE
<222> (23)..(42)
<223> 該區域可包含1-20殘基

<400> 2058
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2059
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(42)

<223> 任意氨基酸

<220>
<221> SITE
<222> (23)..(42)
<223> 該區域可包含1-20殘基

<400> 2059
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp Trp
35 40 45

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2060
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2060
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2061
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2061
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Trp Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2062
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2062
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro Gly Gly
1 5 10 15

Leu His Cys Glu Phe Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2063
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2063
Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Tyr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2064
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2064
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2065
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2065
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2066
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2066
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40

<210> 2067
<211> 46
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2067
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2068
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2068
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2069
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2069
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2070
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2070
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
35 40

<210> 2071
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2071
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
35 40

<210> 2072
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2072
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
35 40 45

<210> 2073
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2073
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
35 40 45

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
50 55

<210> 2074
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2074
His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Ala Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2075
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2075
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr
20 25 30

Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Tyr Leu
35 40

<210> 2076
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2076
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro
20 25 30

Gly Ser Ile Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His
35 40

<210> 2077
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2077
His Cys Lys His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Leu Cys Val Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
20 25 30

Cys Trp Gln
35

<210> 2078
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2078
Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2079
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2079
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe
20 25 30

Gly Cys Ile Arg Glu Gln Leu Glu Leu
35 40

<210> 2080
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2080
Ile Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp
1 5 10 15

Ala Glu Glu Glu Pro Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2081
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2081
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Ile Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu
20 25 30

His Cys Thr Trp Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val
35 40

<210> 2082
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2082
Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
20 25 30

Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2083
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2083
Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Gln Cys Val Trp Leu
35

<210> 2084
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2084
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly
35 40

<210> 2085
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2085
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
35 40 45

<210> 2086
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2086
Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln
1 5 10 15

Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val
20 25 30

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
35 40 45

<210> 2087
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2087
Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val
20 25 30

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
35 40 45

<210> 2088
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2088
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2089

<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2089
Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2090
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2090
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2091
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2091
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2092
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2092
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ile Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2093
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2093
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Val Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2094
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2094
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ala Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2095
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2095
Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln
1 5 10 15

Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val
20 25 30

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly
35 40 45

<210> 2096
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2096
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2097
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2097
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2098
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2098
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2099
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2099
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2100
<211> 43

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2100
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2101
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2101
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2102
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2102
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2103
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2103
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2104
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2104
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2105
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2105
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
20 25 30

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2106
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2106
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Glu Gly
20 25 30

Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2107
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2107
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Gly Val
20 25 30

Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2108
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2108
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Trp Glu
20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2109
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2109
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Gly
20 25 30

Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2110
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(47)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2110
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2111
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(46)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2111
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2112
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(45)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2112
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys
35 40 45

Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2113
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(47)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2113
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45

Val Cys Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2114
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(46)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2114
Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2115
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(47)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2115
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2116
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(46)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2116
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2117
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(45)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2117

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys
35 40 45

Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2118
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(47)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2118
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45

Val Cys Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2119
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(46)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2119
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2120
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(44)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2120
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2121
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(43)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2121
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp
35 40 45

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2122
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(42)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2122
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp Trp
35 40 45

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2123
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(44)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2123
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2124
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(43)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2124
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp
35 40 45

Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2125
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(47)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2125
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2126
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> A, G, P, S或T

<220>

<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(46)
<223> <223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2126
Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2127
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(45)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2127
Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys
35 40 45

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2128
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(44)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2128
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2129
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 任意氨基酸或缺失

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(46)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2129
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2130
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(45)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2130
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys
35 40 45

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2131
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(44)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2131
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2132
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W或Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> A, G, P, S或T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(43)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n或(GGGGS)n或其任意組合, 其中n是1-5

<220>
<223> 參見遞交的說明書的替代性和優選的實施方案的詳細描述

<400> 2132
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Xaa Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp
35 40 45

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2133

<400> 2133
000

<210> 2134

<400> 2134
000

<210> 2135

<400> 2135
000

<210> 2136

<400> 2136
000

<210> 2137

<400> 2137
000

<210> 2138

<400> 2138
000

<210> 2139

<400> 2139
000

<210> 2140

<400> 2140
000

<210> 2141

<400> 2141
000

<210> 2142

<400> 2142
000

<210> 2143

<400> 2143
000

<210> 2144

<400> 2144
000

<210> 2145

<400> 2145
000

<210> 2146

<400> 2146

000

<210> 2147

<400> 2147
000

<210> 2148

<400> 2148
000

<210> 2149

<400> 2149
000

<210> 2150

<400> 2150
000

<210> 2151

<400> 2151
000

<210> 2152

<400> 2152
000

<210> 2153

<400> 2153
000

<210> 2154

<400> 2154
000

<210> 2155

<400> 2155
000

<210> 2156

<400> 2156
000

<210> 2157

<400> 2157
000

<210> 2158

<400> 2158
000

<210> 2159

<400> 2159
000

<210> 2160

<400> 2160
000

<210> 2161

<400> 2161
000

<210> 2162

<400> 2162
000

<210> 2163

<400> 2163
000

<210> 2164

<400> 2164
000

<210> 2165

<400> 2165
000

<210> 2166

<400> 2166
000

<210> 2167

<400> 2167
000

<210> 2168

<400> 2168
000

<210> 2169

<400> 2169
000

<210> 2170

<400> 2170
000

<210> 2171

<400> 2171
000

<210> 2172

<400> 2172
000

<210> 2173

<400> 2173
000

<210> 2174

<400> 2174
000

<210> 2175

<400> 2175

000

<210> 2176

<400> 2176
000

<210> 2177

<400> 2177
000

<210> 2178

<400> 2178
000

<210> 2179

<400> 2179
000

<210> 2180

<400> 2180
000

<210> 2181

<400> 2181
000

<210> 2182

<400> 2182
000

<210> 2183

<400> 2183
000

<210> 2184

<400> 2184
000

<210> 2185

<400> 2185
000

<210> 2186

<400> 2186
000

<210> 2187

<400> 2187
000

<210> 2188

<400> 2188
000

<210> 2189

<400> 2189
000

<210> 2190

<400> 2190
000

<210> 2191

<400> 2191
000

<210> 2192

<400> 2192
000

<210> 2193

<400> 2193
000

<210> 2194

<400> 2194
000

<210> 2195

<400> 2195
000

<210> 2196

<400> 2196
000

<210> 2197

<400> 2197
000

<210> 2198

<400> 2198
000

<210> 2199

<400> 2199
000

<210> 2200

<400> 2200
000

<210> 2201

<400> 2201
000

<210> 2202

<400> 2202
000

<210> 2203

<400> 2203
000

<210> 2204

<400> 2204

000

<210> 2205

<400> 2205
000

<210> 2206

<400> 2206
000

<210> 2207

<400> 2207
000

<210> 2208

<400> 2208
000

<210> 2209

<400> 2209
000

<210> 2210

<400> 2210
000

<210> 2211

<400> 2211
000

<210> 2212

<400> 2212
000

<210> 2213

<400> 2213
000

<210> 2214

<400> 2214
000

<210> 2215

<400> 2215
000

<210> 2216

<400> 2216
000

<210> 2217

<400> 2217
000

<210> 2218

<400> 2218
000

<210> 2219

<400> 2219
000

<210> 2220

<400> 2220
000

<210> 2221

<400> 2221
000

<210> 2222

<400> 2222
000

<210> 2223

<400> 2223
000

<210> 2224

<400> 2224
000

<210> 2225

<400> 2225
000

<210> 2226

<400> 2226
000

<210> 2227

<400> 2227
000

<210> 2228

<400> 2228
000

<210> 2229

<400> 2229
000

<210> 2230

<400> 2230
000

<210> 2231

<400> 2231
000

<210> 2232

<400> 2232
000

<210> 2233

<400> 2233

000

<210> 2234

<400> 2234
000

<210> 2235

<400> 2235
000

<210> 2236

<400> 2236
000

<210> 2237

<400> 2237
000

<210> 2238

<400> 2238
000

<210> 2239

<400> 2239
000

<210> 2240

<400> 2240
000

<210> 2241

<400> 2241
000

<210> 2242

<400> 2242
000

<210> 2243

<400> 2243
000

<210> 2244

<400> 2244
000

<210> 2245

<400> 2245
000

<210> 2246

<400> 2246
000

<210> 2247

<400> 2247
000

<210> 2248

<400> 2248
000

<210> 2249

<400> 2249
000

<210> 2250

<400> 2250
000

<210> 2251

<400> 2251
000

<210> 2252

<400> 2252
000

<210> 2253

<400> 2253
000

<210> 2254

<400> 2254
000

<210> 2255

<400> 2255
000

<210> 2256

<400> 2256
000

<210> 2257

<400> 2257
000

<210> 2258

<400> 2258
000

<210> 2259

<400> 2259
000

<210> 2260

<400> 2260
000

<210> 2261

<400> 2261
000

<210> 2262

<400> 2262

000

<210> 2263

<400> 2263
000

<210> 2264

<400> 2264
000

<210> 2265

<400> 2265
000

<210> 2266

<400> 2266
000

<210> 2267

<400> 2267
000

<210> 2268

<400> 2268
000

<210> 2269

<400> 2269
000

<210> 2270

<400> 2270
000

<210> 2271

<400> 2271
000

<210> 2272

<400> 2272
000

<210> 2273

<400> 2273
000

<210> 2274

<400> 2274
000

<210> 2275

<400> 2275
000

<210> 2276

<400> 2276
000

<210> 2277

<400> 2277
000

<210> 2278

<400> 2278
000

<210> 2279

<400> 2279
000

<210> 2280

<400> 2280
000

<210> 2281

<400> 2281
000

<210> 2282

<400> 2282
000

<210> 2283

<400> 2283
000

<210> 2284

<400> 2284
000

<210> 2285

<400> 2285
000

<210> 2286

<400> 2286
000

<210> 2287

<400> 2287
000

<210> 2288

<400> 2288
000

<210> 2289

<400> 2289
000

<210> 2290

<400> 2290
000

<210> 2291

<400> 2291

000

<210> 2292

<400> 2292
000

<210> 2293

<400> 2293
000

<210> 2294

<400> 2294
000

<210> 2295

<400> 2295
000

<210> 2296

<400> 2296
000

<210> 2297

<400> 2297
000

<210> 2298

<400> 2298
000

<210> 2299

<400> 2299
000

<210> 2300

<400> 2300
000

<210> 2301

<400> 2301
000

<210> 2302

<400> 2302
000

<210> 2303

<400> 2303
000

<210> 2304

<400> 2304
000

<210> 2305

<400> 2305
000

<210> 2306

<400> 2306
000

<210> 2307

<400> 2307
000

<210> 2308

<400> 2308
000

<210> 2309

<400> 2309
000

<210> 2310

<400> 2310
000

<210> 2311

<400> 2311
000

<210> 2312

<400> 2312
000

<210> 2313

<400> 2313
000

<210> 2314

<400> 2314
000

<210> 2315

<400> 2315
000

<210> 2316

<400> 2316
000

<210> 2317

<400> 2317
000

<210> 2318

<400> 2318
000

<210> 2319

<400> 2319
000

<210> 2320

<400> 2320

000

<210> 2321

<400> 2321
000

<210> 2322

<400> 2322
000

<210> 2323

<400> 2323
000

<210> 2324

<400> 2324
000

<210> 2325

<400> 2325
000

<210> 2326

<400> 2326
000

<210> 2327

<400> 2327
000

<210> 2328

<400> 2328
000

<210> 2329

<400> 2329
000

<210> 2330

<400> 2330
000

<210> 2331

<400> 2331
000

<210> 2332

<400> 2332
000

<210> 2333

<400> 2333
000

<210> 2334

<400> 2334
000

<210> 2335

<400> 2335
000

<210> 2336

<400> 2336
000

<210> 2337

<400> 2337
000

<210> 2338

<400> 2338
000

<210> 2339

<400> 2339
000

<210> 2340

<400> 2340
000

<210> 2341

<400> 2341
000

<210> 2342

<400> 2342
000

<210> 2343

<400> 2343
000

<210> 2344

<400> 2344
000

<210> 2345

<400> 2345
000

<210> 2346

<400> 2346
000

<210> 2347

<400> 2347
000

<210> 2348

<400> 2348
000

<210> 2349

<400> 2349

000

<210> 2350

<400> 2350
000

<210> 2351

<400> 2351
000

<210> 2352

<400> 2352
000

<210> 2353

<400> 2353
000

<210> 2354

<400> 2354
000

<210> 2355

<400> 2355
000

<210> 2356

<400> 2356
000

<210> 2357

<400> 2357
000

<210> 2358

<400> 2358
000

<210> 2359

<400> 2359
000

<210> 2360

<400> 2360
000

<210> 2361

<400> 2361
000

<210> 2362

<400> 2362
000

<210> 2363

<400> 2363
000

<210> 2364

<400> 2364
000

<210> 2365

<400> 2365
000

<210> 2366

<400> 2366
000

<210> 2367

<400> 2367
000

<210> 2368

<400> 2368
000

<210> 2369

<400> 2369
000

<210> 2370

<400> 2370
000

<210> 2371

<400> 2371
000

<210> 2372

<400> 2372
000

<210> 2373

<400> 2373
000

<210> 2374

<400> 2374
000

<210> 2375

<400> 2375
000

<210> 2376

<400> 2376
000

<210> 2377

<400> 2377
000

<210> 2378

<400> 2378

000

<210> 2379

<400> 2379
000

<210> 2380

<400> 2380
000

<210> 2381

<400> 2381
000

<210> 2382

<400> 2382
000

<210> 2383

<400> 2383
000

<210> 2384

<400> 2384
000

<210> 2385

<400> 2385
000

<210> 2386

<400> 2386
000

<210> 2387

<400> 2387
000

<210> 2388

<400> 2388
000

<210> 2389

<400> 2389
000

<210> 2390

<400> 2390
000

<210> 2391

<400> 2391
000

<210> 2392

<400> 2392
000

<210> 2393

<400> 2393
000

<210> 2394

<400> 2394
000

<210> 2395

<400> 2395
000

<210> 2396

<400> 2396
000

<210> 2397

<400> 2397
000

<210> 2398

<400> 2398
000

<210> 2399

<400> 2399
000

<210> 2400

<400> 2400
000

<210> 2401

<400> 2401
000

<210> 2402

<400> 2402
000

<210> 2403

<400> 2403
000

<210> 2404

<400> 2404
000

<210> 2405

<400> 2405
000

<210> 2406

<400> 2406
000

<210> 2407

<400> 2407

000

<210> 2408

<400> 2408
000

<210> 2409

<400> 2409
000

<210> 2410

<400> 2410
000

<210> 2411

<400> 2411
000

<210> 2412

<400> 2412
000

<210> 2413

<400> 2413
000

<210> 2414

<400> 2414
000

<210> 2415

<400> 2415
000

<210> 2416

<400> 2416
000

<210> 2417

<400> 2417
000

<210> 2418

<400> 2418
000

<210> 2419

<400> 2419
000

<210> 2420

<400> 2420
000

<210> 2421

<400> 2421
000

<210> 2422

<400> 2422
000

<210> 2423

<400> 2423
000

<210> 2424

<400> 2424
000

<210> 2425

<400> 2425
000

<210> 2426

<400> 2426
000

<210> 2427

<400> 2427
000

<210> 2428

<400> 2428
000

<210> 2429

<400> 2429
000

<210> 2430

<400> 2430
000

<210> 2431

<400> 2431
000

<210> 2432

<400> 2432
000

<210> 2433

<400> 2433
000

<210> 2434

<400> 2434
000

<210> 2435

<400> 2435
000

<210> 2436

<400> 2436

000

<210> 2437

<400> 2437
000

<210> 2438

<400> 2438
000

<210> 2439

<400> 2439
000

<210> 2440

<400> 2440
000

<210> 2441

<400> 2441
000

<210> 2442

<400> 2442
000

<210> 2443

<400> 2443
000

<210> 2444

<400> 2444
000

<210> 2445

<400> 2445
000

<210> 2446

<400> 2446
000

<210> 2447

<400> 2447
000

<210> 2448

<400> 2448
000

<210> 2449

<400> 2449
000

<210> 2450

<400> 2450
000

<210> 2451

<400> 2451
000

<210> 2452

<400> 2452
000

<210> 2453

<400> 2453
000

<210> 2454

<400> 2454
000

<210> 2455

<400> 2455
000

<210> 2456

<400> 2456
000

<210> 2457

<400> 2457
000

<210> 2458

<400> 2458
000

<210> 2459

<400> 2459
000

<210> 2460

<400> 2460
000

<210> 2461

<400> 2461
000

<210> 2462

<400> 2462
000

<210> 2463

<400> 2463
000

<210> 2464

<400> 2464
000

<210> 2465

<400> 2465

000

<210> 2466

<400> 2466
000

<210> 2467

<400> 2467
000

<210> 2468

<400> 2468
000

<210> 2469

<400> 2469
000

<210> 2470

<400> 2470
000

<210> 2471

<400> 2471
000

<210> 2472

<400> 2472
000

<210> 2473

<400> 2473
000

<210> 2474

<400> 2474
000

<210> 2475

<400> 2475
000

<210> 2476

<400> 2476
000

<210> 2477

<400> 2477
000

<210> 2478

<400> 2478
000

<210> 2479

<400> 2479
000

<210> 2480

<400> 2480
000

<210> 2481
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 2481
Asp Leu Ser Asp Leu Ser Thr Phe Trp Leu Ser Gln
1 5 10

<210> 2482

<400> 2482
000

<210> 2483

<400> 2483
000

<210> 2484

<400> 2484
000

<210> 2485

<400> 2485
000

<210> 2486

<400> 2486
000

<210> 2487

<400> 2487
000

<210> 2488

<400> 2488
000

<210> 2489

<400> 2489
000

<210> 2490

<400> 2490
000

<210> 2491

<400> 2491
000

<210> 2492

<400> 2492
000

<210> 2493

<400> 2493
000

<210> 2494

<400> 2494
000

<210> 2495

<400> 2495
000

<210> 2496

<400> 2496
000

<210> 2497

<400> 2497
000

<210> 2498

<400> 2498
000

<210> 2499

<400> 2499
000

<210> 2500

<400> 2500
000

<210> 2501

<400> 2501
000

<210> 2502

<400> 2502
000

<210> 2503

<400> 2503
000

<210> 2504

<400> 2504
000

<210> 2505

<400> 2505
000

<210> 2506

<400> 2506
000

<210> 2507

<400> 2507
000

<210> 2508

<400> 2508
000

<210> 2509

<400> 2509
000

<210> 2510

<400> 2510
000

<210> 2511

<400> 2511
000

<210> 2512

<400> 2512
000

<210> 2513

<400> 2513
000

<210> 2514

<400> 2514
000

<210> 2515

<400> 2515
000

<210> 2516

<400> 2516
000

<210> 2517

<400> 2517
000

<210> 2518

<400> 2518
000

<210> 2519

<400> 2519
000

<210> 2520

<400> 2520
000

<210> 2521

<400> 2521
000

<210> 2522

<400> 2522
000

<210> 2523

<400> 2523
000

<210> 2524

<400> 2524
000

<210> 2525

<400> 2525
000

<210> 2526

<400> 2526
000

<210> 2527

<400> 2527
000

<210> 2528

<400> 2528
000

<210> 2529

<400> 2529
000

<210> 2530

<400> 2530
000

<210> 2531

<400> 2531
000

<210> 2532

<400> 2532
000

<210> 2533

<400> 2533
000

<210> 2534

<400> 2534
000

<210> 2535

<400> 2535
000

<210> 2536

<400> 2536
000

<210> 2537

<400> 2537
000

<210> 2538

<400> 2538
000

<210> 2539

<400> 2539
000

<210> 2540

<400> 2540
000

<210> 2541

<400> 2541
000

<210> 2542

<400> 2542
000

<210> 2543

<400> 2543
000

<210> 2544

<400> 2544
000

<210> 2545

<400> 2545
000

<210> 2546

<400> 2546
000

<210> 2547

<400> 2547
000

<210> 2548

<400> 2548
000

<210> 2549

<400> 2549
000

<210> 2550

<400> 2550
000

<210> 2551

<400> 2551
000

<210> 2552

<400> 2552
000

<210> 2553

<400> 2553
000

<210> 2554

<400> 2554
000

<210> 2555

<400> 2555
000

<210> 2556

<400> 2556
000

<210> 2557

<400> 2557
000

<210> 2558

<400> 2558
000

<210> 2559

<400> 2559
000

<210> 2560

<400> 2560
000

<210> 2561

<400> 2561
000

<210> 2562

<400> 2562
000

<210> 2563

<400> 2563
000

<210> 2564

<400> 2564
000

<210> 2565

<400> 2565
000

<210> 2566

<400> 2566
000

<210> 2567

<400> 2567
000

<210> 2568

<400> 2568
000

<210> 2569

<400> 2569
000

<210> 2570

<400> 2570
000

<210> 2571

<400> 2571
000

<210> 2572

<400> 2572
000

<210> 2573

<400> 2573
000

<210> 2574

<400> 2574
000

<210> 2575

<400> 2575
000

<210> 2576

<400> 2576
000

<210> 2577

<400> 2577
000

<210> 2578

<400> 2578
000

<210> 2579

<400> 2579
000

<210> 2580

<400> 2580
000

<210> 2581

<400> 2581
000

<210> 2582

<400> 2582
000

<210> 2583

<400> 2583
000

<210> 2584

<400> 2584
000

<210> 2585

<400> 2585
000

<210> 2586

<400> 2586
000

<210> 2587

<400> 2587
000

<210> 2588

<400> 2588
000

<210> 2589

<400> 2589
000

<210> 2590

<400> 2590
000

<210> 2591

<400> 2591
000

<210> 2592

<400> 2592
000

<210> 2593

<400> 2593
000

<210> 2594

<400> 2594
000

<210> 2595

<400> 2595
000

<210> 2596

<400> 2596
000

<210> 2597

<400> 2597
000

<210> 2598

<400> 2598
000

<210> 2599

<400> 2599
000

<210> 2600

<400> 2600
000

<210> 2601

<400> 2601
000

<210> 2602

<400> 2602
000

<210> 2603

<400> 2603
000

<210> 2604

<400> 2604
000

<210> 2605

<400> 2605
000

<210> 2606

<400> 2606
000

<210> 2607

<400> 2607
000

<210> 2608

<400> 2608
000

<210> 2609

<400> 2609
000

<210> 2610

<400> 2610
000

<210> 2611

<400> 2611
000

<210> 2612

<400> 2612
000

<210> 2613

<400> 2613
000

<210> 2614

<400> 2614
000

<210> 2615

<400> 2615
000

<210> 2616

<400> 2616
000

<210> 2617

<400> 2617
000

<210> 2618

<400> 2618
000

<210> 2619

<400> 2619
000

<210> 2620

<400> 2620
000

<210> 2621

<400> 2621
000

<210> 2622

<400> 2622
000

<210> 2623

<400> 2623
000

<210> 2624

<400> 2624
000

<210> 2625

<400> 2625
000

<210> 2626

<400> 2626
000

<210> 2627

<400> 2627
000

<210> 2628

<400> 2628
000

<210> 2629

<400> 2629
000

<210> 2630

<400> 2630
000

<210> 2631

<400> 2631
000

<210> 2632

<400> 2632
000

<210> 2633

<400> 2633
000

<210> 2634

<400> 2634
000

<210> 2635

<400> 2635
000

<210> 2636

<400> 2636
000

<210> 2637

<400> 2637
000

<210> 2638

<400> 2638
000

<210> 2639

<400> 2639
000

<210> 2640

<400> 2640
000

<210> 2641

<400> 2641
000

<210> 2642

<400> 2642
000

<210> 2643

<400> 2643
000

<210> 2644

<400> 2644
000

<210> 2645

<400> 2645
000

<210> 2646

<400> 2646
000

<210> 2647

<400> 2647
000

<210> 2648

<400> 2648
000

<210> 2649

<400> 2649
000

<210> 2650

<400> 2650
000

<210> 2651

<400> 2651
000

<210> 2652

<400> 2652
000

<210> 2653

<400> 2653
000

<210> 2654

<400> 2654
000

<210> 2655

<400> 2655
000

<210> 2656

<400> 2656
000

<210> 2657

<400> 2657
000

<210> 2658

<400> 2658
000

<210> 2659

<400> 2659
000

<210> 2660

<400> 2660
000

<210> 2661

<400> 2661
000

<210> 2662

<400> 2662
000

<210> 2663

<400> 2663
000

<210> 2664

<400> 2664
000

<210> 2665

<400> 2665
000

<210> 2666

<400> 2666
000

<210> 2667

<400> 2667
000

<210> 2668

<400> 2668
000

<210> 2669

<400> 2669
000

<210> 2670

<400> 2670
000

<210> 2671

<400> 2671
000

<210> 2672

<400> 2672
000

<210> 2673

<400> 2673
000

<210> 2674

<400> 2674
000

<210> 2675

<400> 2675
000

<210> 2676

<400> 2676
000

<210> 2677

<400> 2677
000

<210> 2678

<400> 2678
000

<210> 2679

<400> 2679
000

<210> 2680

<400> 2680
000

<210> 2681

<400> 2681
000

<210> 2682

<400> 2682
000

<210> 2683

<400> 2683
000

<210> 2684

<400> 2684
000

<210> 2685

<400> 2685
000

<210> 2686

<400> 2686
000

<210> 2687

<400> 2687
000

<210> 2688

<400> 2688
000

<210> 2689

<400> 2689
000

<210> 2690

<400> 2690
000

<210> 2691

<400> 2691
000

<210> 2692

<400> 2692
000

<210> 2693

<400> 2693
000

<210> 2694

<400> 2694
000

<210> 2695

<400> 2695
000

<210> 2696

<400> 2696
000

<210> 2697

<400> 2697
000

<210> 2698

<400> 2698
000

<210> 2699

<400> 2699
000

<210> 2700

<400> 2700
000

<210> 2701

<400> 2701
000

<210> 2702

<400> 2702
000

<210> 2703

<400> 2703
000

<210> 2704

<400> 2704
000

<210> 2705

<400> 2705
000

<210> 2706

<400> 2706
000

<210> 2707

<400> 2707
000

<210> 2708

<400> 2708
000

<210> 2709

<400> 2709
000

<210> 2710

<400> 2710
000

<210> 2711

<400> 2711
000

<210> 2712

<400> 2712
000

<210> 2713

<400> 2713
000

<210> 2714

<400> 2714
000

<210> 2715

<400> 2715
000

<210> 2716

<400> 2716
000

<210> 2717

<400> 2717
000

<210> 2718

<400> 2718
000

<210> 2719

<400> 2719
000

<210> 2720

<400> 2720
000

<210> 2721

<400> 2721
000

<210> 2722

<400> 2722
000

<210> 2723

<400> 2723
000

<210> 2724

<400> 2724
000

<210> 2725

<400> 2725
000

<210> 2726

<400> 2726
000

<210> 2727

<400> 2727
000

<210> 2728

<400> 2728
000

<210> 2729

<400> 2729
000

<210> 2730

<400> 2730
000

<210> 2731

<400> 2731
000

<210> 2732

<400> 2732
000

<210> 2733

<400> 2733
000

<210> 2734

<400> 2734
000

<210> 2735

<400> 2735
000

<210> 2736

<400> 2736
000

<210> 2737

<400> 2737
000

<210> 2738

<400> 2738
000

<210> 2739

<400> 2739
000

<210> 2740

<400> 2740
000

<210> 2741

<400> 2741
000

<210> 2742

<400> 2742
000

<210> 2743

<400> 2743
000

<210> 2744

<400> 2744
000

<210> 2745

<400> 2745
000

<210> 2746

<400> 2746
000

<210> 2747

<400> 2747
000

<210> 2748

<400> 2748
000

<210> 2749

<400> 2749
000

<210> 2750

<400> 2750
000

<210> 2751

<400> 2751
000

<210> 2752

<400> 2752
000

<210> 2753

<400> 2753
000

<210> 2754

<400> 2754
000

<210> 2755

<400> 2755
000

<210> 2756

<400> 2756
000

<210> 2757

<400> 2757
000

<210> 2758

<400> 2758
000

<210> 2759

<400> 2759
000

<210> 2760

<400> 2760
000

<210> 2761

<400> 2761
000

<210> 2762

<400> 2762
000

<210> 2763

<400> 2763
000

<210> 2764

<400> 2764
000

<210> 2765

<400> 2765
000

<210> 2766

<400> 2766
000

<210> 2767

<400> 2767
000

<210> 2768

<400> 2768
000

<210> 2769

<400> 2769
000

<210> 2770

<400> 2770
000

<210> 2771

<400> 2771
000

<210> 2772

<400> 2772
000

<210> 2773

<400> 2773
000

<210> 2774

<400> 2774
000

<210> 2775

<400> 2775
000

<210> 2776

<400> 2776
000

<210> 2777

<400> 2777
000

<210> 2778

<400> 2778
000

<210> 2779

<400> 2779
000

<210> 2780

<400> 2780
000

<210> 2781

<400> 2781
000

<210> 2782

<400> 2782
000

<210> 2783

<400> 2783
000

<210> 2784

<400> 2784
000

<210> 2785

<400> 2785
000

<210> 2786

<400> 2786
000

<210> 2787

<400> 2787
000

<210> 2788

<400> 2788
000

<210> 2789

<400> 2789
000

<210> 2790

<400> 2790
000

<210> 2791

<400> 2791
000

<210> 2792

<400> 2792
000

<210> 2793

<400> 2793
000

<210> 2794

<400> 2794
000

<210> 2795

<400> 2795
000

<210> 2796

<400> 2796
000

<210> 2797

<400> 2797
000

<210> 2798

<400> 2798
000

<210> 2799

<400> 2799
000

<210> 2800

<400> 2800
000

<210> 2801

<400> 2801
000

<210> 2802

<400> 2802
000

<210> 2803

<400> 2803
000

<210> 2804

<400> 2804
000

<210> 2805

<400> 2805
000

<210> 2806

<400> 2806
000

<210> 2807

<400> 2807
000

<210> 2808

<400> 2808
000

<210> 2809

<400> 2809
000

<210> 2810

<400> 2810
000

<210> 2811

<400> 2811
000

<210> 2812

<400> 2812
000

<210> 2813

<400> 2813
000

<210> 2814

<400> 2814
000

<210> 2815

<400> 2815
000

<210> 2816

<400> 2816
000

<210> 2817

<400> 2817
000

<210> 2818

<400> 2818
000

<210> 2819

<400> 2819
000

<210> 2820

<400> 2820
000

<210> 2821

<400> 2821
000

<210> 2822

<400> 2822
000

<210> 2823

<400> 2823
000

<210> 2824

<400> 2824
000

<210> 2825

<400> 2825
000

<210> 2826

<400> 2826
000

<210> 2827

<400> 2827
000

<210> 2828

<400> 2828
000

<210> 2829

<400> 2829
000

<210> 2830

<400> 2830
000

<210> 2831

<400> 2831
000

<210> 2832

<400> 2832
000

<210> 2833

<400> 2833
000

<210> 2834

<400> 2834
000

<210> 2835

<400> 2835
000

<210> 2836

<400> 2836
000

<210> 2837

<400> 2837
000

<210> 2838

<400> 2838
000

<210> 2839

<400> 2839
000

<210> 2840

<400> 2840
000

<210> 2841

<400> 2841
000

<210> 2842

<400> 2842
000

<210> 2843

<400> 2843
000

<210> 2844

<400> 2844
000

<210> 2845

<400> 2845
000

<210> 2846

<400> 2846
000

<210> 2847

<400> 2847
000

<210> 2848

<400> 2848
000

<210> 2849

<400> 2849
000

<210> 2850

<400> 2850
000

<210> 2851

<400> 2851
000

<210> 2852

<400> 2852
000

<210> 2853

<400> 2853
000

<210> 2854

<400> 2854
000

<210> 2855

<400> 2855
000

<210> 2856

<400> 2856
000

<210> 2857

<400> 2857
000

<210> 2858

<400> 2858
000

<210> 2859

<400> 2859
000

<210> 2860

<400> 2860
000

<210> 2861

<400> 2861
000

<210> 2862

<400> 2862
000

<210> 2863

<400> 2863
000

<210> 2864

<400> 2864
000

<210> 2865

<400> 2865
000

<210> 2866

<400> 2866
000

<210> 2867

<400> 2867
000

<210> 2868

<400> 2868
000

<210> 2869

<400> 2869
000

<210> 2870

<400> 2870
000

<210> 2871

<400> 2871
000

<210> 2872

<400> 2872
000

<210> 2873

<400> 2873
000

<210> 2874

<400> 2874
000

<210> 2875

<400> 2875
000

<210> 2876

<400> 2876
000

<210> 2877

<400> 2877
000

<210> 2878

<400> 2878
000

<210> 2879

<400> 2879
000

<210> 2880

<400> 2880
000

<210> 2881

<400> 2881
000

<210> 2882

<400> 2882
000

<210> 2883

<400> 2883
000

<210> 2884

<400> 2884
000

<210> 2885

<400> 2885
000

<210> 2886

<400> 2886
000

<210> 2887

<400> 2887
000

<210> 2888

<400> 2888
000

<210> 2889

<400> 2889
000

<210> 2890

<400> 2890
000

<210> 2891

<400> 2891
000

<210> 2892

<400> 2892
000

<210> 2893

<400> 2893
000

<210> 2894

<400> 2894
000

<210> 2895

<400> 2895
000

<210> 2896

<400> 2896
000

<210> 2897

<400> 2897
000

<210> 2898

<400> 2898
000

<210> 2899

<400> 2899
000

<210> 2900

<400> 2900
000

<210> 2901

<400> 2901
000

<210> 2902

<400> 2902
000

<210> 2903

<400> 2903
000

<210> 2904

<400> 2904
000

<210> 2905

<400> 2905
000

<210> 2906

<400> 2906
000

<210> 2907

<400> 2907
000

<210> 2908

<400> 2908
000

<210> 2909

<400> 2909
000

<210> 2910

<400> 2910
000

<210> 2911

<400> 2911
000

<210> 2912

<400> 2912
000

<210> 2913

<400> 2913
000

<210> 2914

<400> 2914
000

<210> 2915

<400> 2915
000

<210> 2916

<400> 2916
000

<210> 2917

<400> 2917
000

<210> 2918

<400> 2918
000

<210> 2919

<400> 2919
000

<210> 2920

<400> 2920
000

<210> 2921

<400> 2921
000

<210> 2922

<400> 2922
000

<210> 2923

<400> 2923
000

<210> 2924

<400> 2924
000

<210> 2925

<400> 2925
000

<210> 2926

<400> 2926
000

<210> 2927

<400> 2927
000

<210> 2928

<400> 2928
000

<210> 2929

<400> 2929
000

<210> 2930

<400> 2930
000

<210> 2931

<400> 2931
000

<210> 2932

<400> 2932
000

<210> 2933

<400> 2933
000

<210> 2934

<400> 2934
000

<210> 2935

<400> 2935
000

<210> 2936

<400> 2936
000

<210> 2937

<400> 2937
000

<210> 2938

<400> 2938
000

<210> 2939

<400> 2939
000

<210> 2940

<400> 2940
000

<210> 2941

<400> 2941
000

<210> 2942

<400> 2942
000

<210> 2943

<400> 2943
000

<210> 2944

<400> 2944
000

<210> 2945

<400> 2945
000

<210> 2946

<400> 2946
000

<210> 2947

<400> 2947
000

<210> 2948

<400> 2948
000

<210> 2949

<400> 2949
000

<210> 2950

<400> 2950
000

<210> 2951

<400> 2951
000

<210> 2952

<400> 2952
000

<210> 2953

<400> 2953
000

<210> 2954

<400> 2954
000

<210> 2955

<400> 2955
000

<210> 2956

<400> 2956
000

<210> 2957

<400> 2957
000

<210> 2958

<400> 2958
000

<210> 2959

<400> 2959
000

<210> 2960

<400> 2960
000

<210> 2961

<400> 2961
000

<210> 2962

<400> 2962
000

<210> 2963

<400> 2963
000

<210> 2964

<400> 2964
000

<210> 2965

<400> 2965
000

<210> 2966

<400> 2966
000

<210> 2967

<400> 2967
000

<210> 2968

<400> 2968
000

<210> 2969

<400> 2969
000

<210> 2970

<400> 2970
000

<210> 2971

<400> 2971
000

<210> 2972

<400> 2972
000

<210> 2973

<400> 2973
000

<210> 2974

<400> 2974
000

<210> 2975

<400> 2975
000

<210> 2976

<400> 2976
000

<210> 2977

<400> 2977
000

<210> 2978

<400> 2978
000

<210> 2979

<400> 2979
000

<210> 2980

<400> 2980
000

<210> 2981

<400> 2981
000

<210> 2982

<400> 2982
000

<210> 2983

<400> 2983
000

<210> 2984

<400> 2984
000

<210> 2985

<400> 2985
000

<210> 2986

<400> 2986
000

<210> 2987

<400> 2987
000

<210> 2988

<400> 2988
000

<210> 2989

<400> 2989
000

<210> 2990

<400> 2990
000

<210> 2991

<400> 2991
000

<210> 2992

<400> 2992
000

<210> 2993

<400> 2993
000

<210> 2994

<400> 2994
000

<210> 2995

<400> 2995
000

<210> 2996

<400> 2996
000

<210> 2997

<400> 2997
000

<210> 2998

<400> 2998
000

<210> 2999

<400> 2999
000

<210> 3000

<400> 3000
000

<210> 3001

<400> 3001
000

<210> 3002

<400> 3002
000

<210> 3003

<400> 3003
000

<210> 3004

<400> 3004
000

<210> 3005

<400> 3005
000

<210> 3006

<400> 3006
000

<210> 3007

<400> 3007
000

<210> 3008

<400> 3008
000

<210> 3009

<400> 3009
000

<210> 3010

<400> 3010
000

<210> 3011

<400> 3011
000

<210> 3012

<400> 3012
000

<210> 3013

<400> 3013
000

<210> 3014

<400> 3014
000

<210> 3015

<400> 3015
000

<210> 3016

<400> 3016
000

<210> 3017

<400> 3017
000

<210> 3018

<400> 3018
000

<210> 3019

<400> 3019
000

<210> 3020

<400> 3020
000

<210> 3021

<400> 3021
000

<210> 3022

<400> 3022
000

<210> 3023

<400> 3023
000

<210> 3024

<400> 3024
000

<210> 3025

<400> 3025
000

<210> 3026

<400> 3026
000

<210> 3027

<400> 3027
000

<210> 3028

<400> 3028
000

<210> 3029

<400> 3029
000

<210> 3030

<400> 3030
000

<210> 3031

<400> 3031
000

<210> 3032

<400> 3032
000

<210> 3033

<400> 3033
000

<210> 3034

<400> 3034
000

<210> 3035

<400> 3035
000

<210> 3036

<400> 3036
000

<210> 3037

<400> 3037
000

<210> 3038

<400> 3038
000

<210> 3039

<400> 3039
000

<210> 3040

<400> 3040
000

<210> 3041

<400> 3041
000

<210> 3042

<400> 3042
000

<210> 3043

<400> 3043
000

<210> 3044

<400> 3044
000

<210> 3045

<400> 3045
000

<210> 3046

<400> 3046
000

<210> 3047

<400> 3047
000

<210> 3048

<400> 3048
000

<210> 3049

<400> 3049
000

<210> 3050

<400> 3050
000

<210> 3051

<400> 3051
000

<210> 3052

<400> 3052
000

<210> 3053

<400> 3053
000

<210> 3054

<400> 3054
000

<210> 3055

<400> 3055
000

<210> 3056

<400> 3056
000

<210> 3057

<400> 3057
000

<210> 3058

<400> 3058
000

<210> 3059

<400> 3059
000

<210> 3060

<400> 3060
000

<210> 3061

<400> 3061
000

<210> 3062

<400> 3062
000

<210> 3063

<400> 3063
000

<210> 3064

<400> 3064
000

<210> 3065

<400> 3065
000

<210> 3066

<400> 3066
000

<210> 3067

<400> 3067
000

<210> 3068

<400> 3068
000

<210> 3069

<400> 3069
000

<210> 3070

<400> 3070
000

<210> 3071

<400> 3071
000

<210> 3072

<400> 3072
000

<210> 3073

<400> 3073
000

<210> 3074

<400> 3074
000

<210> 3075

<400> 3075
000

<210> 3076

<400> 3076
000

<210> 3077

<400> 3077
000

<210> 3078

<400> 3078
000

<210> 3079

<400> 3079
000

<210> 3080

<400> 3080
000

<210> 3081

<400> 3081
000

<210> 3082

<400> 3082
000

<210> 3083

<400> 3083
000

<210> 3084

<400> 3084
000

<210> 3085

<400> 3085
000

<210> 3086

<400> 3086
000

<210> 3087

<400> 3087
000

<210> 3088

<400> 3088
000

<210> 3089

<400> 3089
000

<210> 3090

<400> 3090
000

<210> 3091

<400> 3091
000

<210> 3092

<400> 3092
000

<210> 3093

<400> 3093
000

<210> 3094

<400> 3094
000

<210> 3095

<400> 3095
000

<210> 3096

<400> 3096
000

<210> 3097

<400> 3097
000

<210> 3098

<400> 3098
000

<210> 3099

<400> 3099
000

<210> 3100

<400> 3100
000

<210> 3101

<400> 3101
000

<210> 3102

<400> 3102
000

<210> 3103

<400> 3103
000

<210> 3104

<400> 3104
000

<210> 3105

<400> 3105
000

<210> 3106

<400> 3106
000

<210> 3107

<400> 3107
000

<210> 3108

<400> 3108
000

<210> 3109

<400> 3109
000

<210> 3110

<400> 3110
000

<210> 3111

<400> 3111
000

<210> 3112

<400> 3112
000

<210> 3113

<400> 3113
000

<210> 3114

<400> 3114
000

<210> 3115

<400> 3115
000

<210> 3116

<400> 3116
000

<210> 3117

<400> 3117
000

<210> 3118

<400> 3118
000

<210> 3119

<400> 3119
000

<210> 3120

<400> 3120
000

<210> 3121

<400> 3121
000

<210> 3122

<400> 3122
000

<210> 3123

<400> 3123
000

<210> 3124

<400> 3124
000

<210> 3125

<400> 3125
000

<210> 3126

<400> 3126
000

<210> 3127

<400> 3127
000

<210> 3128

<400> 3128
000

<210> 3129

<400> 3129
000

<210> 3130

<400> 3130
000

<210> 3131

<400> 3131
000

<210> 3132

<400> 3132
000

<210> 3133

<400> 3133
000

<210> 3134

<400> 3134
000

<210> 3135

<400> 3135
000

<210> 3136

<400> 3136
000

<210> 3137

<400> 3137
000

<210> 3138

<400> 3138
000

<210> 3139

<400> 3139
000

<210> 3140

<400> 3140
000

<210> 3141

<400> 3141
000

<210> 3142

<400> 3142
000

<210> 3143

<400> 3143
000

<210> 3144

<400> 3144
000

<210> 3145

<400> 3145
000

<210> 3146

<400> 3146
000

<210> 3147

<400> 3147
000

<210> 3148

<400> 3148
000

<210> 3149

<400> 3149
000

<210> 3150

<400> 3150
000

<210> 3151

<400> 3151
000

<210> 3152

<400> 3152
000

<210> 3153

<400> 3153
000

<210> 3154

<400> 3154
000

<210> 3155

<400> 3155
000

<210> 3156

<400> 3156
000

<210> 3157

<400> 3157
000

<210> 3158

<400> 3158
000

<210> 3159

<400> 3159
000

<210> 3160

<400> 3160
000

<210> 3161

<400> 3161
000

<210> 3162

<400> 3162
000

<210> 3163

<400> 3163
000

<210> 3164

<400> 3164
000

<210> 3165

<400> 3165
000

<210> 3166

<400> 3166
000

<210> 3167

<400> 3167
000

<210> 3168

<400> 3168
000

<210> 3169

<400> 3169
000

<210> 3170

<400> 3170
000

<210> 3171

<400> 3171
000

<210> 3172

<400> 3172
000

<210> 3173

<400> 3173
000

<210> 3174

<400> 3174
000

<210> 3175

<400> 3175
000

<210> 3176

<400> 3176
000

<210> 3177

<400> 3177
000

<210> 3178

<400> 3178
000

<210> 3179

<400> 3179
000

<210> 3180

<400> 3180
000

<210> 3181

<400> 3181
000

<210> 3182

<400> 3182
000

<210> 3183

<400> 3183
000

<210> 3184

<400> 3184
000

<210> 3185

<400> 3185
000

<210> 3186

<400> 3186
000

<210> 3187

<400> 3187
000

<210> 3188

<400> 3188
000

<210> 3189

<400> 3189
000

<210> 3190

<400> 3190
000

<210> 3191

<400> 3191
000

<210> 3192

<400> 3192
000

<210> 3193

<400> 3193
000

<210> 3194

<400> 3194
000

<210> 3195

<400> 3195
000

<210> 3196

<400> 3196
000

<210> 3197

<400> 3197
000

<210> 3198

<400> 3198
000

<210> 3199

<400> 3199
000

<210> 3200

<400> 3200
000

<210> 3201

<400> 3201
000

<210> 3202

<400> 3202
000

<210> 3203

<400> 3203
000

<210> 3204

<400> 3204
000

<210> 3205

<400> 3205
000

<210> 3206

<400> 3206
000

<210> 3207

<400> 3207
000

<210> 3208

<400> 3208
000

<210> 3209

<400> 3209
000

<210> 3210

<400> 3210
000

<210> 3211

<400> 3211
000

<210> 3212

<400> 3212
000

<210> 3213

<400> 3213
000

<210> 3214

<400> 3214
000

<210> 3215

<400> 3215
000

<210> 3216

<400> 3216
000

<210> 3217

<400> 3217
000

<210> 3218

<400> 3218
000

<210> 3219

<400> 3219
000

<210> 3220

<400> 3220
000

<210> 3221

<400> 3221
000

<210> 3222

<400> 3222
000

<210> 3223

<400> 3223
000

<210> 3224

<400> 3224
000

<210> 3225

<400> 3225
000

<210> 3226

<400> 3226
000

<210> 3227

<400> 3227
000

<210> 3228

<400> 3228
000

<210> 3229

<400> 3229
000

<210> 3230

<400> 3230
000

<210> 3231

<400> 3231
000

<210> 3232

<400> 3232
000

<210> 3233

<400> 3233
000

<210> 3234

<400> 3234
000

<210> 3235

<400> 3235
000

<210> 3236

<400> 3236
000

<210> 3237

<400> 3237
000

<210> 3238

<400> 3238
000

<210> 3239

<400> 3239
000

<210> 3240

<400> 3240
000

<210> 3241

<400> 3241
000

<210> 3242

<400> 3242
000

<210> 3243

<400> 3243
000

<210> 3244

<400> 3244
000

<210> 3245

<400> 3245
000

<210> 3246

<400> 3246
000

<210> 3247

<400> 3247
000

<210> 3248

<400> 3248
000

<210> 3249

<400> 3249
000

<210> 3250

<400> 3250
000

<210> 3251

<400> 3251
000

<210> 3252

<400> 3252
000

<210> 3253

<400> 3253
000

<210> 3254

<400> 3254
000

<210> 3255

<400> 3255
000

<210> 3256

<400> 3256
000

<210> 3257

<400> 3257
000

<210> 3258

<400> 3258
000

<210> 3259

<400> 3259
000

<210> 3260

<400> 3260
000

<210> 3261

<400> 3261
000

<210> 3262

<400> 3262
000

<210> 3263

<400> 3263
000

<210> 3264

<400> 3264
000

<210> 3265

<400> 3265
000

<210> 3266

<400> 3266
000

<210> 3267

<400> 3267
000

<210> 3268

<400> 3268
000

<210> 3269

<400> 3269
000

<210> 3270

<400> 3270
000

<210> 3271

<400> 3271
000

<210> 3272

<400> 3272
000

<210> 3273

<400> 3273
000

<210> 3274

<400> 3274
000

<210> 3275

<400> 3275
000

<210> 3276

<400> 3276
000

<210> 3277

<400> 3277
000

<210> 3278

<400> 3278
000

<210> 3279

<400> 3279
000

<210> 3280

<400> 3280
000

<210> 3281

<400> 3281
000

<210> 3282

<400> 3282
000

<210> 3283

<400> 3283
000

<210> 3284

<400> 3284
000

<210> 3285

<400> 3285
000

<210> 3286

<400> 3286
000

<210> 3287

<400> 3287
000

<210> 3288

<400> 3288
000

<210> 3289

<400> 3289
000

<210> 3290

<400> 3290
000

<210> 3291

<400> 3291
000

<210> 3292

<400> 3292
000

<210> 3293

<400> 3293
000

<210> 3294

<400> 3294
000

<210> 3295

<400> 3295
000

<210> 3296

<400> 3296
000

<210> 3297

<400> 3297
000

<210> 3298

<400> 3298
000

<210> 3299

<400> 3299
000

<210> 3300

<400> 3300
000

<210> 3301

<400> 3301
000

<210> 3302

<400> 3302
000

<210> 3303

<400> 3303
000

<210> 3304

<400> 3304
000

<210> 3305

<400> 3305
000

<210> 3306

<400> 3306
000

<210> 3307

<400> 3307
000

<210> 3308

<400> 3308
000

<210> 3309

<400> 3309
000

<210> 3310

<400> 3310
000

<210> 3311

<400> 3311
000

<210> 3312

<400> 3312
000

<210> 3313

<400> 3313
000

<210> 3314

<400> 3314
000

<210> 3315

<400> 3315
000

<210> 3316

<400> 3316
000

<210> 3317

<400> 3317
000

<210> 3318

<400> 3318
000

<210> 3319

<400> 3319
000

<210> 3320

<400> 3320
000

<210> 3321

<400> 3321
000

<210> 3322

<400> 3322
000

<210> 3323

<400> 3323
000

<210> 3324

<400> 3324
000

<210> 3325

<400> 3325
000

<210> 3326

<400> 3326
000

<210> 3327

<400> 3327
000

<210> 3328

<400> 3328
000

<210> 3329

<400> 3329
000

<210> 3330

<400> 3330
000

<210> 3331

<400> 3331
000

<210> 3332

<400> 3332
000

<210> 3333

<400> 3333
000

<210> 3334

<400> 3334
000

<210> 3335

<400> 3335
000

<210> 3336

<400> 3336
000

<210> 3337

<400> 3337
000

<210> 3338

<400> 3338
000

<210> 3339

<400> 3339
000

<210> 3340

<400> 3340
000

<210> 3341

<400> 3341
000

<210> 3342

<400> 3342
000

<210> 3343

<400> 3343
000

<210> 3344

<400> 3344
000

<210> 3345

<400> 3345
000

<210> 3346

<400> 3346
000

<210> 3347

<400> 3347
000

<210> 3348

<400> 3348
000

<210> 3349

<400> 3349
000

<210> 3350

<400> 3350
000

<210> 3351

<400> 3351
000

<210> 3352

<400> 3352
000

<210> 3353

<400> 3353
000

<210> 3354

<400> 3354
000

<210> 3355

<400> 3355
000

<210> 3356

<400> 3356
000

<210> 3357

<400> 3357
000

<210> 3358

<400> 3358
000

<210> 3359

<400> 3359
000

<210> 3360

<400> 3360
000

<210> 3361

<400> 3361
000

<210> 3362

<400> 3362
000

<210> 3363

<400> 3363
000

<210> 3364

<400> 3364
000

<210> 3365

<400> 3365
000

<210> 3366

<400> 3366
000

<210> 3367

<400> 3367
000

<210> 3368

<400> 3368
000

<210> 3369

<400> 3369
000

<210> 3370

<400> 3370
000

<210> 3371

<400> 3371
000

<210> 3372

<400> 3372
000

<210> 3373

<400> 3373
000

<210> 3374

<400> 3374
000

<210> 3375

<400> 3375
000

<210> 3376

<400> 3376
000

<210> 3377

<400> 3377
000

<210> 3378

<400> 3378
000

<210> 3379

<400> 3379
000

<210> 3380

<400> 3380
000

<210> 3381

<400> 3381
000

<210> 3382

<400> 3382
000

<210> 3383

<400> 3383
000

<210> 3384

<400> 3384
000

<210> 3385

<400> 3385
000

<210> 3386

<400> 3386
000

<210> 3387

<400> 3387
000

<210> 3388

<400> 3388
000

<210> 3389

<400> 3389
000

<210> 3390

<400> 3390
000

<210> 3391

<400> 3391
000

<210> 3392

<400> 3392
000

<210> 3393

<400> 3393
000

<210> 3394

<400> 3394
000

<210> 3395

<400> 3395
000

<210> 3396

<400> 3396
000

<210> 3397

<400> 3397
000

<210> 3398

<400> 3398
000

<210> 3399

<400> 3399
000

<210> 3400

<400> 3400
000

<210> 3401

<400> 3401
000

<210> 3402

<400> 3402
000

<210> 3403

<400> 3403
000

<210> 3404

<400> 3404
000

<210> 3405

<400> 3405
000

<210> 3406

<400> 3406
000

<210> 3407

<400> 3407
000

<210> 3408

<400> 3408
000

<210> 3409

<400> 3409
000

<210> 3410

<400> 3410
000

<210> 3411

<400> 3411
000

<210> 3412

<400> 3412
000

<210> 3413

<400> 3413
000

<210> 3414

<400> 3414
000

<210> 3415

<400> 3415
000

<210> 3416

<400> 3416
000

<210> 3417

<400> 3417
000

<210> 3418

<400> 3418
000

<210> 3419

<400> 3419
000

<210> 3420

<400> 3420
000

<210> 3421

<400> 3421
000

<210> 3422

<400> 3422
000

<210> 3423

<400> 3423
000

<210> 3424

<400> 3424
000

<210> 3425

<400> 3425
000

<210> 3426

<400> 3426
000

<210> 3427

<400> 3427
000

<210> 3428

<400> 3428
000

<210> 3429

<400> 3429
000

<210> 3430

<400> 3430
000

<210> 3431

<400> 3431
000

<210> 3432

<400> 3432
000

<210> 3433

<400> 3433
000

<210> 3434

<400> 3434
000

<210> 3435

<400> 3435
000

<210> 3436

<400> 3436
000

<210> 3437

<400> 3437
000

<210> 3438

<400> 3438
000

<210> 3439

<400> 3439
000

<210> 3440

<400> 3440
000

<210> 3441

<400> 3441
000

<210> 3442

<400> 3442
000

<210> 3443

<400> 3443
000

<210> 3444

<400> 3444
000

<210> 3445

<400> 3445
000

<210> 3446

<400> 3446
000

<210> 3447

<400> 3447
000

<210> 3448

<400> 3448
000

<210> 3449

<400> 3449
000

<210> 3450

<400> 3450
000

<210> 3451

<400> 3451
000

<210> 3452

<400> 3452
000

<210> 3453

<400> 3453
000

<210> 3454

<400> 3454
000

<210> 3455

<400> 3455
000

<210> 3456

<400> 3456
000

<210> 3457

<400> 3457
000

<210> 3458

<400> 3458
000

<210> 3459

<400> 3459
000

<210> 3460

<400> 3460
000

<210> 3461

<400> 3461
000

<210> 3462

<400> 3462
000

<210> 3463

<400> 3463
000

<210> 3464

<400> 3464
000

<210> 3465

<400> 3465
000

<210> 3466

<400> 3466
000

<210> 3467

<400> 3467
000

<210> 3468

<400> 3468
000

<210> 3469

<400> 3469
000

<210> 3470

<400> 3470
000

<210> 3471

<400> 3471
000

<210> 3472

<400> 3472
000

<210> 3473

<400> 3473
000

<210> 3474

<400> 3474
000

<210> 3475

<400> 3475
000

<210> 3476

<400> 3476
000

<210> 3477

<400> 3477
000

<210> 3478

<400> 3478
000

<210> 3479

<400> 3479
000

<210> 3480

<400> 3480
000

<210> 3481

<400> 3481
000

<210> 3482

<400> 3482
000

<210> 3483

<400> 3483
000

<210> 3484

<400> 3484
000

<210> 3485

<400> 3485
000

<210> 3486

<400> 3486
000

<210> 3487

<400> 3487
000

<210> 3488

<400> 3488
000

<210> 3489

<400> 3489
000

<210> 3490

<400> 3490
000

<210> 3491

<400> 3491
000

<210> 3492

<400> 3492
000

<210> 3493

<400> 3493
000

<210> 3494

<400> 3494
000

<210> 3495

<400> 3495
000

<210> 3496

<400> 3496
000

<210> 3497

<400> 3497
000

<210> 3498

<400> 3498
000

<210> 3499

<400> 3499
000

<210> 3500

<400> 3500
000

<210> 3501

<400> 3501
000

<210> 3502

<400> 3502
000

<210> 3503

<400> 3503
000

<210> 3504

<400> 3504
000

<210> 3505

<400> 3505
000

<210> 3506

<400> 3506
000

<210> 3507

<400> 3507
000

<210> 3508

<400> 3508
000

<210> 3509

<400> 3509
000

<210> 3510

<400> 3510
000

<210> 3511

<400> 3511
000

<210> 3512

<400> 3512
000

<210> 3513

<400> 3513
000

<210> 3514

<400> 3514
000

<210> 3515

<400> 3515
000

<210> 3516

<400> 3516
000

<210> 3517

<400> 3517
000

<210> 3518

<400> 3518
000

<210> 3519

<400> 3519
000

<210> 3520

<400> 3520
000

<210> 3521

<400> 3521
000

<210> 3522

<400> 3522
000

<210> 3523

<400> 3523
000

<210> 3524

<400> 3524
000

<210> 3525

<400> 3525
000

<210> 3526

<400> 3526
000

<210> 3527

<400> 3527
000

<210> 3528

<400> 3528
000

<210> 3529

<400> 3529
000

<210> 3530

<400> 3530
000

<210> 3531

<400> 3531
000

<210> 3532

<400> 3532
000

<210> 3533

<400> 3533
000

<210> 3534

<400> 3534
000

<210> 3535

<400> 3535
000

<210> 3536

<400> 3536
000

<210> 3537

<400> 3537
000

<210> 3538

<400> 3538
000

<210> 3539

<400> 3539
000

<210> 3540

<400> 3540
000

<210> 3541

<400> 3541
000

<210> 3542

<400> 3542
000

<210> 3543

<400> 3543
000

<210> 3544

<400> 3544
000

<210> 3545

<400> 3545
000

<210> 3546

<400> 3546
000

<210> 3547

<400> 3547
000

<210> 3548

<400> 3548
000

<210> 3549

<400> 3549
000

<210> 3550

<400> 3550
000

<210> 3551

<400> 3551
000

<210> 3552

<400> 3552
000

<210> 3553

<400> 3553
000

<210> 3554

<400> 3554
000

<210> 3555

<400> 3555
000

<210> 3556

<400> 3556
000

<210> 3557

<400> 3557
000

<210> 3558

<400> 3558
000

<210> 3559

<400> 3559
000

<210> 3560

<400> 3560
000

<210> 3561

<400> 3561
000

<210> 3562

<400> 3562
000

<210> 3563

<400> 3563
000

<210> 3564

<400> 3564
000

<210> 3565

<400> 3565
000

<210> 3566

<400> 3566
000

<210> 3567

<400> 3567
000

<210> 3568

<400> 3568
000

<210> 3569

<400> 3569
000

<210> 3570

<400> 3570
000

<210> 3571

<400> 3571
000

<210> 3572

<400> 3572
000

<210> 3573

<400> 3573
000

<210> 3574

<400> 3574
000

<210> 3575

<400> 3575
000

<210> 3576

<400> 3576
000

<210> 3577

<400> 3577
000

<210> 3578

<400> 3578
000

<210> 3579

<400> 3579
000

<210> 3580

<400> 3580
000

<210> 3581

<400> 3581
000

<210> 3582

<400> 3582
000

<210> 3583

<400> 3583
000

<210> 3584

<400> 3584
000

<210> 3585

<400> 3585
000

<210> 3586

<400> 3586
000

<210> 3587

<400> 3587
000

<210> 3588

<400> 3588
000

<210> 3589

<400> 3589
000

<210> 3590

<400> 3590
000

<210> 3591

<400> 3591
000

<210> 3592

<400> 3592
000

<210> 3593

<400> 3593
000

<210> 3594

<400> 3594
000

<210> 3595

<400> 3595
000

<210> 3596

<400> 3596
000

<210> 3597

<400> 3597
000

<210> 3598

<400> 3598
000

<210> 3599

<400> 3599
000

<210> 3600

<400> 3600
000

<210> 3601

<400> 3601
000

<210> 3602

<400> 3602
000

<210> 3603

<400> 3603
000

<210> 3604

<400> 3604
000

<210> 3605

<400> 3605
000

<210> 3606

<400> 3606
000

<210> 3607

<400> 3607
000

<210> 3608

<400> 3608
000

<210> 3609

<400> 3609
000

<210> 3610

<400> 3610
000

<210> 3611

<400> 3611
000

<210> 3612

<400> 3612
000

<210> 3613

<400> 3613
000

<210> 3614

<400> 3614
000

<210> 3615

<400> 3615
000

<210> 3616

<400> 3616
000

<210> 3617

<400> 3617
000

<210> 3618

<400> 3618
000

<210> 3619

<400> 3619
000

<210> 3620

<400> 3620
000

<210> 3621

<400> 3621
000

<210> 3622

<400> 3622
000

<210> 3623

<400> 3623
000

<210> 3624

<400> 3624
000

<210> 3625

<400> 3625
000

<210> 3626

<400> 3626
000

<210> 3627

<400> 3627
000

<210> 3628

<400> 3628
000

<210> 3629

<400> 3629
000

<210> 3630

<400> 3630
000

<210> 3631

<400> 3631
000

<210> 3632

<400> 3632
000

<210> 3633

<400> 3633
000

<210> 3634

<400> 3634
000

<210> 3635

<400> 3635
000

<210> 3636

<400> 3636
000

<210> 3637

<400> 3637
000

<210> 3638

<400> 3638
000

<210> 3639

<400> 3639
000

<210> 3640

<400> 3640
000

<210> 3641

<400> 3641
000

<210> 3642

<400> 3642
000

<210> 3643

<400> 3643
000

<210> 3644

<400> 3644
000

<210> 3645

<400> 3645
000

<210> 3646

<400> 3646
000

<210> 3647

<400> 3647
000

<210> 3648

<400> 3648
000

<210> 3649

<400> 3649
000

<210> 3650

<400> 3650
000

<210> 3651

<400> 3651
000

<210> 3652

<400> 3652
000

<210> 3653

<400> 3653
000

<210> 3654

<400> 3654
000

<210> 3655

<400> 3655
000

<210> 3656

<400> 3656
000

<210> 3657

<400> 3657
000

<210> 3658

<400> 3658
000

<210> 3659

<400> 3659
000

<210> 3660

<400> 3660
000

<210> 3661

<400> 3661
000

<210> 3662

<400> 3662
000

<210> 3663

<400> 3663
000

<210> 3664

<400> 3664
000

<210> 3665

<400> 3665
000

<210> 3666

<400> 3666
000

<210> 3667

<400> 3667
000

<210> 3668

<400> 3668
000

<210> 3669

<400> 3669
000

<210> 3670

<400> 3670
000

<210> 3671

<400> 3671
000

<210> 3672

<400> 3672
000

<210> 3673

<400> 3673
000

<210> 3674

<400> 3674
000

<210> 3675

<400> 3675
000

<210> 3676

<400> 3676
000

<210> 3677

<400> 3677
000

<210> 3678

<400> 3678
000

<210> 3679

<400> 3679
000

<210> 3680

<400> 3680
000

<210> 3681

<400> 3681
000

<210> 3682

<400> 3682
000

<210> 3683

<400> 3683
000

<210> 3684

<400> 3684
000

<210> 3685

<400> 3685
000

<210> 3686

<400> 3686
000

<210> 3687

<400> 3687
000

<210> 3688

<400> 3688
000

<210> 3689

<400> 3689
000

<210> 3690

<400> 3690
000

<210> 3691

<400> 3691
000

<210> 3692

<400> 3692
000

<210> 3693

<400> 3693
000

<210> 3694

<400> 3694
000

<210> 3695

<400> 3695
000

<210> 3696

<400> 3696
000

<210> 3697

<400> 3697
000

<210> 3698

<400> 3698
000

<210> 3699

<400> 3699
000

<210> 3700

<400> 3700
000

<210> 3701

<400> 3701
000

<210> 3702

<400> 3702
000

<210> 3703

<400> 3703
000

<210> 3704

<400> 3704
000

<210> 3705

<400> 3705
000

<210> 3706

<400> 3706
000

<210> 3707

<400> 3707
000

<210> 3708

<400> 3708
000

<210> 3709

<400> 3709
000

<210> 3710

<400> 3710
000

<210> 3711

<400> 3711
000

<210> 3712

<400> 3712
000

<210> 3713

<400> 3713
000

<210> 3714

<400> 3714
000

<210> 3715

<400> 3715
000

<210> 3716

<400> 3716
000

<210> 3717

<400> 3717
000

<210> 3718

<400> 3718
000

<210> 3719

<400> 3719
000

<210> 3720

<400> 3720
000

<210> 3721

<400> 3721
000

<210> 3722

<400> 3722
000

<210> 3723

<400> 3723
000

<210> 3724

<400> 3724
000

<210> 3725

<400> 3725
000

<210> 3726

<400> 3726
000

<210> 3727

<400> 3727
000

<210> 3728

<400> 3728
000

<210> 3729

<400> 3729
000

<210> 3730

<400> 3730
000

<210> 3731

<400> 3731
000

<210> 3732

<400> 3732
000

<210> 3733

<400> 3733
000

<210> 3734

<400> 3734
000

<210> 3735

<400> 3735
000

<210> 3736

<400> 3736
000

<210> 3737

<400> 3737
000

<210> 3738

<400> 3738
000

<210> 3739

<400> 3739
000

<210> 3740

<400> 3740
000

<210> 3741

<400> 3741
000

<210> 3742

<400> 3742
000

<210> 3743

<400> 3743
000

<210> 3744

<400> 3744
000

<210> 3745

<400> 3745
000

<210> 3746

<400> 3746
000

<210> 3747

<400> 3747
000

<210> 3748

<400> 3748
000

<210> 3749

<400> 3749
000

<210> 3750

<400> 3750
000

<210> 3751

<400> 3751
000

<210> 3752

<400> 3752
000

<210> 3753

<400> 3753
000

<210> 3754

<400> 3754
000

<210> 3755

<400> 3755
000

<210> 3756

<400> 3756
000

<210> 3757

<400> 3757
000

<210> 3758

<400> 3758
000

<210> 3759

<400> 3759
000

<210> 3760

<400> 3760
000

<210> 3761

<400> 3761
000

<210> 3762

<400> 3762
000

<210> 3763

<400> 3763
000

<210> 3764

<400> 3764
000

<210> 3765

<400> 3765
000

<210> 3766

<400> 3766
000

<210> 3767

<400> 3767
000

<210> 3768

<400> 3768
000

<210> 3769

<400> 3769
000

<210> 3770

<400> 3770
000

<210> 3771

<400> 3771
000

<210> 3772

<400> 3772
000

<210> 3773

<400> 3773
000

<210> 3774

<400> 3774
000

<210> 3775

<400> 3775
000

<210> 3776

<400> 3776
000

<210> 3777

<400> 3777
000

<210> 3778

<400> 3778
000

<210> 3779

<400> 3779
000

<210> 3780

<400> 3780
000

<210> 3781

<400> 3781
000

<210> 3782

<400> 3782
000

<210> 3783

<400> 3783
000

<210> 3784

<400> 3784
000

<210> 3785

<400> 3785
000

<210> 3786

<400> 3786
000

<210> 3787

<400> 3787
000

<210> 3788

<400> 3788
000

<210> 3789

<400> 3789
000

<210> 3790

<400> 3790
000

<210> 3791

<400> 3791
000

<210> 3792

<400> 3792
000

<210> 3793

<400> 3793
000

<210> 3794

<400> 3794
000

<210> 3795

<400> 3795
000

<210> 3796

<400> 3796
000

<210> 3797

<400> 3797
000

<210> 3798

<400> 3798
000

<210> 3799

<400> 3799
000

<210> 3800

<400> 3800
000

<210> 3801

<400> 3801
000

<210> 3802

<400> 3802
000

<210> 3803

<400> 3803
000

<210> 3804

<400> 3804
000

<210> 3805

<400> 3805
000

<210> 3806

<400> 3806
000

<210> 3807

<400> 3807
000

<210> 3808

<400> 3808
000

<210> 3809

<400> 3809
000

<210> 3810

<400> 3810
000

<210> 3811

<400> 3811
000

<210> 3812

<400> 3812
000

<210> 3813

<400> 3813
000

<210> 3814

<400> 3814
000

<210> 3815

<400> 3815
000

<210> 3816

<400> 3816
000

<210> 3817

<400> 3817
000

<210> 3818

<400> 3818
000

<210> 3819

<400> 3819
000

<210> 3820

<400> 3820
000

<210> 3821

<400> 3821
000

<210> 3822

<400> 3822
000

<210> 3823

<400> 3823
000

<210> 3824

<400> 3824
000

<210> 3825

<400> 3825
000

<210> 3826

<400> 3826
000

<210> 3827

<400> 3827
000

<210> 3828

<400> 3828
000

<210> 3829

<400> 3829
000

<210> 3830

<400> 3830
000

<210> 3831

<400> 3831
000

<210> 3832

<400> 3832
000

<210> 3833

<400> 3833
000

<210> 3834

<400> 3834
000

<210> 3835

<400> 3835
000

<210> 3836

<400> 3836
000

<210> 3837

<400> 3837
000

<210> 3838

<400> 3838
000

<210> 3839

<400> 3839
000

<210> 3840

<400> 3840
000

<210> 3841

<400> 3841
000

<210> 3842

<400> 3842
000

<210> 3843

<400> 3843
000

<210> 3844

<400> 3844
000

<210> 3845

<400> 3845
000

<210> 3846

<400> 3846
000

<210> 3847

<400> 3847
000

<210> 3848

<400> 3848
000

<210> 3849

<400> 3849
000

<210> 3850

<400> 3850
000

<210> 3851

<400> 3851
000

<210> 3852

<400> 3852
000

<210> 3853

<400> 3853
000

<210> 3854

<400> 3854
000

<210> 3855

<400> 3855
000

<210> 3856

<400> 3856
000

<210> 3857

<400> 3857
000

<210> 3858

<400> 3858
000

<210> 3859

<400> 3859
000

<210> 3860

<400> 3860
000

<210> 3861

<400> 3861
000

<210> 3862

<400> 3862
000

<210> 3863

<400> 3863
000

<210> 3864

<400> 3864
000

<210> 3865

<400> 3865
000

<210> 3866

<400> 3866
000

<210> 3867

<400> 3867
000

<210> 3868

<400> 3868
000

<210> 3869

<400> 3869
000

<210> 3870

<400> 3870
000

<210> 3871

<400> 3871
000

<210> 3872

<400> 3872
000

<210> 3873

<400> 3873
000

<210> 3874

<400> 3874
000

<210> 3875

<400> 3875
000

<210> 3876

<400> 3876
000

<210> 3877

<400> 3877
000

<210> 3878

<400> 3878
000

<210> 3879

<400> 3879
000

<210> 3880

<400> 3880
000

<210> 3881

<400> 3881
000

<210> 3882

<400> 3882
000

<210> 3883

<400> 3883
000

<210> 3884

<400> 3884
000

<210> 3885

<400> 3885
000

<210> 3886

<400> 3886
000

<210> 3887

<400> 3887
000

<210> 3888

<400> 3888
000

<210> 3889

<400> 3889
000

<210> 3890

<400> 3890
000

<210> 3891

<400> 3891
000

<210> 3892

<400> 3892
000

<210> 3893

<400> 3893
000

<210> 3894

<400> 3894
000

<210> 3895

<400> 3895
000

<210> 3896

<400> 3896
000

<210> 3897

<400> 3897
000

<210> 3898

<400> 3898
000

<210> 3899

<400> 3899
000

<210> 3900

<400> 3900
000

<210> 3901

<400> 3901
000

<210> 3902

<400> 3902
000

<210> 3903

<400> 3903
000

<210> 3904

<400> 3904
000

<210> 3905

<400> 3905
000

<210> 3906

<400> 3906
000

<210> 3907

<400> 3907
000

<210> 3908

<400> 3908
000

<210> 3909

<400> 3909
000

<210> 3910

<400> 3910
000

<210> 3911

<400> 3911
000

<210> 3912

<400> 3912
000

<210> 3913

<400> 3913
000

<210> 3914

<400> 3914
000

<210> 3915

<400> 3915
000

<210> 3916

<400> 3916
000

<210> 3917

<400> 3917
000

<210> 3918

<400> 3918
000

<210> 3919

<400> 3919
000

<210> 3920

<400> 3920
000

<210> 3921

<400> 3921
000

<210> 3922

<400> 3922
000

<210> 3923

<400> 3923
000

<210> 3924

<400> 3924
000

<210> 3925

<400> 3925
000

<210> 3926

<400> 3926
000

<210> 3927

<400> 3927
000

<210> 3928

<400> 3928
000

<210> 3929

<400> 3929
000

<210> 3930

<400> 3930
000

<210> 3931

<400> 3931
000

<210> 3932

<400> 3932
000

<210> 3933

<400> 3933
000

<210> 3934

<400> 3934
000

<210> 3935

<400> 3935
000

<210> 3936

<400> 3936
000

<210> 3937

<400> 3937
000

<210> 3938

<400> 3938
000

<210> 3939

<400> 3939
000

<210> 3940

<400> 3940
000

<210> 3941

<400> 3941
000

<210> 3942

<400> 3942
000

<210> 3943

<400> 3943
000

<210> 3944

<400> 3944
000

<210> 3945

<400> 3945
000

<210> 3946

<400> 3946
000

<210> 3947

<400> 3947
000

<210> 3948

<400> 3948
000

<210> 3949

<400> 3949
000

<210> 3950

<400> 3950
000

<210> 3951

<400> 3951
000

<210> 3952

<400> 3952
000

<210> 3953

<400> 3953
000

<210> 3954

<400> 3954
000

<210> 3955

<400> 3955
000

<210> 3956

<400> 3956
000

<210> 3957

<400> 3957
000

<210> 3958

<400> 3958
000

<210> 3959

<400> 3959
000

<210> 3960

<400> 3960
000

<210> 3961

<400> 3961
000

<210> 3962

<400> 3962
000

<210> 3963

<400> 3963
000

<210> 3964

<400> 3964
000

<210> 3965

<400> 3965
000

<210> 3966

<400> 3966
000

<210> 3967

<400> 3967
000

<210> 3968

<400> 3968
000

<210> 3969

<400> 3969
000

<210> 3970

<400> 3970
000

<210> 3971

<400> 3971
000

<210> 3972

<400> 3972
000

<210> 3973

<400> 3973
000

<210> 3974

<400> 3974
000

<210> 3975

<400> 3975
000

<210> 3976

<400> 3976
000

<210> 3977

<400> 3977
000

<210> 3978

<400> 3978
000

<210> 3979

<400> 3979
000

<210> 3980

<400> 3980
000

<210> 3981

<400> 3981
000

<210> 3982

<400> 3982
000

<210> 3983

<400> 3983
000

<210> 3984

<400> 3984
000

<210> 3985

<400> 3985
000

<210> 3986

<400> 3986
000

<210> 3987

<400> 3987
000

<210> 3988

<400> 3988
000

<210> 3989

<400> 3989
000

<210> 3990

<400> 3990
000

<210> 3991

<400> 3991
000

<210> 3992

<400> 3992
000

<210> 3993

<400> 3993
000

<210> 3994

<400> 3994
000

<210> 3995

<400> 3995
000

<210> 3996

<400> 3996
000

<210> 3997

<400> 3997
000

<210> 3998

<400> 3998
000

<210> 3999

<400> 3999
000

<210> 4000

<400> 4000
000

<210> 4001

<400> 4001
000

<210> 4002

<400> 4002
000

<210> 4003

<400> 4003
000

<210> 4004

<400> 4004
000

<210> 4005

<400> 4005
000

<210> 4006

<400> 4006
000

<210> 4007

<400> 4007
000

<210> 4008

<400> 4008
000

<210> 4009

<400> 4009
000

<210> 4010

<400> 4010
000

<210> 4011

<400> 4011
000

<210> 4012

<400> 4012
000

<210> 4013

<400> 4013
000

<210> 4014

<400> 4014
000

<210> 4015

<400> 4015
000

<210> 4016

<400> 4016
000

<210> 4017

<400> 4017
000

<210> 4018

<400> 4018
000

<210> 4019

<400> 4019
000

<210> 4020

<400> 4020
000

<210> 4021

<400> 4021
000

<210> 4022

<400> 4022
000

<210> 4023

<400> 4023
000

<210> 4024

<400> 4024
000

<210> 4025

<400> 4025
000

<210> 4026

<400> 4026
000

<210> 4027

<400> 4027
000

<210> 4028

<400> 4028
000

<210> 4029

<400> 4029
000

<210> 4030

<400> 4030
000

<210> 4031

<400> 4031
000

<210> 4032

<400> 4032
000

<210> 4033

<400> 4033
000

<210> 4034

<400> 4034
000

<210> 4035

<400> 4035
000

<210> 4036

<400> 4036
000

<210> 4037

<400> 4037
000

<210> 4038

<400> 4038
000

<210> 4039

<400> 4039
000

<210> 4040

<400> 4040
000

<210> 4041

<400> 4041
000

<210> 4042

<400> 4042
000

<210> 4043

<400> 4043
000

<210> 4044

<400> 4044
000

<210> 4045

<400> 4045
000

<210> 4046

<400> 4046
000

<210> 4047

<400> 4047
000

<210> 4048

<400> 4048
000

<210> 4049

<400> 4049
000

<210> 4050

<400> 4050
000

<210> 4051

<400> 4051
000

<210> 4052

<400> 4052
000

<210> 4053

<400> 4053
000

<210> 4054

<400> 4054
000

<210> 4055

<400> 4055
000

<210> 4056

<400> 4056
000

<210> 4057

<400> 4057
000

<210> 4058

<400> 4058
000

<210> 4059

<400> 4059
000

<210> 4060

<400> 4060
000

<210> 4061

<400> 4061
000

<210> 4062

<400> 4062
000

<210> 4063

<400> 4063
000

<210> 4064

<400> 4064
000

<210> 4065

<400> 4065
000

<210> 4066

<400> 4066
000

<210> 4067

<400> 4067
000

<210> 4068

<400> 4068
000

<210> 4069

<400> 4069
000

<210> 4070

<400> 4070
000

<210> 4071

<400> 4071
000

<210> 4072

<400> 4072
000

<210> 4073

<400> 4073
000

<210> 4074

<400> 4074
000

<210> 4075

<400> 4075
000

<210> 4076

<400> 4076
000

<210> 4077

<400> 4077
000

<210> 4078

<400> 4078
000

<210> 4079

<400> 4079
000

<210> 4080

<400> 4080
000

<210> 4081

<400> 4081
000

<210> 4082

<400> 4082
000

<210> 4083

<400> 4083
000

<210> 4084

<400> 4084
000

<210> 4085

<400> 4085
000

<210> 4086

<400> 4086
000

<210> 4087

<400> 4087
000

<210> 4088

<400> 4088
000

<210> 4089

<400> 4089
000

<210> 4090

<400> 4090
000

<210> 4091

<400> 4091
000

<210> 4092

<400> 4092
000

<210> 4093

<400> 4093
000

<210> 4094

<400> 4094
000

<210> 4095

<400> 4095
000

<210> 4096

<400> 4096
000

<210> 4097

<400> 4097
000

<210> 4098

<400> 4098
000

<210> 4099

<400> 4099
000

<210> 4100

<400> 4100
000

<210> 4101

<400> 4101
000

<210> 4102

<400> 4102
000

<210> 4103

<400> 4103
000

<210> 4104

<400> 4104
000

<210> 4105

<400> 4105
000

<210> 4106

<400> 4106
000

<210> 4107

<400> 4107
000

<210> 4108

<400> 4108
000

<210> 4109

<400> 4109
000

<210> 4110

<400> 4110
000

<210> 4111

<400> 4111
000

<210> 4112

<400> 4112
000

<210> 4113

<400> 4113
000

<210> 4114

<400> 4114
000

<210> 4115

<400> 4115
000

<210> 4116

<400> 4116
000

<210> 4117

<400> 4117
000

<210> 4118

<400> 4118
000

<210> 4119

<400> 4119
000

<210> 4120

<400> 4120
000

<210> 4121

<400> 4121
000

<210> 4122

<400> 4122
000

<210> 4123

<400> 4123
000

<210> 4124

<400> 4124
000

<210> 4125

<400> 4125
000

<210> 4126

<400> 4126
000

<210> 4127

<400> 4127
000

<210> 4128

<400> 4128
000

<210> 4129

<400> 4129
000

<210> 4130

<400> 4130
000

<210> 4131

<400> 4131
000

<210> 4132

<400> 4132
000

<210> 4133

<400> 4133
000

<210> 4134

<400> 4134
000

<210> 4135

<400> 4135
000

<210> 4136

<400> 4136
000

<210> 4137

<400> 4137
000

<210> 4138

<400> 4138
000

<210> 4139

<400> 4139
000

<210> 4140

<400> 4140
000

<210> 4141

<400> 4141
000

<210> 4142

<400> 4142
000

<210> 4143

<400> 4143
000

<210> 4144

<400> 4144
000

<210> 4145

<400> 4145
000

<210> 4146

<400> 4146
000

<210> 4147

<400> 4147
000

<210> 4148

<400> 4148
000

<210> 4149

<400> 4149
000

<210> 4150

<400> 4150
000

<210> 4151

<400> 4151
000

<210> 4152

<400> 4152
000

<210> 4153

<400> 4153
000

<210> 4154

<400> 4154
000

<210> 4155

<400> 4155
000

<210> 4156

<400> 4156
000

<210> 4157

<400> 4157
000

<210> 4158

<400> 4158
000

<210> 4159

<400> 4159
000

<210> 4160

<400> 4160
000

<210> 4161

<400> 4161
000

<210> 4162

<400> 4162
000

<210> 4163

<400> 4163
000

<210> 4164

<400> 4164
000

<210> 4165

<400> 4165
000

<210> 4166

<400> 4166
000

<210> 4167

<400> 4167
000

<210> 4168

<400> 4168
000

<210> 4169

<400> 4169
000

<210> 4170

<400> 4170
000

<210> 4171

<400> 4171
000

<210> 4172

<400> 4172
000

<210> 4173

<400> 4173
000

<210> 4174

<400> 4174
000

<210> 4175

<400> 4175
000

<210> 4176

<400> 4176
000

<210> 4177

<400> 4177
000

<210> 4178

<400> 4178
000

<210> 4179

<400> 4179
000

<210> 4180

<400> 4180
000

<210> 4181

<400> 4181
000

<210> 4182

<400> 4182
000

<210> 4183

<400> 4183
000

<210> 4184

<400> 4184
000

<210> 4185

<400> 4185
000

<210> 4186

<400> 4186
000

<210> 4187

<400> 4187
000

<210> 4188

<400> 4188
000

<210> 4189

<400> 4189
000

<210> 4190

<400> 4190
000

<210> 4191

<400> 4191
000

<210> 4192

<400> 4192
000

<210> 4193

<400> 4193
000

<210> 4194

<400> 4194
000

<210> 4195

<400> 4195
000

<210> 4196

<400> 4196
000

<210> 4197

<400> 4197
000

<210> 4198

<400> 4198
000

<210> 4199

<400> 4199
000

<210> 4200

<400> 4200
000

<210> 4201

<400> 4201
000

<210> 4202

<400> 4202
000

<210> 4203

<400> 4203
000

<210> 4204

<400> 4204
000

<210> 4205

<400> 4205
000

<210> 4206

<400> 4206
000

<210> 4207

<400> 4207
000

<210> 4208

<400> 4208
000

<210> 4209

<400> 4209
000

<210> 4210

<400> 4210
000

<210> 4211

<400> 4211
000

<210> 4212

<400> 4212
000

<210> 4213

<400> 4213
000

<210> 4214

<400> 4214
000

<210> 4215

<400> 4215
000

<210> 4216

<400> 4216
000

<210> 4217

<400> 4217
000

<210> 4218

<400> 4218
000

<210> 4219

<400> 4219
000

<210> 4220

<400> 4220
000

<210> 4221

<400> 4221
000

<210> 4222

<400> 4222
000

<210> 4223

<400> 4223
000

<210> 4224

<400> 4224
000

<210> 4225

<400> 4225
000

<210> 4226

<400> 4226
000

<210> 4227

<400> 4227
000

<210> 4228

<400> 4228
000

<210> 4229

<400> 4229
000

<210> 4230

<400> 4230
000

<210> 4231

<400> 4231
000

<210> 4232

<400> 4232
000

<210> 4233

<400> 4233
000

<210> 4234

<400> 4234
000

<210> 4235

<400> 4235
000

<210> 4236

<400> 4236
000

<210> 4237

<400> 4237
000

<210> 4238

<400> 4238
000

<210> 4239

<400> 4239
000

<210> 4240

<400> 4240
000

<210> 4241

<400> 4241
000

<210> 4242

<400> 4242
000

<210> 4243

<400> 4243
000

<210> 4244

<400> 4244
000

<210> 4245

<400> 4245
000

<210> 4246

<400> 4246
000

<210> 4247

<400> 4247
000

<210> 4248

<400> 4248
000

<210> 4249

<400> 4249
000

<210> 4250

<400> 4250
000

<210> 4251

<400> 4251
000

<210> 4252

<400> 4252
000

<210> 4253

<400> 4253
000

<210> 4254

<400> 4254
000

<210> 4255

<400> 4255
000

<210> 4256

<400> 4256
000

<210> 4257

<400> 4257
000

<210> 4258

<400> 4258
000

<210> 4259

<400> 4259
000

<210> 4260

<400> 4260
000

<210> 4261

<400> 4261
000

<210> 4262

<400> 4262
000

<210> 4263

<400> 4263
000

<210> 4264

<400> 4264
000

<210> 4265

<400> 4265
000

<210> 4266

<400> 4266
000

<210> 4267

<400> 4267
000

<210> 4268

<400> 4268
000

<210> 4269

<400> 4269
000

<210> 4270

<400> 4270
000

<210> 4271

<400> 4271
000

<210> 4272

<400> 4272
000

<210> 4273

<400> 4273
000

<210> 4274

<400> 4274
000

<210> 4275

<400> 4275
000

<210> 4276

<400> 4276
000

<210> 4277

<400> 4277
000

<210> 4278

<400> 4278
000

<210> 4279

<400> 4279
000

<210> 4280

<400> 4280
000

<210> 4281

<400> 4281
000

<210> 4282

<400> 4282
000

<210> 4283

<400> 4283
000

<210> 4284

<400> 4284
000

<210> 4285

<400> 4285
000

<210> 4286

<400> 4286
000

<210> 4287

<400> 4287
000

<210> 4288

<400> 4288
000

<210> 4289

<400> 4289
000

<210> 4290

<400> 4290
000

<210> 4291

<400> 4291
000

<210> 4292

<400> 4292
000

<210> 4293

<400> 4293
000

<210> 4294

<400> 4294
000

<210> 4295

<400> 4295
000

<210> 4296

<400> 4296
000

<210> 4297

<400> 4297
000

<210> 4298

<400> 4298
000

<210> 4299

<400> 4299
000

<210> 4300

<400> 4300
000

<210> 4301

<400> 4301
000

<210> 4302

<400> 4302
000

<210> 4303

<400> 4303
000

<210> 4304

<400> 4304
000

<210> 4305

<400> 4305
000

<210> 4306

<400> 4306
000

<210> 4307

<400> 4307
000

<210> 4308

<400> 4308
000

<210> 4309

<400> 4309
000

<210> 4310

<400> 4310
000

<210> 4311

<400> 4311
000

<210> 4312

<400> 4312
000

<210> 4313

<400> 4313
000

<210> 4314

<400> 4314
000

<210> 4315

<400> 4315
000

<210> 4316

<400> 4316
000

<210> 4317

<400> 4317
000

<210> 4318

<400> 4318
000

<210> 4319

<400> 4319
000

<210> 4320

<400> 4320
000

<210> 4321

<400> 4321
000

<210> 4322

<400> 4322
000

<210> 4323

<400> 4323
000

<210> 4324

<400> 4324
000

<210> 4325

<400> 4325
000

<210> 4326

<400> 4326
000

<210> 4327

<400> 4327
000

<210> 4328

<400> 4328
000

<210> 4329

<400> 4329
000

<210> 4330

<400> 4330
000

<210> 4331

<400> 4331
000

<210> 4332

<400> 4332
000

<210> 4333

<400> 4333
000

<210> 4334

<400> 4334
000

<210> 4335

<400> 4335
000

<210> 4336

<400> 4336
000

<210> 4337

<400> 4337
000

<210> 4338

<400> 4338
000

<210> 4339

<400> 4339
000

<210> 4340

<400> 4340
000

<210> 4341

<400> 4341
000

<210> 4342

<400> 4342
000

<210> 4343

<400> 4343
000

<210> 4344

<400> 4344
000

<210> 4345

<400> 4345
000

<210> 4346

<400> 4346
000

<210> 4347

<400> 4347
000

<210> 4348

<400> 4348
000

<210> 4349

<400> 4349
000

<210> 4350

<400> 4350
000

<210> 4351

<400> 4351
000

<210> 4352

<400> 4352
000

<210> 4353

<400> 4353
000

<210> 4354

<400> 4354
000

<210> 4355

<400> 4355
000

<210> 4356

<400> 4356
000

<210> 4357

<400> 4357
000

<210> 4358

<400> 4358
000

<210> 4359

<400> 4359
000

<210> 4360

<400> 4360
000

<210> 4361

<400> 4361
000

<210> 4362

<400> 4362
000

<210> 4363

<400> 4363
000

<210> 4364

<400> 4364
000

<210> 4365

<400> 4365
000

<210> 4366

<400> 4366
000

<210> 4367

<400> 4367
000

<210> 4368

<400> 4368
000

<210> 4369

<400> 4369
000

<210> 4370

<400> 4370
000

<210> 4371

<400> 4371
000

<210> 4372

<400> 4372
000

<210> 4373

<400> 4373
000

<210> 4374

<400> 4374
000

<210> 4375

<400> 4375
000

<210> 4376

<400> 4376
000

<210> 4377

<400> 4377
000

<210> 4378

<400> 4378
000

<210> 4379

<400> 4379
000

<210> 4380

<400> 4380
000

<210> 4381

<400> 4381
000

<210> 4382

<400> 4382
000

<210> 4383

<400> 4383
000

<210> 4384

<400> 4384
000

<210> 4385

<400> 4385
000

<210> 4386

<400> 4386
000

<210> 4387

<400> 4387
000

<210> 4388

<400> 4388
000

<210> 4389

<400> 4389
000

<210> 4390

<400> 4390
000

<210> 4391

<400> 4391
000

<210> 4392

<400> 4392
000

<210> 4393

<400> 4393
000

<210> 4394

<400> 4394
000

<210> 4395

<400> 4395
000

<210> 4396

<400> 4396
000

<210> 4397

<400> 4397
000

<210> 4398

<400> 4398
000

<210> 4399

<400> 4399
000

<210> 4400

<400> 4400
000

<210> 4401

<400> 4401
000

<210> 4402

<400> 4402
000

<210> 4403

<400> 4403
000

<210> 4404

<400> 4404
000

<210> 4405

<400> 4405
000

<210> 4406

<400> 4406
000

<210> 4407

<400> 4407
000

<210> 4408

<400> 4408
000

<210> 4409

<400> 4409
000

<210> 4410

<400> 4410
000

<210> 4411

<400> 4411
000

<210> 4412

<400> 4412
000

<210> 4413

<400> 4413
000

<210> 4414

<400> 4414
000

<210> 4415

<400> 4415
000

<210> 4416

<400> 4416
000

<210> 4417

<400> 4417
000

<210> 4418

<400> 4418
000

<210> 4419

<400> 4419
000

<210> 4420

<400> 4420
000

<210> 4421

<400> 4421
000

<210> 4422

<400> 4422
000

<210> 4423

<400> 4423
000

<210> 4424

<400> 4424
000

<210> 4425

<400> 4425
000

<210> 4426

<400> 4426
000

<210> 4427

<400> 4427
000

<210> 4428

<400> 4428
000

<210> 4429

<400> 4429
000

<210> 4430

<400> 4430
000

<210> 4431

<400> 4431
000

<210> 4432

<400> 4432
000

<210> 4433

<400> 4433
000

<210> 4434

<400> 4434
000

<210> 4435

<400> 4435
000

<210> 4436

<400> 4436
000

<210> 4437

<400> 4437
000

<210> 4438

<400> 4438
000

<210> 4439

<400> 4439
000

<210> 4440

<400> 4440
000

<210> 4441

<400> 4441
000

<210> 4442

<400> 4442
000

<210> 4443

<400> 4443
000

<210> 4444

<400> 4444
000

<210> 4445

<400> 4445
000

<210> 4446

<400> 4446
000

<210> 4447

<400> 4447
000

<210> 4448

<400> 4448
000

<210> 4449

<400> 4449
000

<210> 4450

<400> 4450
000

<210> 4451

<400> 4451
000

<210> 4452

<400> 4452
000

<210> 4453

<400> 4453
000

<210> 4454

<400> 4454
000

<210> 4455

<400> 4455
000

<210> 4456

<400> 4456
000

<210> 4457

<400> 4457
000

<210> 4458

<400> 4458
000

<210> 4459

<400> 4459
000

<210> 4460

<400> 4460
000

<210> 4461

<400> 4461
000

<210> 4462

<400> 4462
000

<210> 4463

<400> 4463
000

<210> 4464

<400> 4464
000

<210> 4465

<400> 4465
000

<210> 4466

<400> 4466
000

<210> 4467

<400> 4467
000

<210> 4468

<400> 4468
000

<210> 4469

<400> 4469
000

<210> 4470

<400> 4470
000

<210> 4471

<400> 4471
000

<210> 4472

<400> 4472
000

<210> 4473

<400> 4473
000

<210> 4474

<400> 4474
000

<210> 4475

<400> 4475
000

<210> 4476

<400> 4476
000

<210> 4477

<400> 4477
000

<210> 4478

<400> 4478
000

<210> 4479

<400> 4479
000

<210> 4480

<400> 4480
000

<210> 4481

<400> 4481
000

<210> 4482

<400> 4482
000

<210> 4483

<400> 4483
000

<210> 4484

<400> 4484
000

<210> 4485

<400> 4485
000

<210> 4486

<400> 4486
000

<210> 4487

<400> 4487
000

<210> 4488

<400> 4488
000

<210> 4489

<400> 4489
000

<210> 4490

<400> 4490
000

<210> 4491

<400> 4491
000

<210> 4492

<400> 4492
000

<210> 4493

<400> 4493
000

<210> 4494

<400> 4494
000

<210> 4495

<400> 4495
000

<210> 4496

<400> 4496
000

<210> 4497

<400> 4497
000

<210> 4498

<400> 4498
000

<210> 4499

<400> 4499
000

<210> 4500

<400> 4500
000

<210> 4501

<400> 4501
000

<210> 4502

<400> 4502
000

<210> 4503

<400> 4503
000

<210> 4504

<400> 4504
000

<210> 4505

<400> 4505
000

<210> 4506

<400> 4506
000

<210> 4507

<400> 4507
000

<210> 4508

<400> 4508
000

<210> 4509

<400> 4509
000

<210> 4510

<400> 4510
000

<210> 4511

<400> 4511
000

<210> 4512

<400> 4512
000

<210> 4513

<400> 4513
000

<210> 4514

<400> 4514
000

<210> 4515

<400> 4515
000

<210> 4516

<400> 4516
000

<210> 4517

<400> 4517
000

<210> 4518

<400> 4518
000

<210> 4519

<400> 4519
000

<210> 4520

<400> 4520
000

<210> 4521

<400> 4521
000

<210> 4522

<400> 4522
000

<210> 4523

<400> 4523
000

<210> 4524

<400> 4524
000

<210> 4525

<400> 4525
000

<210> 4526

<400> 4526
000

<210> 4527

<400> 4527
000

<210> 4528

<400> 4528
000

<210> 4529

<400> 4529
000

<210> 4530

<400> 4530
000

<210> 4531

<400> 4531
000

<210> 4532

<400> 4532
000

<210> 4533

<400> 4533
000

<210> 4534

<400> 4534
000

<210> 4535

<400> 4535
000

<210> 4536

<400> 4536
000

<210> 4537

<400> 4537
000

<210> 4538

<400> 4538
000

<210> 4539

<400> 4539
000

<210> 4540

<400> 4540
000

<210> 4541

<400> 4541
000

<210> 4542

<400> 4542
000

<210> 4543

<400> 4543
000

<210> 4544

<400> 4544
000

<210> 4545

<400> 4545
000

<210> 4546

<400> 4546
000

<210> 4547

<400> 4547
000

<210> 4548

<400> 4548
000

<210> 4549

<400> 4549
000

<210> 4550

<400> 4550
000

<210> 4551

<400> 4551
000

<210> 4552

<400> 4552
000

<210> 4553

<400> 4553
000

<210> 4554

<400> 4554
000

<210> 4555

<400> 4555
000

<210> 4556

<400> 4556
000

<210> 4557

<400> 4557
000

<210> 4558

<400> 4558
000

<210> 4559

<400> 4559
000

<210> 4560

<400> 4560
000

<210> 4561

<400> 4561
000

<210> 4562

<400> 4562
000

<210> 4563

<400> 4563
000

<210> 4564

<400> 4564
000

<210> 4565

<400> 4565
000

<210> 4566

<400> 4566
000

<210> 4567

<400> 4567
000

<210> 4568

<400> 4568
000

<210> 4569

<400> 4569
000

<210> 4570

<400> 4570
000

<210> 4571

<400> 4571
000

<210> 4572

<400> 4572
000

<210> 4573

<400> 4573
000

<210> 4574

<400> 4574
000

<210> 4575

<400> 4575
000

<210> 4576

<400> 4576
000

<210> 4577

<400> 4577
000

<210> 4578

<400> 4578
000

<210> 4579

<400> 4579
000

<210> 4580

<400> 4580
000

<210> 4581

<400> 4581
000

<210> 4582

<400> 4582
000

<210> 4583

<400> 4583
000

<210> 4584

<400> 4584
000

<210> 4585

<400> 4585
000

<210> 4586

<400> 4586
000

<210> 4587

<400> 4587
000

<210> 4588

<400> 4588
000

<210> 4589

<400> 4589
000

<210> 4590

<400> 4590
000

<210> 4591

<400> 4591
000

<210> 4592

<400> 4592
000

<210> 4593

<400> 4593
000

<210> 4594

<400> 4594
000

<210> 4595

<400> 4595
000

<210> 4596

<400> 4596
000

<210> 4597

<400> 4597
000

<210> 4598

<400> 4598
000

<210> 4599

<400> 4599
000

<210> 4600

<400> 4600
000

<210> 4601

<400> 4601
000

<210> 4602

<400> 4602
000

<210> 4603

<400> 4603
000

<210> 4604

<400> 4604
000

<210> 4605

<400> 4605
000

<210> 4606

<400> 4606
000

<210> 4607

<400> 4607
000

<210> 4608

<400> 4608
000

<210> 4609

<400> 4609
000

<210> 4610

<400> 4610
000

<210> 4611

<400> 4611
000

<210> 4612

<400> 4612
000

<210> 4613

<400> 4613
000

<210> 4614

<400> 4614
000

<210> 4615

<400> 4615
000

<210> 4616

<400> 4616
000

<210> 4617

<400> 4617
000

<210> 4618

<400> 4618
000

<210> 4619

<400> 4619
000

<210> 4620

<400> 4620
000

<210> 4621

<400> 4621
000

<210> 4622

<400> 4622
000

<210> 4623

<400> 4623
000

<210> 4624

<400> 4624
000

<210> 4625

<400> 4625
000

<210> 4626

<400> 4626
000

<210> 4627

<400> 4627
000

<210> 4628

<400> 4628
000

<210> 4629

<400> 4629
000

<210> 4630

<400> 4630
000

<210> 4631

<400> 4631
000

<210> 4632

<400> 4632
000

<210> 4633

<400> 4633
000

<210> 4634

<400> 4634
000

<210> 4635

<400> 4635
000

<210> 4636

<400> 4636
000

<210> 4637

<400> 4637
000

<210> 4638

<400> 4638
000

<210> 4639

<400> 4639
000

<210> 4640

<400> 4640
000

<210> 4641

<400> 4641
000

<210> 4642

<400> 4642
000

<210> 4643

<400> 4643
000

<210> 4644

<400> 4644
000

<210> 4645

<400> 4645
000

<210> 4646

<400> 4646
000

<210> 4647

<400> 4647
000

<210> 4648

<400> 4648
000

<210> 4649

<400> 4649
000

<210> 4650

<400> 4650
000

<210> 4651

<400> 4651
000

<210> 4652

<400> 4652
000

<210> 4653

<400> 4653
000

<210> 4654

<400> 4654
000

<210> 4655

<400> 4655
000

<210> 4656

<400> 4656
000

<210> 4657

<400> 4657
000

<210> 4658

<400> 4658
000

<210> 4659

<400> 4659
000

<210> 4660

<400> 4660
000

<210> 4661

<400> 4661
000

<210> 4662

<400> 4662
000

<210> 4663

<400> 4663
000

<210> 4664

<400> 4664
000

<210> 4665

<400> 4665
000

<210> 4666

<400> 4666
000

<210> 4667

<400> 4667
000

<210> 4668

<400> 4668
000

<210> 4669

<400> 4669
000

<210> 4670

<400> 4670
000

<210> 4671

<400> 4671
000

<210> 4672

<400> 4672
000

<210> 4673

<400> 4673
000

<210> 4674

<400> 4674
000

<210> 4675

<400> 4675
000

<210> 4676

<400> 4676
000

<210> 4677

<400> 4677
000

<210> 4678

<400> 4678
000

<210> 4679

<400> 4679
000

<210> 4680

<400> 4680
000

<210> 4681

<400> 4681
000

<210> 4682

<400> 4682
000

<210> 4683

<400> 4683
000

<210> 4684

<400> 4684
000

<210> 4685

<400> 4685
000

<210> 4686

<400> 4686
000

<210> 4687

<400> 4687
000

<210> 4688

<400> 4688
000

<210> 4689

<400> 4689
000

<210> 4690

<400> 4690
000

<210> 4691

<400> 4691
000

<210> 4692

<400> 4692
000

<210> 4693

<400> 4693
000

<210> 4694

<400> 4694
000

<210> 4695

<400> 4695
000

<210> 4696

<400> 4696
000

<210> 4697

<400> 4697
000

<210> 4698

<400> 4698
000

<210> 4699

<400> 4699
000

<210> 4700

<400> 4700
000

<210> 4701

<400> 4701
000

<210> 4702

<400> 4702
000

<210> 4703

<400> 4703
000

<210> 4704

<400> 4704
000

<210> 4705

<400> 4705
000

<210> 4706

<400> 4706
000

<210> 4707

<400> 4707
000

<210> 4708

<400> 4708
000

<210> 4709

<400> 4709
000

<210> 4710

<400> 4710
000

<210> 4711

<400> 4711
000

<210> 4712

<400> 4712
000

<210> 4713

<400> 4713
000

<210> 4714

<400> 4714
000

<210> 4715

<400> 4715
000

<210> 4716

<400> 4716
000

<210> 4717

<400> 4717
000

<210> 4718

<400> 4718
000

<210> 4719

<400> 4719
000

<210> 4720

<400> 4720
000

<210> 4721

<400> 4721
000

<210> 4722

<400> 4722
000

<210> 4723

<400> 4723
000

<210> 4724

<400> 4724
000

<210> 4725

<400> 4725
000

<210> 4726

<400> 4726
000

<210> 4727

<400> 4727
000

<210> 4728

<400> 4728
000

<210> 4729

<400> 4729
000

<210> 4730

<400> 4730
000

<210> 4731

<400> 4731
000

<210> 4732

<400> 4732
000

<210> 4733

<400> 4733
000

<210> 4734

<400> 4734
000

<210> 4735

<400> 4735
000

<210> 4736

<400> 4736
000

<210> 4737

<400> 4737
000

<210> 4738

<400> 4738
000

<210> 4739

<400> 4739
000

<210> 4740

<400> 4740
000

<210> 4741

<400> 4741
000

<210> 4742

<400> 4742
000

<210> 4743

<400> 4743
000

<210> 4744

<400> 4744
000

<210> 4745

<400> 4745
000

<210> 4746

<400> 4746
000

<210> 4747

<400> 4747
000

<210> 4748

<400> 4748
000

<210> 4749

<400> 4749
000

<210> 4750

<400> 4750
000

<210> 4751

<400> 4751
000

<210> 4752

<400> 4752
000

<210> 4753

<400> 4753
000

<210> 4754

<400> 4754
000

<210> 4755

<400> 4755
000

<210> 4756

<400> 4756
000

<210> 4757

<400> 4757
000

<210> 4758

<400> 4758
000

<210> 4759

<400> 4759
000

<210> 4760

<400> 4760
000

<210> 4761

<400> 4761
000

<210> 4762

<400> 4762
000

<210> 4763

<400> 4763
000

<210> 4764

<400> 4764
000

<210> 4765

<400> 4765
000

<210> 4766

<400> 4766
000

<210> 4767

<400> 4767
000

<210> 4768

<400> 4768
000

<210> 4769

<400> 4769
000

<210> 4770

<400> 4770
000

<210> 4771

<400> 4771
000

<210> 4772

<400> 4772
000

<210> 4773

<400> 4773
000

<210> 4774

<400> 4774
000

<210> 4775

<400> 4775
000

<210> 4776

<400> 4776
000

<210> 4777

<400> 4777
000

<210> 4778

<400> 4778
000

<210> 4779

<400> 4779
000

<210> 4780

<400> 4780
000

<210> 4781

<400> 4781
000

<210> 4782

<400> 4782
000

<210> 4783

<400> 4783
000

<210> 4784

<400> 4784
000

<210> 4785

<400> 4785
000

<210> 4786

<400> 4786
000

<210> 4787

<400> 4787
000

<210> 4788

<400> 4788
000

<210> 4789

<400> 4789
000

<210> 4790

<400> 4790
000

<210> 4791

<400> 4791
000

<210> 4792

<400> 4792
000

<210> 4793

<400> 4793
000

<210> 4794

<400> 4794
000

<210> 4795

<400> 4795
000

<210> 4796

<400> 4796
000

<210> 4797

<400> 4797
000

<210> 4798

<400> 4798
000

<210> 4799

<400> 4799
000

<210> 4800

<400> 4800
000

<210> 4801

<400> 4801
000

<210> 4802

<400> 4802
000

<210> 4803

<400> 4803
000

<210> 4804

<400> 4804
000

<210> 4805

<400> 4805
000

<210> 4806

<400> 4806
000

<210> 4807

<400> 4807
000

<210> 4808

<400> 4808
000

<210> 4809

<400> 4809
000

<210> 4810

<400> 4810
000

<210> 4811

<400> 4811
000

<210> 4812

<400> 4812
000

<210> 4813

<400> 4813
000

<210> 4814

<400> 4814
000

<210> 4815

<400> 4815
000

<210> 4816

<400> 4816
000

<210> 4817

<400> 4817
000

<210> 4818

<400> 4818
000

<210> 4819

<400> 4819
000

<210> 4820

<400> 4820
000

<210> 4821

<400> 4821
000

<210> 4822

<400> 4822
000

<210> 4823

<400> 4823
000

<210> 4824

<400> 4824
000

<210> 4825

<400> 4825
000

<210> 4826

<400> 4826
000

<210> 4827

<400> 4827
000

<210> 4828

<400> 4828
000

<210> 4829

<400> 4829
000

<210> 4830

<400> 4830
000

<210> 4831

<400> 4831
000

<210> 4832

<400> 4832
000

<210> 4833

<400> 4833
000

<210> 4834

<400> 4834
000

<210> 4835

<400> 4835
000

<210> 4836

<400> 4836
000

<210> 4837

<400> 4837
000

<210> 4838

<400> 4838
000

<210> 4839

<400> 4839
000

<210> 4840

<400> 4840
000

<210> 4841

<400> 4841
000

<210> 4842

<400> 4842
000

<210> 4843

<400> 4843
000

<210> 4844

<400> 4844
000

<210> 4845

<400> 4845
000

<210> 4846

<400> 4846
000

<210> 4847

<400> 4847
000

<210> 4848

<400> 4848
000

<210> 4849

<400> 4849
000

<210> 4850

<400> 4850
000

<210> 4851

<400> 4851
000

<210> 4852

<400> 4852
000

<210> 4853

<400> 4853
000

<210> 4854

<400> 4854
000

<210> 4855

<400> 4855
000

<210> 4856

<400> 4856
000

<210> 4857

<400> 4857
000

<210> 4858

<400> 4858
000

<210> 4859

<400> 4859
000

<210> 4860

<400> 4860
000

<210> 4861

<400> 4861
000

<210> 4862

<400> 4862
000

<210> 4863

<400> 4863
000

<210> 4864

<400> 4864
000

<210> 4865

<400> 4865
000

<210> 4866

<400> 4866
000

<210> 4867

<400> 4867
000

<210> 4868

<400> 4868
000

<210> 4869

<400> 4869
000

<210> 4870

<400> 4870
000

<210> 4871

<400> 4871
000

<210> 4872

<400> 4872
000

<210> 4873

<400> 4873
000

<210> 4874

<400> 4874
000

<210> 4875

<400> 4875
000

<210> 4876

<400> 4876
000

<210> 4877

<400> 4877
000

<210> 4878

<400> 4878
000

<210> 4879

<400> 4879
000

<210> 4880

<400> 4880
000

<210> 4881

<400> 4881
000

<210> 4882

<400> 4882
000

<210> 4883

<400> 4883
000

<210> 4884

<400> 4884
000

<210> 4885

<400> 4885
000

<210> 4886

<400> 4886
000

<210> 4887

<400> 4887
000

<210> 4888

<400> 4888
000

<210> 4889

<400> 4889
000

<210> 4890

<400> 4890
000

<210> 4891

<400> 4891
000

<210> 4892

<400> 4892
000

<210> 4893

<400> 4893
000

<210> 4894

<400> 4894
000

<210> 4895

<400> 4895
000

<210> 4896

<400> 4896
000

<210> 4897

<400> 4897
000

<210> 4898

<400> 4898
000

<210> 4899

<400> 4899
000

<210> 4900

<400> 4900
000

<210> 4901

<400> 4901
000

<210> 4902

<400> 4902
000

<210> 4903

<400> 4903
000

<210> 4904

<400> 4904
000

<210> 4905

<400> 4905
000

<210> 4906

<400> 4906
000

<210> 4907

<400> 4907
000

<210> 4908

<400> 4908
000

<210> 4909

<400> 4909
000

<210> 4910

<400> 4910
000

<210> 4911

<400> 4911
000

<210> 4912

<400> 4912
000

<210> 4913

<400> 4913
000

<210> 4914

<400> 4914
000

<210> 4915

<400> 4915
000

<210> 4916

<400> 4916
000

<210> 4917

<400> 4917
000

<210> 4918

<400> 4918
000

<210> 4919

<400> 4919
000

<210> 4920

<400> 4920
000

<210> 4921

<400> 4921
000

<210> 4922

<400> 4922
000

<210> 4923

<400> 4923
000

<210> 4924

<400> 4924
000

<210> 4925

<400> 4925
000

<210> 4926

<400> 4926
000

<210> 4927

<400> 4927
000

<210> 4928

<400> 4928
000

<210> 4929

<400> 4929
000

<210> 4930

<400> 4930
000

<210> 4931

<400> 4931
000

<210> 4932

<400> 4932
000

<210> 4933

<400> 4933
000

<210> 4934

<400> 4934
000

<210> 4935

<400> 4935
000

<210> 4936

<400> 4936
000

<210> 4937

<400> 4937
000

<210> 4938

<400> 4938
000

<210> 4939

<400> 4939
000

<210> 4940

<400> 4940
000

<210> 4941

<400> 4941
000

<210> 4942

<400> 4942
000

<210> 4943

<400> 4943
000

<210> 4944

<400> 4944
000

<210> 4945

<400> 4945
000

<210> 4946

<400> 4946
000

<210> 4947

<400> 4947
000

<210> 4948

<400> 4948
000

<210> 4949

<400> 4949
000

<210> 4950

<400> 4950
000

<210> 4951

<400> 4951
000

<210> 4952

<400> 4952
000

<210> 4953

<400> 4953
000

<210> 4954

<400> 4954
000

<210> 4955

<400> 4955
000

<210> 4956

<400> 4956
000

<210> 4957

<400> 4957
000

<210> 4958

<400> 4958
000

<210> 4959

<400> 4959
000

<210> 4960

<400> 4960
000

<210> 4961

<400> 4961
000

<210> 4962

<400> 4962
000

<210> 4963

<400> 4963
000

<210> 4964

<400> 4964
000

<210> 4965

<400> 4965
000

<210> 4966

<400> 4966
000

<210> 4967

<400> 4967
000

<210> 4968

<400> 4968
000

<210> 4969

<400> 4969
000

<210> 4970

<400> 4970
000

<210> 4971

<400> 4971
000

<210> 4972

<400> 4972
000

<210> 4973

<400> 4973
000

<210> 4974

<400> 4974
000

<210> 4975

<400> 4975
000

<210> 4976

<400> 4976
000

<210> 4977

<400> 4977
000

<210> 4978

<400> 4978
000

<210> 4979

<400> 4979
000

<210> 4980

<400> 4980
000

<210> 4981

<400> 4981
000

<210> 4982

<400> 4982
000

<210> 4983

<400> 4983
000

<210> 4984

<400> 4984
000

<210> 4985

<400> 4985
000

<210> 4986

<400> 4986
000

<210> 4987

<400> 4987
000

<210> 4988

<400> 4988
000

<210> 4989

<400> 4989
000

<210> 4990

<400> 4990
000

<210> 4991

<400> 4991
000

<210> 4992

<400> 4992
000

<210> 4993

<400> 4993
000

<210> 4994

<400> 4994
000

<210> 4995

<400> 4995
000

<210> 4996

<400> 4996
000

<210> 4997

<400> 4997
000

<210> 4998

<400> 4998
000

<210> 4999

<400> 4999
000

<210> 5000

<400> 5000
000

<210> 5001

<400> 5001
000

<210> 5002

<400> 5002
000

<210> 5003

<400> 5003
000

<210> 5004

<400> 5004
000

<210> 5005

<400> 5005
000

<210> 5006

<400> 5006
000

<210> 5007

<400> 5007
000

<210> 5008

<400> 5008
000

<210> 5009

<400> 5009
000

<210> 5010

<400> 5010
000

<210> 5011

<400> 5011
000

<210> 5012

<400> 5012
000

<210> 5013

<400> 5013
000

<210> 5014

<400> 5014
000

<210> 5015

<400> 5015
000

<210> 5016

<400> 5016
000

<210> 5017

<400> 5017
000

<210> 5018

<400> 5018
000

<210> 5019

<400> 5019
000

<210> 5020

<400> 5020
000

<210> 5021

<400> 5021
000

<210> 5022

<400> 5022
000

<210> 5023

<400> 5023
000

<210> 5024

<400> 5024
000

<210> 5025

<400> 5025
000

<210> 5026

<400> 5026
000

<210> 5027

<400> 5027
000

<210> 5028

<400> 5028
000

<210> 5029

<400> 5029
000

<210> 5030

<400> 5030
000

<210> 5031

<400> 5031
000

<210> 5032

<400> 5032
000

<210> 5033

<400> 5033
000

<210> 5034

<400> 5034
000

<210> 5035

<400> 5035
000

<210> 5036

<400> 5036
000

<210> 5037

<400> 5037
000

<210> 5038

<400> 5038
000

<210> 5039

<400> 5039
000

<210> 5040

<400> 5040
000

<210> 5041

<400> 5041
000

<210> 5042

<400> 5042
000

<210> 5043

<400> 5043
000

<210> 5044

<400> 5044
000

<210> 5045

<400> 5045
000

<210> 5046

<400> 5046
000

<210> 5047

<400> 5047
000

<210> 5048

<400> 5048
000

<210> 5049

<400> 5049
000

<210> 5050

<400> 5050
000

<210> 5051

<400> 5051
000

<210> 5052

<400> 5052
000

<210> 5053

<400> 5053
000

<210> 5054

<400> 5054
000

<210> 5055

<400> 5055
000

<210> 5056

<400> 5056
000

<210> 5057

<400> 5057
000

<210> 5058

<400> 5058
000

<210> 5059

<400> 5059
000

<210> 5060

<400> 5060
000

<210> 5061

<400> 5061
000

<210> 5062

<400> 5062
000

<210> 5063

<400> 5063
000

<210> 5064

<400> 5064
000

<210> 5065

<400> 5065
000

<210> 5066

<400> 5066
000

<210> 5067

<400> 5067
000

<210> 5068

<400> 5068
000

<210> 5069

<400> 5069
000

<210> 5070

<400> 5070
000

<210> 5071

<400> 5071
000

<210> 5072

<400> 5072
000

<210> 5073

<400> 5073
000

<210> 5074

<400> 5074
000

<210> 5075

<400> 5075
000

<210> 5076

<400> 5076
000

<210> 5077

<400> 5077
000

<210> 5078

<400> 5078
000

<210> 5079

<400> 5079
000

<210> 5080

<400> 5080
000

<210> 5081

<400> 5081
000

<210> 5082

<400> 5082
000

<210> 5083

<400> 5083
000

<210> 5084

<400> 5084
000

<210> 5085

<400> 5085
000

<210> 5086

<400> 5086
000

<210> 5087

<400> 5087
000

<210> 5088

<400> 5088
000

<210> 5089

<400> 5089
000

<210> 5090

<400> 5090
000

<210> 5091

<400> 5091
000

<210> 5092

<400> 5092
000

<210> 5093

<400> 5093
000

<210> 5094

<400> 5094
000

<210> 5095

<400> 5095
000

<210> 5096

<400> 5096
000

<210> 5097

<400> 5097
000

<210> 5098

<400> 5098
000

<210> 5099

<400> 5099
000

<210> 5100

<400> 5100
000

<210> 5101

<400> 5101
000

<210> 5102

<400> 5102
000

<210> 5103

<400> 5103
000

<210> 5104

<400> 5104
000

<210> 5105

<400> 5105
000

<210> 5106

<400> 5106
000

<210> 5107

<400> 5107
000

<210> 5108

<400> 5108
000

<210> 5109

<400> 5109
000

<210> 5110

<400> 5110
000

<210> 5111

<400> 5111
000

<210> 5112

<400> 5112
000

<210> 5113

<400> 5113
000

<210> 5114

<400> 5114
000

<210> 5115

<400> 5115
000

<210> 5116

<400> 5116
000

<210> 5117

<400> 5117
000

<210> 5118

<400> 5118
000

<210> 5119

<400> 5119
000

<210> 5120

<400> 5120
000

<210> 5121

<400> 5121
000

<210> 5122

<400> 5122
000

<210> 5123

<400> 5123
000

<210> 5124

<400> 5124
000

<210> 5125

<400> 5125
000

<210> 5126

<400> 5126
000

<210> 5127

<400> 5127
000

<210> 5128

<400> 5128
000

<210> 5129

<400> 5129
000

<210> 5130

<400> 5130
000

<210> 5131

<400> 5131
000

<210> 5132

<400> 5132
000

<210> 5133

<400> 5133
000

<210> 5134

<400> 5134
000

<210> 5135

<400> 5135
000

<210> 5136

<400> 5136
000

<210> 5137

<400> 5137
000

<210> 5138

<400> 5138
000

<210> 5139

<400> 5139
000

<210> 5140

<400> 5140
000

<210> 5141

<400> 5141
000

<210> 5142

<400> 5142
000

<210> 5143

<400> 5143
000

<210> 5144

<400> 5144
000

<210> 5145

<400> 5145
000

<210> 5146

<400> 5146
000

<210> 5147

<400> 5147
000

<210> 5148

<400> 5148
000

<210> 5149

<400> 5149
000

<210> 5150

<400> 5150
000

<210> 5151

<400> 5151
000

<210> 5152

<400> 5152
000

<210> 5153

<400> 5153
000

<210> 5154

<400> 5154
000

<210> 5155

<400> 5155
000

<210> 5156

<400> 5156
000

<210> 5157

<400> 5157
000

<210> 5158

<400> 5158
000

<210> 5159

<400> 5159
000

<210> 5160

<400> 5160
000

<210> 5161

<400> 5161
000

<210> 5162

<400> 5162
000

<210> 5163

<400> 5163
000

<210> 5164

<400> 5164
000

<210> 5165

<400> 5165
000

<210> 5166

<400> 5166
000

<210> 5167

<400> 5167
000

<210> 5168

<400> 5168
000

<210> 5169

<400> 5169
000

<210> 5170

<400> 5170
000

<210> 5171

<400> 5171
000

<210> 5172

<400> 5172
000

<210> 5173

<400> 5173
000

<210> 5174

<400> 5174
000

<210> 5175

<400> 5175
000

<210> 5176

<400> 5176
000

<210> 5177

<400> 5177
000

<210> 5178

<400> 5178
000

<210> 5179

<400> 5179
000

<210> 5180

<400> 5180
000

<210> 5181

<400> 5181
000

<210> 5182

<400> 5182
000

<210> 5183

<400> 5183
000

<210> 5184

<400> 5184
000

<210> 5185

<400> 5185
000

<210> 5186

<400> 5186
000

<210> 5187

<400> 5187
000

<210> 5188

<400> 5188
000

<210> 5189

<400> 5189
000

<210> 5190

<400> 5190
000

<210> 5191

<400> 5191
000

<210> 5192

<400> 5192
000

<210> 5193

<400> 5193
000

<210> 5194

<400> 5194
000

<210> 5195

<400> 5195
000

<210> 5196

<400> 5196
000

<210> 5197

<400> 5197
000

<210> 5198

<400> 5198
000

<210> 5199

<400> 5199
000

<210> 5200

<400> 5200
000

<210> 5201

<400> 5201
000

<210> 5202

<400> 5202
000

<210> 5203

<400> 5203
000

<210> 5204

<400> 5204
000

<210> 5205

<400> 5205
000

<210> 5206

<400> 5206
000

<210> 5207

<400> 5207
000

<210> 5208

<400> 5208
000

<210> 5209

<400> 5209
000

<210> 5210

<400> 5210
000

<210> 5211

<400> 5211
000

<210> 5212

<400> 5212
000

<210> 5213

<400> 5213
000

<210> 5214

<400> 5214
000

<210> 5215

<400> 5215
000

<210> 5216

<400> 5216
000

<210> 5217

<400> 5217
000

<210> 5218

<400> 5218
000

<210> 5219

<400> 5219
000

<210> 5220

<400> 5220
000

<210> 5221

<400> 5221
000

<210> 5222

<400> 5222
000

<210> 5223

<400> 5223
000

<210> 5224

<400> 5224
000

<210> 5225

<400> 5225
000

<210> 5226

<400> 5226
000

<210> 5227

<400> 5227
000

<210> 5228

<400> 5228
000

<210> 5229

<400> 5229
000

<210> 5230

<400> 5230
000

<210> 5231

<400> 5231
000

<210> 5232

<400> 5232
000

<210> 5233

<400> 5233
000

<210> 5234

<400> 5234
000

<210> 5235

<400> 5235
000

<210> 5236

<400> 5236
000

<210> 5237

<400> 5237
000

<210> 5238

<400> 5238
000

<210> 5239

<400> 5239
000

<210> 5240

<400> 5240
000

<210> 5241

<400> 5241
000

<210> 5242

<400> 5242
000

<210> 5243

<400> 5243
000

<210> 5244

<400> 5244
000

<210> 5245

<400> 5245
000

<210> 5246

<400> 5246
000

<210> 5247

<400> 5247
000

<210> 5248

<400> 5248
000

<210> 5249

<400> 5249
000

<210> 5250

<400> 5250
000

<210> 5251

<400> 5251
000

<210> 5252

<400> 5252
000

<210> 5253

<400> 5253
000

<210> 5254

<400> 5254
000

<210> 5255

<400> 5255
000

<210> 5256

<400> 5256
000

<210> 5257

<400> 5257
000

<210> 5258

<400> 5258
000

<210> 5259

<400> 5259
000

<210> 5260

<400> 5260
000

<210> 5261

<400> 5261
000

<210> 5262

<400> 5262
000

<210> 5263

<400> 5263
000

<210> 5264

<400> 5264
000

<210> 5265

<400> 5265
000

<210> 5266

<400> 5266
000

<210> 5267

<400> 5267
000

<210> 5268

<400> 5268
000

<210> 5269

<400> 5269
000

<210> 5270

<400> 5270
000

<210> 5271

<400> 5271
000

<210> 5272

<400> 5272
000

<210> 5273

<400> 5273
000

<210> 5274

<400> 5274
000

<210> 5275

<400> 5275
000

<210> 5276

<400> 5276
000

<210> 5277

<400> 5277
000

<210> 5278

<400> 5278
000

<210> 5279

<400> 5279
000

<210> 5280

<400> 5280
000

<210> 5281

<400> 5281
000

<210> 5282

<400> 5282
000

<210> 5283

<400> 5283
000

<210> 5284

<400> 5284
000

<210> 5285

<400> 5285
000

<210> 5286

<400> 5286
000

<210> 5287

<400> 5287
000

<210> 5288

<400> 5288
000

<210> 5289

<400> 5289
000

<210> 5290

<400> 5290
000

<210> 5291

<400> 5291
000

<210> 5292

<400> 5292
000

<210> 5293

<400> 5293
000

<210> 5294

<400> 5294
000

<210> 5295

<400> 5295
000

<210> 5296

<400> 5296
000

<210> 5297

<400> 5297
000

<210> 5298

<400> 5298
000

<210> 5299

<400> 5299
000

<210> 5300

<400> 5300
000

<210> 5301

<400> 5301
000

<210> 5302

<400> 5302
000

<210> 5303

<400> 5303
000

<210> 5304

<400> 5304
000

<210> 5305

<400> 5305
000

<210> 5306

<400> 5306
000

<210> 5307

<400> 5307
000

<210> 5308

<400> 5308
000

<210> 5309

<400> 5309
000

<210> 5310

<400> 5310
000

<210> 5311

<400> 5311
000

<210> 5312

<400> 5312
000

<210> 5313

<400> 5313
000

<210> 5314

<400> 5314
000

<210> 5315

<400> 5315
000

<210> 5316

<400> 5316
000

<210> 5317

<400> 5317
000

<210> 5318

<400> 5318
000

<210> 5319

<400> 5319
000

<210> 5320

<400> 5320
000

<210> 5321

<400> 5321
000

<210> 5322

<400> 5322
000

<210> 5323

<400> 5323
000

<210> 5324

<400> 5324
000

<210> 5325

<400> 5325
000

<210> 5326

<400> 5326
000

<210> 5327

<400> 5327
000

<210> 5328

<400> 5328
000

<210> 5329

<400> 5329
000

<210> 5330

<400> 5330
000

<210> 5331

<400> 5331
000

<210> 5332

<400> 5332
000

<210> 5333

<400> 5333
000

<210> 5334

<400> 5334
000

<210> 5335

<400> 5335
000

<210> 5336

<400> 5336
000

<210> 5337

<400> 5337
000

<210> 5338

<400> 5338
000

<210> 5339

<400> 5339
000

<210> 5340

<400> 5340
000

<210> 5341

<400> 5341
000

<210> 5342

<400> 5342
000

<210> 5343

<400> 5343
000

<210> 5344

<400> 5344
000

<210> 5345

<400> 5345
000

<210> 5346

<400> 5346
000

<210> 5347

<400> 5347
000

<210> 5348

<400> 5348
000

<210> 5349

<400> 5349
000

<210> 5350

<400> 5350
000

<210> 5351

<400> 5351
000

<210> 5352

<400> 5352
000

<210> 5353

<400> 5353
000

<210> 5354

<400> 5354
000

<210> 5355

<400> 5355
000

<210> 5356

<400> 5356
000

<210> 5357

<400> 5357
000

<210> 5358

<400> 5358
000

<210> 5359

<400> 5359
000

<210> 5360

<400> 5360
000

<210> 5361

<400> 5361
000

<210> 5362

<400> 5362
000

<210> 5363

<400> 5363
000

<210> 5364

<400> 5364
000

<210> 5365

<400> 5365
000

<210> 5366

<400> 5366
000

<210> 5367

<400> 5367
000

<210> 5368

<400> 5368
000

<210> 5369

<400> 5369
000

<210> 5370

<400> 5370
000

<210> 5371

<400> 5371
000

<210> 5372

<400> 5372
000

<210> 5373

<400> 5373
000

<210> 5374

<400> 5374
000

<210> 5375

<400> 5375
000

<210> 5376

<400> 5376
000

<210> 5377

<400> 5377
000

<210> 5378

<400> 5378
000

<210> 5379

<400> 5379
000

<210> 5380

<400> 5380
000

<210> 5381

<400> 5381
000

<210> 5382

<400> 5382
000

<210> 5383

<400> 5383
000

<210> 5384

<400> 5384
000

<210> 5385

<400> 5385
000

<210> 5386

<400> 5386
000

<210> 5387

<400> 5387
000

<210> 5388

<400> 5388
000

<210> 5389

<400> 5389
000

<210> 5390

<400> 5390
000

<210> 5391

<400> 5391
000

<210> 5392

<400> 5392
000

<210> 5393

<400> 5393
000

<210> 5394

<400> 5394
000

<210> 5395

<400> 5395
000

<210> 5396

<400> 5396
000

<210> 5397

<400> 5397
000

<210> 5398

<400> 5398
000

<210> 5399

<400> 5399
000

<210> 5400

<400> 5400
000

<210> 5401

<400> 5401
000

<210> 5402

<400> 5402
000

<210> 5403

<400> 5403
000

<210> 5404

<400> 5404
000

<210> 5405

<400> 5405
000

<210> 5406

<400> 5406
000

<210> 5407

<400> 5407
000

<210> 5408

<400> 5408
000

<210> 5409

<400> 5409
000

<210> 5410

<400> 5410
000

<210> 5411

<400> 5411
000

<210> 5412

<400> 5412
000

<210> 5413

<400> 5413
000

<210> 5414

<400> 5414
000

<210> 5415

<400> 5415
000

<210> 5416

<400> 5416
000

<210> 5417

<400> 5417
000

<210> 5418

<400> 5418
000

<210> 5419

<400> 5419
000

<210> 5420

<400> 5420
000

<210> 5421

<400> 5421
000

<210> 5422

<400> 5422
000

<210> 5423

<400> 5423
000

<210> 5424

<400> 5424
000

<210> 5425

<400> 5425
000

<210> 5426

<400> 5426
000

<210> 5427

<400> 5427
000

<210> 5428

<400> 5428
000

<210> 5429

<400> 5429
000

<210> 5430

<400> 5430
000

<210> 5431

<400> 5431
000

<210> 5432

<400> 5432
000

<210> 5433

<400> 5433
000

<210> 5434

<400> 5434
000

<210> 5435

<400> 5435
000

<210> 5436

<400> 5436
000

<210> 5437

<400> 5437
000

<210> 5438

<400> 5438
000

<210> 5439

<400> 5439
000

<210> 5440

<400> 5440
000

<210> 5441

<400> 5441
000

<210> 5442

<400> 5442
000

<210> 5443

<400> 5443
000

<210> 5444

<400> 5444
000

<210> 5445

<400> 5445
000

<210> 5446

<400> 5446
000

<210> 5447

<400> 5447
000

<210> 5448

<400> 5448
000

<210> 5449

<400> 5449
000

<210> 5450

<400> 5450
000

<210> 5451

<400> 5451
000

<210> 5452

<400> 5452
000

<210> 5453

<400> 5453
000

<210> 5454

<400> 5454
000

<210> 5455

<400> 5455
000

<210> 5456

<400> 5456
000

<210> 5457

<400> 5457
000

<210> 5458

<400> 5458
000

<210> 5459

<400> 5459
000

<210> 5460

<400> 5460
000

<210> 5461

<400> 5461
000

<210> 5462

<400> 5462
000

<210> 5463

<400> 5463
000

<210> 5464

<400> 5464
000

<210> 5465

<400> 5465
000

<210> 5466

<400> 5466
000

<210> 5467

<400> 5467
000

<210> 5468

<400> 5468
000

<210> 5469

<400> 5469
000

<210> 5470

<400> 5470
000

<210> 5471

<400> 5471
000

<210> 5472

<400> 5472
000

<210> 5473

<400> 5473
000

<210> 5474

<400> 5474
000

<210> 5475

<400> 5475
000

<210> 5476

<400> 5476
000

<210> 5477

<400> 5477
000

<210> 5478

<400> 5478
000

<210> 5479

<400> 5479
000

<210> 5480

<400> 5480
000

<210> 5481

<400> 5481
000

<210> 5482

<400> 5482
000

<210> 5483

<400> 5483
000

<210> 5484

<400> 5484
000

<210> 5485

<400> 5485
000

<210> 5486

<400> 5486
000

<210> 5487

<400> 5487
000

<210> 5488

<400> 5488
000

<210> 5489

<400> 5489
000

<210> 5490

<400> 5490
000

<210> 5491

<400> 5491
000

<210> 5492

<400> 5492
000

<210> 5493

<400> 5493
000

<210> 5494

<400> 5494
000

<210> 5495

<400> 5495
000

<210> 5496

<400> 5496
000

<210> 5497

<400> 5497
000

<210> 5498

<400> 5498
000

<210> 5499

<400> 5499
000

<210> 5500

<400> 5500
000

<210> 5501

<400> 5501
000

<210> 5502

<400> 5502
000

<210> 5503

<400> 5503
000

<210> 5504

<400> 5504
000

<210> 5505

<400> 5505
000

<210> 5506

<400> 5506
000

<210> 5507

<400> 5507
000

<210> 5508

<400> 5508
000

<210> 5509

<400> 5509
000

<210> 5510

<400> 5510
000

<210> 5511

<400> 5511
000

<210> 5512

<400> 5512
000

<210> 5513

<400> 5513
000

<210> 5514

<400> 5514
000

<210> 5515

<400> 5515
000

<210> 5516

<400> 5516
000

<210> 5517

<400> 5517
000

<210> 5518

<400> 5518
000

<210> 5519

<400> 5519
000

<210> 5520

<400> 5520
000

<210> 5521

<400> 5521
000

<210> 5522

<400> 5522
000

<210> 5523

<400> 5523
000

<210> 5524

<400> 5524
000

<210> 5525

<400> 5525
000

<210> 5526

<400> 5526
000

<210> 5527

<400> 5527
000

<210> 5528

<400> 5528
000

<210> 5529

<400> 5529
000

<210> 5530

<400> 5530
000

<210> 5531

<400> 5531
000

<210> 5532

<400> 5532
000

<210> 5533

<400> 5533
000

<210> 5534

<400> 5534
000

<210> 5535

<400> 5535
000

<210> 5536

<400> 5536
000

<210> 5537

<400> 5537
000

<210> 5538

<400> 5538
000

<210> 5539

<400> 5539
000

<210> 5540

<400> 5540
000

<210> 5541

<400> 5541
000

<210> 5542

<400> 5542
000

<210> 5543

<400> 5543
000

<210> 5544

<400> 5544
000

<210> 5545

<400> 5545
000

<210> 5546

<400> 5546
000

<210> 5547

<400> 5547
000

<210> 5548

<400> 5548
000

<210> 5549

<400> 5549
000

<210> 5550

<400> 5550
000

<210> 5551

<400> 5551
000

<210> 5552

<400> 5552
000

<210> 5553

<400> 5553
000

<210> 5554

<400> 5554
000

<210> 5555

<400> 5555
000

<210> 5556

<400> 5556
000

<210> 5557

<400> 5557
000

<210> 5558

<400> 5558
000

<210> 5559

<400> 5559
000

<210> 5560

<400> 5560
000

<210> 5561

<400> 5561
000

<210> 5562

<400> 5562
000

<210> 5563

<400> 5563
000

<210> 5564

<400> 5564
000

<210> 5565

<400> 5565
000

<210> 5566

<400> 5566
000

<210> 5567

<400> 5567
000

<210> 5568

<400> 5568
000

<210> 5569

<400> 5569
000

<210> 5570

<400> 5570
000

<210> 5571

<400> 5571
000

<210> 5572

<400> 5572
000

<210> 5573

<400> 5573
000

<210> 5574

<400> 5574
000

<210> 5575

<400> 5575
000

<210> 5576

<400> 5576
000

<210> 5577

<400> 5577
000

<210> 5578

<400> 5578
000

<210> 5579

<400> 5579
000

<210> 5580

<400> 5580
000

<210> 5581

<400> 5581
000

<210> 5582

<400> 5582
000

<210> 5583

<400> 5583
000

<210> 5584

<400> 5584
000

<210> 5585

<400> 5585
000

<210> 5586

<400> 5586
000

<210> 5587

<400> 5587
000

<210> 5588

<400> 5588
000

<210> 5589

<400> 5589
000

<210> 5590

<400> 5590
000

<210> 5591

<400> 5591
000

<210> 5592

<400> 5592
000

<210> 5593

<400> 5593
000

<210> 5594

<400> 5594
000

<210> 5595

<400> 5595
000

<210> 5596

<400> 5596
000

<210> 5597

<400> 5597
000

<210> 5598

<400> 5598
000

<210> 5599

<400> 5599
000

<210> 5600

<400> 5600
000

<210> 5601

<400> 5601
000

<210> 5602

<400> 5602
000

<210> 5603

<400> 5603
000

<210> 5604

<400> 5604
000

<210> 5605

<400> 5605
000

<210> 5606

<400> 5606
000

<210> 5607

<400> 5607
000

<210> 5608

<400> 5608
000

<210> 5609

<400> 5609
000

<210> 5610

<400> 5610
000

<210> 5611

<400> 5611
000

<210> 5612

<400> 5612
000

<210> 5613

<400> 5613
000

<210> 5614

<400> 5614
000

<210> 5615

<400> 5615
000

<210> 5616

<400> 5616
000

<210> 5617

<400> 5617
000

<210> 5618

<400> 5618
000

<210> 5619

<400> 5619
000

<210> 5620

<400> 5620
000

<210> 5621

<400> 5621
000

<210> 5622

<400> 5622
000

<210> 5623

<400> 5623
000

<210> 5624

<400> 5624
000

<210> 5625

<400> 5625
000

<210> 5626

<400> 5626
000

<210> 5627

<400> 5627
000

<210> 5628

<400> 5628
000

<210> 5629

<400> 5629
000

<210> 5630

<400> 5630
000

<210> 5631

<400> 5631
000

<210> 5632

<400> 5632
000

<210> 5633

<400> 5633
000

<210> 5634

<400> 5634
000

<210> 5635

<400> 5635
000

<210> 5636

<400> 5636
000

<210> 5637

<400> 5637
000

<210> 5638

<400> 5638
000

<210> 5639

<400> 5639
000

<210> 5640

<400> 5640
000

<210> 5641

<400> 5641
000

<210> 5642

<400> 5642
000

<210> 5643

<400> 5643
000

<210> 5644

<400> 5644
000

<210> 5645

<400> 5645
000

<210> 5646

<400> 5646
000

<210> 5647

<400> 5647
000

<210> 5648

<400> 5648
000

<210> 5649

<400> 5649
000

<210> 5650

<400> 5650
000

<210> 5651

<400> 5651
000

<210> 5652

<400> 5652
000

<210> 5653

<400> 5653
000

<210> 5654

<400> 5654
000

<210> 5655

<400> 5655
000

<210> 5656

<400> 5656
000

<210> 5657

<400> 5657
000

<210> 5658

<400> 5658
000

<210> 5659

<400> 5659
000

<210> 5660

<400> 5660
000

<210> 5661

<400> 5661
000

<210> 5662

<400> 5662
000

<210> 5663

<400> 5663
000

<210> 5664

<400> 5664
000

<210> 5665

<400> 5665
000

<210> 5666

<400> 5666
000

<210> 5667

<400> 5667
000

<210> 5668

<400> 5668
000

<210> 5669

<400> 5669
000

<210> 5670

<400> 5670
000

<210> 5671

<400> 5671
000

<210> 5672

<400> 5672
000

<210> 5673

<400> 5673
000

<210> 5674

<400> 5674
000

<210> 5675

<400> 5675
000

<210> 5676

<400> 5676
000

<210> 5677

<400> 5677
000

<210> 5678

<400> 5678
000

<210> 5679

<400> 5679
000

<210> 5680

<400> 5680
000

<210> 5681

<400> 5681
000

<210> 5682

<400> 5682
000

<210> 5683

<400> 5683
000

<210> 5684

<400> 5684
000

<210> 5685

<400> 5685
000

<210> 5686

<400> 5686
000

<210> 5687

<400> 5687
000

<210> 5688

<400> 5688
000

<210> 5689

<400> 5689
000

<210> 5690

<400> 5690
000

<210> 5691

<400> 5691
000

<210> 5692

<400> 5692
000

<210> 5693

<400> 5693
000

<210> 5694

<400> 5694
000

<210> 5695

<400> 5695
000

<210> 5696

<400> 5696
000

<210> 5697

<400> 5697
000

<210> 5698

<400> 5698
000

<210> 5699

<400> 5699
000

<210> 5700

<400> 5700
000

<210> 5701

<400> 5701
000

<210> 5702

<400> 5702
000

<210> 5703

<400> 5703
000

<210> 5704

<400> 5704
000

<210> 5705

<400> 5705
000

<210> 5706

<400> 5706
000

<210> 5707

<400> 5707
000

<210> 5708

<400> 5708
000

<210> 5709

<400> 5709
000

<210> 5710

<400> 5710
000

<210> 5711

<400> 5711
000

<210> 5712

<400> 5712
000

<210> 5713

<400> 5713
000

<210> 5714

<400> 5714
000

<210> 5715

<400> 5715
000

<210> 5716

<400> 5716
000

<210> 5717

<400> 5717
000

<210> 5718

<400> 5718
000

<210> 5719

<400> 5719
000

<210> 5720

<400> 5720
000

<210> 5721

<400> 5721
000

<210> 5722

<400> 5722
000

<210> 5723

<400> 5723
000

<210> 5724

<400> 5724
000

<210> 5725

<400> 5725
000

<210> 5726

<400> 5726
000

<210> 5727

<400> 5727
000

<210> 5728

<400> 5728
000

<210> 5729

<400> 5729
000

<210> 5730

<400> 5730
000

<210> 5731

<400> 5731
000

<210> 5732

<400> 5732
000

<210> 5733

<400> 5733
000

<210> 5734

<400> 5734
000

<210> 5735

<400> 5735
000

<210> 5736

<400> 5736
000

<210> 5737

<400> 5737
000

<210> 5738

<400> 5738
000

<210> 5739

<400> 5739
000

<210> 5740

<400> 5740
000

<210> 5741

<400> 5741
000

<210> 5742

<400> 5742
000

<210> 5743

<400> 5743
000

<210> 5744

<400> 5744
000

<210> 5745

<400> 5745
000

<210> 5746

<400> 5746
000

<210> 5747

<400> 5747
000

<210> 5748

<400> 5748
000

<210> 5749

<400> 5749
000

<210> 5750

<400> 5750
000

<210> 5751

<400> 5751
000

<210> 5752

<400> 5752
000

<210> 5753

<400> 5753
000

<210> 5754

<400> 5754
000

<210> 5755

<400> 5755
000

<210> 5756

<400> 5756
000

<210> 5757

<400> 5757
000

<210> 5758

<400> 5758
000

<210> 5759

<400> 5759
000

<210> 5760

<400> 5760
000

<210> 5761

<400> 5761
000

<210> 5762

<400> 5762
000

<210> 5763

<400> 5763
000

<210> 5764

<400> 5764
000

<210> 5765

<400> 5765
000

<210> 5766

<400> 5766
000

<210> 5767

<400> 5767
000

<210> 5768

<400> 5768
000

<210> 5769

<400> 5769
000

<210> 5770

<400> 5770
000

<210> 5771

<400> 5771
000

<210> 5772

<400> 5772
000

<210> 5773

<400> 5773
000

<210> 5774

<400> 5774
000

<210> 5775

<400> 5775
000

<210> 5776

<400> 5776
000

<210> 5777

<400> 5777
000

<210> 5778

<400> 5778
000

<210> 5779

<400> 5779
000

<210> 5780

<400> 5780
000

<210> 5781

<400> 5781
000

<210> 5782

<400> 5782
000

<210> 5783

<400> 5783
000

<210> 5784

<400> 5784
000

<210> 5785

<400> 5785
000

<210> 5786

<400> 5786
000

<210> 5787

<400> 5787
000

<210> 5788

<400> 5788
000

<210> 5789

<400> 5789
000

<210> 5790

<400> 5790
000

<210> 5791

<400> 5791
000

<210> 5792

<400> 5792
000

<210> 5793

<400> 5793
000

<210> 5794

<400> 5794
000

<210> 5795

<400> 5795
000

<210> 5796

<400> 5796
000

<210> 5797

<400> 5797
000

<210> 5798

<400> 5798
000

<210> 5799

<400> 5799
000

<210> 5800

<400> 5800
000

<210> 5801

<400> 5801
000

<210> 5802

<400> 5802
000

<210> 5803

<400> 5803
000

<210> 5804

<400> 5804
000

<210> 5805

<400> 5805
000

<210> 5806

<400> 5806
000

<210> 5807

<400> 5807
000

<210> 5808

<400> 5808
000

<210> 5809

<400> 5809
000

<210> 5810

<400> 5810
000

<210> 5811

<400> 5811
000

<210> 5812

<400> 5812
000

<210> 5813

<400> 5813
000

<210> 5814

<400> 5814
000

<210> 5815

<400> 5815
000

<210> 5816

<400> 5816
000

<210> 5817

<400> 5817
000

<210> 5818

<400> 5818
000

<210> 5819

<400> 5819
000

<210> 5820

<400> 5820
000

<210> 5821

<400> 5821
000

<210> 5822

<400> 5822
000

<210> 5823

<400> 5823
000

<210> 5824

<400> 5824
000

<210> 5825

<400> 5825
000

<210> 5826

<400> 5826
000

<210> 5827

<400> 5827
000

<210> 5828

<400> 5828
000

<210> 5829

<400> 5829
000

<210> 5830

<400> 5830
000

<210> 5831

<400> 5831
000

<210> 5832

<400> 5832
000

<210> 5833

<400> 5833
000

<210> 5834

<400> 5834
000

<210> 5835

<400> 5835
000

<210> 5836

<400> 5836
000

<210> 5837

<400> 5837
000

<210> 5838

<400> 5838
000

<210> 5839

<400> 5839
000

<210> 5840

<400> 5840
000

<210> 5841

<400> 5841
000

<210> 5842

<400> 5842
000

<210> 5843

<400> 5843
000

<210> 5844

<400> 5844
000

<210> 5845

<400> 5845
000

<210> 5846

<400> 5846
000

<210> 5847

<400> 5847
000

<210> 5848

<400> 5848
000

<210> 5849

<400> 5849
000

<210> 5850

<400> 5850
000

<210> 5851

<400> 5851
000

<210> 5852

<400> 5852
000

<210> 5853

<400> 5853
000

<210> 5854

<400> 5854
000

<210> 5855

<400> 5855
000

<210> 5856

<400> 5856
000

<210> 5857

<400> 5857
000

<210> 5858

<400> 5858
000

<210> 5859

<400> 5859
000

<210> 5860

<400> 5860
000

<210> 5861

<400> 5861
000

<210> 5862

<400> 5862
000

<210> 5863

<400> 5863
000

<210> 5864

<400> 5864
000

<210> 5865

<400> 5865
000

<210> 5866

<400> 5866
000

<210> 5867

<400> 5867
000

<210> 5868

<400> 5868
000

<210> 5869

<400> 5869
000

<210> 5870

<400> 5870
000

<210> 5871

<400> 5871
000

<210> 5872

<400> 5872
000

<210> 5873

<400> 5873
000

<210> 5874

<400> 5874
000

<210> 5875

<400> 5875
000

<210> 5876

<400> 5876
000

<210> 5877

<400> 5877
000

<210> 5878

<400> 5878
000

<210> 5879

<400> 5879
000

<210> 5880

<400> 5880
000

<210> 5881

<400> 5881
000

<210> 5882

<400> 5882
000

<210> 5883

<400> 5883
000

<210> 5884

<400> 5884
000

<210> 5885

<400> 5885
000

<210> 5886

<400> 5886
000

<210> 5887

<400> 5887
000

<210> 5888

<400> 5888
000

<210> 5889

<400> 5889
000

<210> 5890

<400> 5890
000

<210> 5891

<400> 5891
000

<210> 5892

<400> 5892
000

<210> 5893

<400> 5893
000

<210> 5894

<400> 5894
000

<210> 5895

<400> 5895
000

<210> 5896

<400> 5896
000

<210> 5897

<400> 5897
000

<210> 5898

<400> 5898
000

<210> 5899

<400> 5899
000

<210> 5900

<400> 5900
000

<210> 5901

<400> 5901
000

<210> 5902

<400> 5902
000

<210> 5903

<400> 5903
000

<210> 5904

<400> 5904
000

<210> 5905

<400> 5905
000

<210> 5906

<400> 5906
000

<210> 5907

<400> 5907
000

<210> 5908

<400> 5908
000

<210> 5909

<400> 5909
000

<210> 5910

<400> 5910
000

<210> 5911

<400> 5911
000

<210> 5912

<400> 5912
000

<210> 5913

<400> 5913
000

<210> 5914

<400> 5914
000

<210> 5915

<400> 5915
000

<210> 5916

<400> 5916
000

<210> 5917

<400> 5917
000

<210> 5918

<400> 5918
000

<210> 5919

<400> 5919
000

<210> 5920

<400> 5920
000

<210> 5921

<400> 5921
000

<210> 5922

<400> 5922
000

<210> 5923

<400> 5923
000

<210> 5924

<400> 5924
000

<210> 5925

<400> 5925
000

<210> 5926

<400> 5926
000

<210> 5927

<400> 5927
000

<210> 5928

<400> 5928
000

<210> 5929

<400> 5929
000

<210> 5930

<400> 5930
000

<210> 5931

<400> 5931
000

<210> 5932

<400> 5932
000

<210> 5933

<400> 5933
000

<210> 5934

<400> 5934
000

<210> 5935

<400> 5935
000

<210> 5936

<400> 5936
000

<210> 5937

<400> 5937
000

<210> 5938

<400> 5938
000

<210> 5939

<400> 5939
000

<210> 5940

<400> 5940
000

<210> 5941

<400> 5941
000

<210> 5942

<400> 5942
000

<210> 5943

<400> 5943
000

<210> 5944

<400> 5944
000

<210> 5945

<400> 5945
000

<210> 5946

<400> 5946
000

<210> 5947

<400> 5947
000

<210> 5948

<400> 5948
000

<210> 5949

<400> 5949
000

<210> 5950

<400> 5950
000

<210> 5951

<400> 5951
000

<210> 5952

<400> 5952
000

<210> 5953

<400> 5953
000

<210> 5954

<400> 5954
000

<210> 5955

<400> 5955
000

<210> 5956

<400> 5956
000

<210> 5957

<400> 5957
000

<210> 5958

<400> 5958
000

<210> 5959

<400> 5959
000

<210> 5960

<400> 5960
000

<210> 5961

<400> 5961
000

<210> 5962

<400> 5962
000

<210> 5963

<400> 5963
000

<210> 5964

<400> 5964
000

<210> 5965

<400> 5965
000

<210> 5966

<400> 5966
000

<210> 5967

<400> 5967
000

<210> 5968

<400> 5968
000

<210> 5969

<400> 5969
000

<210> 5970

<400> 5970
000

<210> 5971

<400> 5971
000

<210> 5972

<400> 5972
000

<210> 5973

<400> 5973
000

<210> 5974

<400> 5974
000

<210> 5975

<400> 5975
000

<210> 5976

<400> 5976
000

<210> 5977

<400> 5977
000

<210> 5978

<400> 5978
000

<210> 5979

<400> 5979
000

<210> 5980

<400> 5980
000

<210> 5981

<400> 5981
000

<210> 5982

<400> 5982
000

<210> 5983

<400> 5983
000

<210> 5984

<400> 5984
000

<210> 5985

<400> 5985
000

<210> 5986

<400> 5986
000

<210> 5987

<400> 5987
000

<210> 5988

<400> 5988
000

<210> 5989

<400> 5989
000

<210> 5990

<400> 5990
000

<210> 5991

<400> 5991
000

<210> 5992

<400> 5992
000

<210> 5993

<400> 5993
000

<210> 5994

<400> 5994
000

<210> 5995

<400> 5995
000

<210> 5996

<400> 5996
000

<210> 5997

<400> 5997
000

<210> 5998

<400> 5998
000

<210> 5999

<400> 5999
000

<210> 6000

<400> 6000
000

<210> 6001

<400> 6001
000

<210> 6002

<400> 6002
000

<210> 6003

<400> 6003
000

<210> 6004

<400> 6004
000

<210> 6005

<400> 6005
000

<210> 6006

<400> 6006
000

<210> 6007

<400> 6007
000

<210> 6008

<400> 6008
000

<210> 6009

<400> 6009
000

<210> 6010

<400> 6010
000

<210> 6011

<400> 6011
000

<210> 6012

<400> 6012
000

<210> 6013

<400> 6013
000

<210> 6014

<400> 6014
000

<210> 6015

<400> 6015
000

<210> 6016

<400> 6016
000

<210> 6017

<400> 6017
000

<210> 6018

<400> 6018
000

<210> 6019

<400> 6019
000

<210> 6020

<400> 6020
000

<210> 6021

<400> 6021
000

<210> 6022

<400> 6022
000

<210> 6023

<400> 6023
000

<210> 6024

<400> 6024
000

<210> 6025

<400> 6025
000

<210> 6026

<400> 6026
000

<210> 6027

<400> 6027
000

<210> 6028

<400> 6028
000

<210> 6029

<400> 6029
000

<210> 6030

<400> 6030
000

<210> 6031

<400> 6031
000

<210> 6032

<400> 6032
000

<210> 6033

<400> 6033
000

<210> 6034

<400> 6034
000

<210> 6035

<400> 6035
000

<210> 6036

<400> 6036
000

<210> 6037

<400> 6037
000

<210> 6038

<400> 6038
000

<210> 6039

<400> 6039
000

<210> 6040

<400> 6040
000

<210> 6041

<400> 6041
000

<210> 6042

<400> 6042
000

<210> 6043

<400> 6043
000

<210> 6044

<400> 6044
000

<210> 6045

<400> 6045
000

<210> 6046

<400> 6046
000

<210> 6047

<400> 6047
000

<210> 6048

<400> 6048
000

<210> 6049

<400> 6049
000

<210> 6050

<400> 6050
000

<210> 6051

<400> 6051
000

<210> 6052

<400> 6052
000

<210> 6053

<400> 6053
000

<210> 6054

<400> 6054
000

<210> 6055

<400> 6055
000

<210> 6056

<400> 6056
000

<210> 6057

<400> 6057
000

<210> 6058

<400> 6058
000

<210> 6059

<400> 6059
000

<210> 6060

<400> 6060
000

<210> 6061

<400> 6061
000

<210> 6062

<400> 6062
000

<210> 6063

<400> 6063
000

<210> 6064

<400> 6064
000

<210> 6065

<400> 6065
000

<210> 6066

<400> 6066
000

<210> 6067

<400> 6067
000

<210> 6068

<400> 6068
000

<210> 6069

<400> 6069
000

<210> 6070

<400> 6070
000

<210> 6071

<400> 6071
000

<210> 6072

<400> 6072
000

<210> 6073

<400> 6073
000

<210> 6074

<400> 6074
000

<210> 6075

<400> 6075
000

<210> 6076

<400> 6076
000

<210> 6077

<400> 6077
000

<210> 6078

<400> 6078
000

<210> 6079

<400> 6079
000

<210> 6080

<400> 6080
000

<210> 6081

<400> 6081
000

<210> 6082

<400> 6082
000

<210> 6083

<400> 6083
000

<210> 6084

<400> 6084
000

<210> 6085

<400> 6085
000

<210> 6086

<400> 6086
000

<210> 6087

<400> 6087
000

<210> 6088

<400> 6088
000

<210> 6089

<400> 6089
000

<210> 6090

<400> 6090
000

<210> 6091

<400> 6091
000

<210> 6092

<400> 6092
000

<210> 6093

<400> 6093
000

<210> 6094

<400> 6094
000

<210> 6095

<400> 6095
000

<210> 6096

<400> 6096
000

<210> 6097

<400> 6097
000

<210> 6098

<400> 6098
000

<210> 6099

<400> 6099
000

<210> 6100

<400> 6100
000

<210> 6101

<400> 6101
000

<210> 6102

<400> 6102
000

<210> 6103

<400> 6103
000

<210> 6104

<400> 6104
000

<210> 6105

<400> 6105
000

<210> 6106

<400> 6106
000

<210> 6107

<400> 6107
000

<210> 6108

<400> 6108
000

<210> 6109

<400> 6109
000

<210> 6110

<400> 6110
000

<210> 6111

<400> 6111
000

<210> 6112

<400> 6112
000

<210> 6113

<400> 6113
000

<210> 6114

<400> 6114
000

<210> 6115

<400> 6115
000

<210> 6116

<400> 6116
000

<210> 6117

<400> 6117
000

<210> 6118

<400> 6118
000

<210> 6119

<400> 6119
000

<210> 6120

<400> 6120
000

<210> 6121

<400> 6121
000

<210> 6122

<400> 6122
000

<210> 6123

<400> 6123
000

<210> 6124

<400> 6124
000

<210> 6125

<400> 6125
000

<210> 6126

<400> 6126
000

<210> 6127

<400> 6127
000

<210> 6128

<400> 6128
000

<210> 6129

<400> 6129
000

<210> 6130

<400> 6130
000

<210> 6131

<400> 6131
000

<210> 6132

<400> 6132
000

<210> 6133

<400> 6133
000

<210> 6134

<400> 6134
000

<210> 6135

<400> 6135
000

<210> 6136

<400> 6136
000

<210> 6137

<400> 6137
000

<210> 6138

<400> 6138
000

<210> 6139

<400> 6139
000

<210> 6140

<400> 6140
000

<210> 6141

<400> 6141
000

<210> 6142

<400> 6142
000

<210> 6143

<400> 6143
000

<210> 6144

<400> 6144
000

<210> 6145

<400> 6145
000

<210> 6146

<400> 6146
000

<210> 6147

<400> 6147
000

<210> 6148

<400> 6148
000

<210> 6149

<400> 6149
000

<210> 6150

<400> 6150
000

<210> 6151

<400> 6151
000

<210> 6152

<400> 6152
000

<210> 6153

<400> 6153
000

<210> 6154

<400> 6154
000

<210> 6155

<400> 6155
000

<210> 6156

<400> 6156
000

<210> 6157

<400> 6157
000

<210> 6158

<400> 6158
000

<210> 6159

<400> 6159
000

<210> 6160

<400> 6160
000

<210> 6161

<400> 6161
000

<210> 6162

<400> 6162
000

<210> 6163

<400> 6163
000

<210> 6164

<400> 6164
000

<210> 6165

<400> 6165
000

<210> 6166

<400> 6166
000

<210> 6167

<400> 6167
000

<210> 6168

<400> 6168
000

<210> 6169

<400> 6169
000

<210> 6170

<400> 6170
000

<210> 6171

<400> 6171
000

<210> 6172

<400> 6172
000

<210> 6173

<400> 6173
000

<210> 6174

<400> 6174
000

<210> 6175

<400> 6175
000

<210> 6176

<400> 6176
000

<210> 6177

<400> 6177
000

<210> 6178

<400> 6178
000

<210> 6179

<400> 6179
000

<210> 6180

<400> 6180
000

<210> 6181

<400> 6181
000

<210> 6182

<400> 6182
000

<210> 6183

<400> 6183
000

<210> 6184

<400> 6184
000

<210> 6185

<400> 6185
000

<210> 6186

<400> 6186
000

<210> 6187

<400> 6187
000

<210> 6188

<400> 6188
000

<210> 6189

<400> 6189
000

<210> 6190

<400> 6190
000

<210> 6191

<400> 6191
000

<210> 6192

<400> 6192
000

<210> 6193

<400> 6193
000

<210> 6194

<400> 6194
000

<210> 6195

<400> 6195
000

<210> 6196

<400> 6196
000

<210> 6197

<400> 6197
000

<210> 6198

<400> 6198
000

<210> 6199

<400> 6199
000

<210> 6200

<400> 6200
000

<210> 6201

<400> 6201
000

<210> 6202

<400> 6202
000

<210> 6203

<400> 6203
000

<210> 6204

<400> 6204
000

<210> 6205

<400> 6205
000

<210> 6206

<400> 6206
000

<210> 6207

<400> 6207
000

<210> 6208

<400> 6208
000

<210> 6209

<400> 6209
000

<210> 6210

<400> 6210
000

<210> 6211

<400> 6211
000

<210> 6212

<400> 6212
000

<210> 6213

<400> 6213
000

<210> 6214

<400> 6214
000

<210> 6215

<400> 6215
000

<210> 6216

<400> 6216
000

<210> 6217

<400> 6217
000

<210> 6218

<400> 6218
000

<210> 6219

<400> 6219
000

<210> 6220

<400> 6220
000

<210> 6221

<400> 6221
000

<210> 6222

<400> 6222
000

<210> 6223

<400> 6223
000

<210> 6224

<400> 6224
000

<210> 6225

<400> 6225
000

<210> 6226

<400> 6226
000

<210> 6227

<400> 6227
000

<210> 6228

<400> 6228
000

<210> 6229

<400> 6229
000

<210> 6230

<400> 6230
000

<210> 6231

<400> 6231
000

<210> 6232

<400> 6232
000

<210> 6233

<400> 6233
000

<210> 6234

<400> 6234
000

<210> 6235

<400> 6235
000

<210> 6236

<400> 6236
000

<210> 6237

<400> 6237
000

<210> 6238

<400> 6238
000

<210> 6239

<400> 6239
000

<210> 6240

<400> 6240
000

<210> 6241

<400> 6241
000

<210> 6242

<400> 6242
000

<210> 6243

<400> 6243
000

<210> 6244

<400> 6244
000

<210> 6245

<400> 6245
000

<210> 6246

<400> 6246
000

<210> 6247

<400> 6247
000

<210> 6248

<400> 6248
000

<210> 6249

<400> 6249
000

<210> 6250

<400> 6250
000

<210> 6251

<400> 6251
000

<210> 6252

<400> 6252
000

<210> 6253

<400> 6253
000

<210> 6254

<400> 6254
000

<210> 6255

<400> 6255
000

<210> 6256

<400> 6256
000

<210> 6257

<400> 6257
000

<210> 6258

<400> 6258
000

<210> 6259

<400> 6259
000

<210> 6260

<400> 6260
000

<210> 6261

<400> 6261
000

<210> 6262

<400> 6262
000

<210> 6263

<400> 6263
000

<210> 6264

<400> 6264
000

<210> 6265

<400> 6265
000

<210> 6266

<400> 6266
000

<210> 6267

<400> 6267
000

<210> 6268

<400> 6268
000

<210> 6269

<400> 6269
000

<210> 6270

<400> 6270
000

<210> 6271

<400> 6271
000

<210> 6272

<400> 6272
000

<210> 6273

<400> 6273
000

<210> 6274

<400> 6274
000

<210> 6275

<400> 6275
000

<210> 6276

<400> 6276
000

<210> 6277

<400> 6277
000

<210> 6278

<400> 6278
000

<210> 6279

<400> 6279
000

<210> 6280

<400> 6280
000

<210> 6281

<400> 6281
000

<210> 6282

<400> 6282
000

<210> 6283

<400> 6283
000

<210> 6284

<400> 6284
000

<210> 6285

<400> 6285
000

<210> 6286

<400> 6286
000

<210> 6287

<400> 6287
000

<210> 6288

<400> 6288
000

<210> 6289

<400> 6289
000

<210> 6290

<400> 6290
000

<210> 6291

<400> 6291
000

<210> 6292

<400> 6292
000

<210> 6293

<400> 6293
000

<210> 6294

<400> 6294
000

<210> 6295

<400> 6295
000

<210> 6296

<400> 6296
000

<210> 6297

<400> 6297
000

<210> 6298

<400> 6298
000

<210> 6299

<400> 6299
000

<210> 6300

<400> 6300
000

<210> 6301

<400> 6301
000

<210> 6302

<400> 6302
000

<210> 6303

<400> 6303
000

<210> 6304

<400> 6304
000

<210> 6305

<400> 6305
000

<210> 6306

<400> 6306
000

<210> 6307

<400> 6307
000

<210> 6308

<400> 6308
000

<210> 6309

<400> 6309
000

<210> 6310

<400> 6310
000

<210> 6311

<400> 6311
000

<210> 6312

<400> 6312
000

<210> 6313

<400> 6313
000

<210> 6314

<400> 6314
000

<210> 6315

<400> 6315
000

<210> 6316

<400> 6316
000

<210> 6317

<400> 6317
000

<210> 6318

<400> 6318
000

<210> 6319

<400> 6319
000

<210> 6320

<400> 6320
000

<210> 6321

<400> 6321
000

<210> 6322

<400> 6322
000

<210> 6323

<400> 6323
000

<210> 6324

<400> 6324
000

<210> 6325

<400> 6325
000

<210> 6326

<400> 6326
000

<210> 6327

<400> 6327
000

<210> 6328

<400> 6328
000

<210> 6329

<400> 6329
000

<210> 6330

<400> 6330
000

<210> 6331

<400> 6331
000

<210> 6332

<400> 6332
000

<210> 6333

<400> 6333
000

<210> 6334

<400> 6334
000

<210> 6335

<400> 6335
000

<210> 6336

<400> 6336
000

<210> 6337

<400> 6337
000

<210> 6338

<400> 6338
000

<210> 6339

<400> 6339
000

<210> 6340

<400> 6340
000

<210> 6341

<400> 6341
000

<210> 6342

<400> 6342
000

<210> 6343

<400> 6343
000

<210> 6344

<400> 6344
000

<210> 6345

<400> 6345
000

<210> 6346

<400> 6346
000

<210> 6347

<400> 6347
000

<210> 6348

<400> 6348
000

<210> 6349

<400> 6349
000

<210> 6350

<400> 6350
000

<210> 6351

<400> 6351
000

<210> 6352

<400> 6352
000

<210> 6353

<400> 6353
000

<210> 6354

<400> 6354
000

<210> 6355

<400> 6355
000

<210> 6356

<400> 6356
000

<210> 6357

<400> 6357
000

<210> 6358

<400> 6358
000

<210> 6359

<400> 6359
000

<210> 6360

<400> 6360
000

<210> 6361

<400> 6361
000

<210> 6362

<400> 6362
000

<210> 6363

<400> 6363
000

<210> 6364

<400> 6364
000

<210> 6365

<400> 6365
000

<210> 6366

<400> 6366
000

<210> 6367

<400> 6367
000

<210> 6368

<400> 6368
000

<210> 6369

<400> 6369
000

<210> 6370

<400> 6370
000

<210> 6371

<400> 6371
000

<210> 6372

<400> 6372
000

<210> 6373

<400> 6373
000

<210> 6374

<400> 6374
000

<210> 6375

<400> 6375
000

<210> 6376

<400> 6376
000

<210> 6377

<400> 6377
000

<210> 6378

<400> 6378
000

<210> 6379

<400> 6379
000

<210> 6380

<400> 6380
000

<210> 6381

<400> 6381
000

<210> 6382

<400> 6382
000

<210> 6383

<400> 6383
000

<210> 6384

<400> 6384
000

<210> 6385

<400> 6385
000

<210> 6386

<400> 6386
000

<210> 6387

<400> 6387
000

<210> 6388

<400> 6388
000

<210> 6389

<400> 6389
000

<210> 6390

<400> 6390
000

<210> 6391

<400> 6391
000

<210> 6392

<400> 6392
000

<210> 6393

<400> 6393
000

<210> 6394

<400> 6394
000

<210> 6395

<400> 6395
000

<210> 6396

<400> 6396
000

<210> 6397

<400> 6397
000

<210> 6398

<400> 6398
000

<210> 6399

<400> 6399
000

<210> 6400

<400> 6400
000

<210> 6401

<400> 6401
000

<210> 6402

<400> 6402
000

<210> 6403

<400> 6403
000

<210> 6404

<400> 6404
000

<210> 6405

<400> 6405
000

<210> 6406

<400> 6406
000

<210> 6407

<400> 6407
000

<210> 6408

<400> 6408
000

<210> 6409

<400> 6409
000

<210> 6410

<400> 6410
000

<210> 6411

<400> 6411
000

<210> 6412

<400> 6412
000

<210> 6413

<400> 6413
000

<210> 6414

<400> 6414
000

<210> 6415

<400> 6415
000

<210> 6416

<400> 6416
000

<210> 6417

<400> 6417
000

<210> 6418

<400> 6418
000

<210> 6419

<400> 6419
000

<210> 6420

<400> 6420
000

<210> 6421

<400> 6421
000

<210> 6422

<400> 6422
000

<210> 6423

<400> 6423
000

<210> 6424

<400> 6424
000

<210> 6425

<400> 6425
000

<210> 6426

<400> 6426
000

<210> 6427

<400> 6427
000

<210> 6428

<400> 6428
000

<210> 6429

<400> 6429
000

<210> 6430

<400> 6430
000

<210> 6431

<400> 6431
000

<210> 6432

<400> 6432
000

<210> 6433

<400> 6433
000

<210> 6434

<400> 6434
000

<210> 6435

<400> 6435
000

<210> 6436

<400> 6436
000

<210> 6437

<400> 6437
000

<210> 6438

<400> 6438
000

<210> 6439

<400> 6439
000

<210> 6440

<400> 6440
000

<210> 6441

<400> 6441
000

<210> 6442

<400> 6442
000

<210> 6443

<400> 6443
000

<210> 6444

<400> 6444
000

<210> 6445

<400> 6445
000

<210> 6446

<400> 6446
000

<210> 6447

<400> 6447
000

<210> 6448

<400> 6448
000

<210> 6449

<400> 6449
000

<210> 6450

<400> 6450
000

<210> 6451

<400> 6451
000

<210> 6452

<400> 6452
000

<210> 6453

<400> 6453
000

<210> 6454

<400> 6454
000

<210> 6455

<400> 6455
000

<210> 6456

<400> 6456
000

<210> 6457

<400> 6457
000

<210> 6458

<400> 6458
000

<210> 6459

<400> 6459
000

<210> 6460

<400> 6460
000

<210> 6461

<400> 6461
000

<210> 6462

<400> 6462
000

<210> 6463

<400> 6463
000

<210> 6464

<400> 6464
000

<210> 6465

<400> 6465
000

<210> 6466

<400> 6466
000

<210> 6467

<400> 6467
000

<210> 6468

<400> 6468
000

<210> 6469

<400> 6469
000

<210> 6470

<400> 6470
000

<210> 6471

<400> 6471
000

<210> 6472

<400> 6472
000

<210> 6473

<400> 6473
000

<210> 6474

<400> 6474
000

<210> 6475

<400> 6475
000

<210> 6476

<400> 6476
000

<210> 6477

<400> 6477
000

<210> 6478

<400> 6478
000

<210> 6479

<400> 6479
000

<210> 6480

<400> 6480
000

<210> 6481

<400> 6481
000

<210> 6482

<400> 6482
000

<210> 6483

<400> 6483
000

<210> 6484

<400> 6484
000

<210> 6485

<400> 6485
000

<210> 6486

<400> 6486
000

<210> 6487

<400> 6487
000

<210> 6488

<400> 6488
000

<210> 6489

<400> 6489
000

<210> 6490

<400> 6490
000

<210> 6491

<400> 6491
000

<210> 6492

<400> 6492
000

<210> 6493

<400> 6493
000

<210> 6494

<400> 6494
000

<210> 6495

<400> 6495
000

<210> 6496

<400> 6496
000

<210> 6497

<400> 6497
000

<210> 6498

<400> 6498
000

<210> 6499

<400> 6499
000

<210> 6500

<400> 6500
000

<210> 6501

<400> 6501
000

<210> 6502

<400> 6502
000

<210> 6503

<400> 6503
000

<210> 6504

<400> 6504
000

<210> 6505

<400> 6505
000

<210> 6506

<400> 6506
000

<210> 6507

<400> 6507
000

<210> 6508

<400> 6508
000

<210> 6509

<400> 6509
000

<210> 6510

<400> 6510
000

<210> 6511

<400> 6511
000

<210> 6512

<400> 6512
000

<210> 6513

<400> 6513
000

<210> 6514

<400> 6514
000

<210> 6515

<400> 6515
000

<210> 6516

<400> 6516
000

<210> 6517

<400> 6517
000

<210> 6518

<400> 6518
000

<210> 6519

<400> 6519
000

<210> 6520

<400> 6520
000

<210> 6521

<400> 6521
000

<210> 6522

<400> 6522
000

<210> 6523

<400> 6523
000

<210> 6524

<400> 6524
000

<210> 6525

<400> 6525
000

<210> 6526

<400> 6526
000

<210> 6527

<400> 6527
000

<210> 6528

<400> 6528
000

<210> 6529

<400> 6529
000

<210> 6530

<400> 6530
000

<210> 6531

<400> 6531
000

<210> 6532

<400> 6532
000

<210> 6533

<400> 6533
000

<210> 6534

<400> 6534
000

<210> 6535

<400> 6535
000

<210> 6536

<400> 6536
000

<210> 6537

<400> 6537
000

<210> 6538

<400> 6538
000

<210> 6539

<400> 6539
000

<210> 6540

<400> 6540
000

<210> 6541

<400> 6541
000

<210> 6542

<400> 6542
000

<210> 6543

<400> 6543
000

<210> 6544

<400> 6544
000

<210> 6545

<400> 6545
000

<210> 6546

<400> 6546
000

<210> 6547

<400> 6547
000

<210> 6548

<400> 6548
000

<210> 6549

<400> 6549
000

<210> 6550

<400> 6550
000

<210> 6551

<400> 6551
000

<210> 6552

<400> 6552
000

<210> 6553

<400> 6553
000

<210> 6554

<400> 6554
000

<210> 6555

<400> 6555
000

<210> 6556

<400> 6556
000

<210> 6557

<400> 6557
000

<210> 6558

<400> 6558
000

<210> 6559

<400> 6559
000

<210> 6560

<400> 6560
000

<210> 6561

<400> 6561
000

<210> 6562

<400> 6562
000

<210> 6563

<400> 6563
000

<210> 6564

<400> 6564
000

<210> 6565

<400> 6565
000

<210> 6566

<400> 6566
000

<210> 6567

<400> 6567
000

<210> 6568

<400> 6568
000

<210> 6569

<400> 6569
000

<210> 6570

<400> 6570
000

<210> 6571

<400> 6571
000

<210> 6572

<400> 6572
000

<210> 6573

<400> 6573
000

<210> 6574

<400> 6574
000

<210> 6575

<400> 6575
000

<210> 6576

<400> 6576
000

<210> 6577

<400> 6577
000

<210> 6578

<400> 6578
000

<210> 6579

<400> 6579
000

<210> 6580

<400> 6580
000

<210> 6581

<400> 6581
000

<210> 6582

<400> 6582
000

<210> 6583

<400> 6583
000

<210> 6584

<400> 6584
000

<210> 6585

<400> 6585
000

<210> 6586

<400> 6586
000

<210> 6587

<400> 6587
000

<210> 6588

<400> 6588
000

<210> 6589

<400> 6589
000

<210> 6590

<400> 6590
000

<210> 6591

<400> 6591
000

<210> 6592

<400> 6592
000

<210> 6593

<400> 6593
000

<210> 6594

<400> 6594
000

<210> 6595

<400> 6595
000

<210> 6596

<400> 6596
000

<210> 6597

<400> 6597
000

<210> 6598

<400> 6598
000

<210> 6599

<400> 6599
000

<210> 6600

<400> 6600
000

<210> 6601

<400> 6601
000

<210> 6602

<400> 6602
000

<210> 6603

<400> 6603
000

<210> 6604

<400> 6604
000

<210> 6605

<400> 6605
000

<210> 6606

<400> 6606
000

<210> 6607

<400> 6607
000

<210> 6608

<400> 6608
000

<210> 6609

<400> 6609
000

<210> 6610

<400> 6610
000

<210> 6611

<400> 6611
000

<210> 6612

<400> 6612
000

<210> 6613

<400> 6613
000

<210> 6614

<400> 6614
000

<210> 6615

<400> 6615
000

<210> 6616

<400> 6616
000

<210> 6617

<400> 6617
000

<210> 6618

<400> 6618
000

<210> 6619

<400> 6619
000

<210> 6620

<400> 6620
000

<210> 6621

<400> 6621
000

<210> 6622

<400> 6622
000

<210> 6623

<400> 6623
000

<210> 6624

<400> 6624
000

<210> 6625

<400> 6625
000

<210> 6626

<400> 6626
000

<210> 6627

<400> 6627
000

<210> 6628

<400> 6628
000

<210> 6629

<400> 6629
000

<210> 6630

<400> 6630
000

<210> 6631

<400> 6631
000

<210> 6632

<400> 6632
000

<210> 6633

<400> 6633
000

<210> 6634

<400> 6634
000

<210> 6635

<400> 6635
000

<210> 6636

<400> 6636
000

<210> 6637

<400> 6637
000

<210> 6638

<400> 6638
000

<210> 6639

<400> 6639
000

<210> 6640

<400> 6640
000

<210> 6641

<400> 6641
000

<210> 6642

<400> 6642
000

<210> 6643

<400> 6643
000

<210> 6644

<400> 6644
000

<210> 6645

<400> 6645
000

<210> 6646

<400> 6646
000

<210> 6647

<400> 6647
000

<210> 6648

<400> 6648
000

<210> 6649

<400> 6649
000

<210> 6650

<400> 6650
000

<210> 6651

<400> 6651
000

<210> 6652

<400> 6652
000

<210> 6653

<400> 6653
000

<210> 6654

<400> 6654
000

<210> 6655

<400> 6655
000

<210> 6656

<400> 6656
000

<210> 6657

<400> 6657
000

<210> 6658

<400> 6658
000

<210> 6659

<400> 6659
000

<210> 6660

<400> 6660
000

<210> 6661

<400> 6661
000

<210> 6662

<400> 6662
000

<210> 6663

<400> 6663
000

<210> 6664

<400> 6664
000

<210> 6665

<400> 6665
000

<210> 6666

<400> 6666
000

<210> 6667

<400> 6667
000

<210> 6668

<400> 6668
000

<210> 6669

<400> 6669
000

<210> 6670

<400> 6670
000

<210> 6671

<400> 6671
000

<210> 6672

<400> 6672
000

<210> 6673

<400> 6673
000

<210> 6674

<400> 6674
000

<210> 6675

<400> 6675
000

<210> 6676

<400> 6676
000

<210> 6677

<400> 6677
000

<210> 6678

<400> 6678
000

<210> 6679

<400> 6679
000

<210> 6680

<400> 6680
000

<210> 6681

<400> 6681
000

<210> 6682

<400> 6682
000

<210> 6683

<400> 6683
000

<210> 6684

<400> 6684
000

<210> 6685

<400> 6685
000

<210> 6686

<400> 6686
000

<210> 6687

<400> 6687
000

<210> 6688

<400> 6688
000

<210> 6689

<400> 6689
000

<210> 6690

<400> 6690
000

<210> 6691

<400> 6691
000

<210> 6692

<400> 6692
000

<210> 6693

<400> 6693
000

<210> 6694

<400> 6694
000

<210> 6695

<400> 6695
000

<210> 6696

<400> 6696
000

<210> 6697

<400> 6697
000

<210> 6698

<400> 6698
000

<210> 6699

<400> 6699
000

<210> 6700

<400> 6700
000

<210> 6701

<400> 6701
000

<210> 6702

<400> 6702
000

<210> 6703

<400> 6703
000

<210> 6704

<400> 6704
000

<210> 6705

<400> 6705
000

<210> 6706

<400> 6706
000

<210> 6707

<400> 6707
000

<210> 6708

<400> 6708
000

<210> 6709

<400> 6709
000

<210> 6710

<400> 6710
000

<210> 6711

<400> 6711
000

<210> 6712

<400> 6712
000

<210> 6713

<400> 6713
000

<210> 6714

<400> 6714
000

<210> 6715

<400> 6715
000

<210> 6716

<400> 6716
000

<210> 6717

<400> 6717
000

<210> 6718

<400> 6718
000

<210> 6719

<400> 6719
000

<210> 6720

<400> 6720
000

<210> 6721

<400> 6721
000

<210> 6722

<400> 6722
000

<210> 6723

<400> 6723
000

<210> 6724

<400> 6724
000

<210> 6725

<400> 6725
000

<210> 6726

<400> 6726
000

<210> 6727

<400> 6727
000

<210> 6728

<400> 6728
000

<210> 6729

<400> 6729
000

<210> 6730

<400> 6730
000

<210> 6731

<400> 6731
000

<210> 6732

<400> 6732
000

<210> 6733

<400> 6733
000

<210> 6734

<400> 6734
000

<210> 6735

<400> 6735
000

<210> 6736

<400> 6736
000

<210> 6737

<400> 6737
000

<210> 6738

<400> 6738
000

<210> 6739

<400> 6739
000

<210> 6740

<400> 6740
000

<210> 6741

<400> 6741
000

<210> 6742

<400> 6742
000

<210> 6743

<400> 6743
000

<210> 6744

<400> 6744
000

<210> 6745

<400> 6745
000

<210> 6746

<400> 6746
000

<210> 6747

<400> 6747
000

<210> 6748

<400> 6748
000

<210> 6749

<400> 6749
000

<210> 6750

<400> 6750
000

<210> 6751

<400> 6751
000

<210> 6752

<400> 6752
000

<210> 6753

<400> 6753
000

<210> 6754

<400> 6754
000

<210> 6755

<400> 6755
000

<210> 6756

<400> 6756
000

<210> 6757

<400> 6757
000

<210> 6758

<400> 6758
000

<210> 6759

<400> 6759
000

<210> 6760

<400> 6760
000

<210> 6761

<400> 6761
000

<210> 6762

<400> 6762
000

<210> 6763

<400> 6763
000

<210> 6764

<400> 6764
000

<210> 6765

<400> 6765
000

<210> 6766

<400> 6766
000

<210> 6767

<400> 6767
000

<210> 6768

<400> 6768
000

<210> 6769

<400> 6769
000

<210> 6770

<400> 6770
000

<210> 6771

<400> 6771
000

<210> 6772

<400> 6772
000

<210> 6773

<400> 6773
000

<210> 6774

<400> 6774
000

<210> 6775

<400> 6775
000

<210> 6776

<400> 6776
000

<210> 6777

<400> 6777
000

<210> 6778

<400> 6778
000

<210> 6779

<400> 6779
000

<210> 6780

<400> 6780
000

<210> 6781

<400> 6781
000

<210> 6782

<400> 6782
000

<210> 6783

<400> 6783
000

<210> 6784

<400> 6784
000

<210> 6785

<400> 6785
000

<210> 6786

<400> 6786
000

<210> 6787

<400> 6787
000

<210> 6788

<400> 6788
000

<210> 6789

<400> 6789
000

<210> 6790

<400> 6790
000

<210> 6791

<400> 6791
000

<210> 6792

<400> 6792
000

<210> 6793

<400> 6793
000

<210> 6794

<400> 6794
000

<210> 6795

<400> 6795
000

<210> 6796

<400> 6796
000

<210> 6797

<400> 6797
000

<210> 6798

<400> 6798
000

<210> 6799

<400> 6799
000

<210> 6800

<400> 6800
000

<210> 6801

<400> 6801
000

<210> 6802

<400> 6802
000

<210> 6803

<400> 6803
000

<210> 6804

<400> 6804
000

<210> 6805

<400> 6805
000

<210> 6806

<400> 6806
000

<210> 6807

<400> 6807
000

<210> 6808

<400> 6808
000

<210> 6809

<400> 6809
000

<210> 6810

<400> 6810
000

<210> 6811

<400> 6811
000

<210> 6812

<400> 6812
000

<210> 6813

<400> 6813
000

<210> 6814

<400> 6814
000

<210> 6815

<400> 6815
000

<210> 6816

<400> 6816
000

<210> 6817

<400> 6817
000

<210> 6818

<400> 6818
000

<210> 6819

<400> 6819
000

<210> 6820

<400> 6820
000

<210> 6821

<400> 6821
000

<210> 6822

<400> 6822
000

<210> 6823

<400> 6823
000

<210> 6824

<400> 6824
000

<210> 6825

<400> 6825
000

<210> 6826

<400> 6826
000

<210> 6827

<400> 6827
000

<210> 6828

<400> 6828
000

<210> 6829

<400> 6829
000

<210> 6830

<400> 6830
000

<210> 6831

<400> 6831
000

<210> 6832

<400> 6832
000

<210> 6833

<400> 6833
000

<210> 6834

<400> 6834
000

<210> 6835

<400> 6835
000

<210> 6836

<400> 6836
000

<210> 6837

<400> 6837
000

<210> 6838

<400> 6838
000

<210> 6839

<400> 6839
000

<210> 6840

<400> 6840
000

<210> 6841

<400> 6841
000

<210> 6842

<400> 6842
000

<210> 6843

<400> 6843
000

<210> 6844

<400> 6844
000

<210> 6845

<400> 6845
000

<210> 6846

<400> 6846
000

<210> 6847

<400> 6847
000

<210> 6848

<400> 6848
000

<210> 6849

<400> 6849
000

<210> 6850

<400> 6850
000

<210> 6851

<400> 6851
000

<210> 6852

<400> 6852
000

<210> 6853

<400> 6853
000

<210> 6854

<400> 6854
000

<210> 6855

<400> 6855
000

<210> 6856

<400> 6856
000

<210> 6857

<400> 6857
000

<210> 6858

<400> 6858
000

<210> 6859

<400> 6859
000

<210> 6860

<400> 6860
000

<210> 6861

<400> 6861
000

<210> 6862

<400> 6862
000

<210> 6863

<400> 6863
000

<210> 6864

<400> 6864
000

<210> 6865

<400> 6865
000

<210> 6866

<400> 6866
000

<210> 6867

<400> 6867
000

<210> 6868

<400> 6868
000

<210> 6869

<400> 6869
000

<210> 6870

<400> 6870
000

<210> 6871

<400> 6871
000

<210> 6872

<400> 6872
000

<210> 6873

<400> 6873
000

<210> 6874

<400> 6874
000

<210> 6875

<400> 6875
000

<210> 6876

<400> 6876
000

<210> 6877

<400> 6877
000

<210> 6878

<400> 6878
000

<210> 6879

<400> 6879
000

<210> 6880

<400> 6880
000

<210> 6881

<400> 6881
000

<210> 6882

<400> 6882
000

<210> 6883

<400> 6883
000

<210> 6884

<400> 6884
000

<210> 6885

<400> 6885
000

<210> 6886

<400> 6886
000

<210> 6887

<400> 6887
000

<210> 6888

<400> 6888
000

<210> 6889

<400> 6889
000

<210> 6890

<400> 6890
000

<210> 6891

<400> 6891
000

<210> 6892

<400> 6892
000

<210> 6893

<400> 6893
000

<210> 6894

<400> 6894
000

<210> 6895

<400> 6895
000

<210> 6896

<400> 6896
000

<210> 6897

<400> 6897
000

<210> 6898

<400> 6898
000

<210> 6899

<400> 6899
000

<210> 6900

<400> 6900
000

<210> 6901

<400> 6901
000

<210> 6902

<400> 6902
000

<210> 6903

<400> 6903
000

<210> 6904

<400> 6904
000

<210> 6905

<400> 6905
000

<210> 6906

<400> 6906
000

<210> 6907

<400> 6907
000

<210> 6908

<400> 6908
000

<210> 6909

<400> 6909
000

<210> 6910

<400> 6910
000

<210> 6911

<400> 6911
000

<210> 6912

<400> 6912
000

<210> 6913

<400> 6913
000

<210> 6914

<400> 6914
000

<210> 6915

<400> 6915
000

<210> 6916

<400> 6916
000

<210> 6917

<400> 6917
000

<210> 6918

<400> 6918
000

<210> 6919

<400> 6919
000

<210> 6920

<400> 6920
000

<210> 6921

<400> 6921
000

<210> 6922

<400> 6922
000

<210> 6923

<400> 6923
000

<210> 6924

<400> 6924
000

<210> 6925

<400> 6925
000

<210> 6926

<400> 6926
000

<210> 6927

<400> 6927
000

<210> 6928

<400> 6928
000

<210> 6929

<400> 6929
000

<210> 6930

<400> 6930
000

<210> 6931

<400> 6931
000

<210> 6932

<400> 6932
000

<210> 6933

<400> 6933
000

<210> 6934

<400> 6934
000

<210> 6935

<400> 6935
000

<210> 6936

<400> 6936
000

<210> 6937

<400> 6937
000

<210> 6938

<400> 6938
000

<210> 6939

<400> 6939
000

<210> 6940

<400> 6940
000

<210> 6941

<400> 6941
000

<210> 6942

<400> 6942
000

<210> 6943

<400> 6943
000

<210> 6944

<400> 6944
000

<210> 6945

<400> 6945
000

<210> 6946

<400> 6946
000

<210> 6947

<400> 6947
000

<210> 6948

<400> 6948
000

<210> 6949

<400> 6949
000

<210> 6950

<400> 6950
000

<210> 6951

<400> 6951
000

<210> 6952

<400> 6952
000

<210> 6953

<400> 6953
000

<210> 6954

<400> 6954
000

<210> 6955

<400> 6955
000

<210> 6956

<400> 6956
000

<210> 6957

<400> 6957
000

<210> 6958

<400> 6958
000

<210> 6959

<400> 6959
000

<210> 6960

<400> 6960
000

<210> 6961

<400> 6961
000

<210> 6962

<400> 6962
000

<210> 6963

<400> 6963
000

<210> 6964

<400> 6964
000

<210> 6965

<400> 6965
000

<210> 6966

<400> 6966
000

<210> 6967

<400> 6967
000

<210> 6968

<400> 6968
000

<210> 6969

<400> 6969
000

<210> 6970

<400> 6970
000

<210> 6971

<400> 6971
000

<210> 6972

<400> 6972
000

<210> 6973

<400> 6973
000

<210> 6974

<400> 6974
000

<210> 6975

<400> 6975
000

<210> 6976

<400> 6976
000

<210> 6977

<400> 6977
000

<210> 6978

<400> 6978
000

<210> 6979

<400> 6979
000

<210> 6980

<400> 6980
000

<210> 6981

<400> 6981
000

<210> 6982

<400> 6982
000

<210> 6983

<400> 6983
000

<210> 6984

<400> 6984
000

<210> 6985

<400> 6985
000

<210> 6986

<400> 6986
000

<210> 6987

<400> 6987
000

<210> 6988

<400> 6988
000

<210> 6989

<400> 6989
000

<210> 6990

<400> 6990
000

<210> 6991

<400> 6991
000

<210> 6992

<400> 6992
000

<210> 6993

<400> 6993
000

<210> 6994

<400> 6994
000

<210> 6995

<400> 6995
000

<210> 6996

<400> 6996
000

<210> 6997

<400> 6997
000

<210> 6998

<400> 6998
000

<210> 6999

<400> 6999
000

<210> 7000

<400> 7000
000

<210> 7001

<400> 7001
000

<210> 7002

<400> 7002
000

<210> 7003

<400> 7003
000

<210> 7004

<400> 7004
000

<210> 7005

<400> 7005
000

<210> 7006

<400> 7006
000

<210> 7007

<400> 7007
000

<210> 7008

<400> 7008
000

<210> 7009

<400> 7009
000

<210> 7010

<400> 7010
000

<210> 7011

<400> 7011
000

<210> 7012

<400> 7012
000

<210> 7013

<400> 7013
000

<210> 7014

<400> 7014
000

<210> 7015

<400> 7015
000

<210> 7016

<400> 7016
000

<210> 7017

<400> 7017
000

<210> 7018

<400> 7018
000

<210> 7019

<400> 7019
000

<210> 7020

<400> 7020
000

<210> 7021

<400> 7021
000

<210> 7022

<400> 7022
000

<210> 7023

<400> 7023
000

<210> 7024

<400> 7024
000

<210> 7025

<400> 7025
000

<210> 7026

<400> 7026
000

<210> 7027

<400> 7027
000

<210> 7028

<400> 7028
000

<210> 7029

<400> 7029
000

<210> 7030

<400> 7030
000

<210> 7031

<400> 7031
000

<210> 7032

<400> 7032
000

<210> 7033

<400> 7033
000

<210> 7034

<400> 7034
000

<210> 7035

<400> 7035
000

<210> 7036

<400> 7036
000

<210> 7037

<400> 7037
000

<210> 7038

<400> 7038
000

<210> 7039

<400> 7039
000

<210> 7040

<400> 7040
000

<210> 7041

<400> 7041
000

<210> 7042

<400> 7042
000

<210> 7043

<400> 7043
000

<210> 7044

<400> 7044
000

<210> 7045

<400> 7045
000

<210> 7046

<400> 7046
000

<210> 7047

<400> 7047
000

<210> 7048

<400> 7048
000

<210> 7049

<400> 7049
000

<210> 7050

<400> 7050
000

<210> 7051

<400> 7051
000

<210> 7052

<400> 7052
000

<210> 7053

<400> 7053
000

<210> 7054

<400> 7054
000

<210> 7055

<400> 7055
000

<210> 7056

<400> 7056
000

<210> 7057

<400> 7057
000

<210> 7058

<400> 7058
000

<210> 7059

<400> 7059
000

<210> 7060

<400> 7060
000

<210> 7061

<400> 7061
000

<210> 7062

<400> 7062
000

<210> 7063

<400> 7063
000

<210> 7064

<400> 7064
000

<210> 7065

<400> 7065
000

<210> 7066

<400> 7066
000

<210> 7067

<400> 7067
000

<210> 7068

<400> 7068
000

<210> 7069

<400> 7069
000

<210> 7070

<400> 7070
000

<210> 7071

<400> 7071
000

<210> 7072

<400> 7072
000

<210> 7073

<400> 7073
000

<210> 7074

<400> 7074
000

<210> 7075

<400> 7075
000

<210> 7076

<400> 7076
000

<210> 7077

<400> 7077
000

<210> 7078

<400> 7078
000

<210> 7079

<400> 7079
000

<210> 7080

<400> 7080
000

<210> 7081

<400> 7081
000

<210> 7082

<400> 7082
000

<210> 7083

<400> 7083
000

<210> 7084

<400> 7084
000

<210> 7085

<400> 7085
000

<210> 7086

<400> 7086
000

<210> 7087

<400> 7087
000

<210> 7088

<400> 7088
000

<210> 7089

<400> 7089
000

<210> 7090

<400> 7090
000

<210> 7091

<400> 7091
000

<210> 7092

<400> 7092
000

<210> 7093

<400> 7093
000

<210> 7094

<400> 7094
000

<210> 7095

<400> 7095
000

<210> 7096

<400> 7096
000

<210> 7097

<400> 7097
000

<210> 7098

<400> 7098
000

<210> 7099

<400> 7099
000

<210> 7100

<400> 7100
000

<210> 7101

<400> 7101
000

<210> 7102

<400> 7102
000

<210> 7103

<400> 7103
000

<210> 7104

<400> 7104
000

<210> 7105

<400> 7105
000

<210> 7106

<400> 7106
000

<210> 7107

<400> 7107
000

<210> 7108

<400> 7108
000

<210> 7109

<400> 7109
000

<210> 7110

<400> 7110
000

<210> 7111

<400> 7111
000

<210> 7112

<400> 7112
000

<210> 7113

<400> 7113
000

<210> 7114

<400> 7114
000

<210> 7115

<400> 7115
000

<210> 7116

<400> 7116
000

<210> 7117

<400> 7117
000

<210> 7118

<400> 7118
000

<210> 7119

<400> 7119
000

<210> 7120

<400> 7120
000

<210> 7121

<400> 7121
000

<210> 7122

<400> 7122
000

<210> 7123

<400> 7123
000

<210> 7124

<400> 7124
000

<210> 7125

<400> 7125
000

<210> 7126

<400> 7126
000

<210> 7127

<400> 7127
000

<210> 7128

<400> 7128
000

<210> 7129

<400> 7129
000

<210> 7130

<400> 7130
000

<210> 7131

<400> 7131
000

<210> 7132

<400> 7132
000

<210> 7133

<400> 7133
000

<210> 7134

<400> 7134
000

<210> 7135

<400> 7135
000

<210> 7136

<400> 7136
000

<210> 7137

<400> 7137
000

<210> 7138

<400> 7138
000

<210> 7139

<400> 7139
000

<210> 7140

<400> 7140
000

<210> 7141

<400> 7141
000

<210> 7142

<400> 7142
000

<210> 7143

<400> 7143
000

<210> 7144

<400> 7144
000

<210> 7145

<400> 7145
000

<210> 7146

<400> 7146
000

<210> 7147

<400> 7147
000

<210> 7148

<400> 7148
000

<210> 7149

<400> 7149
000

<210> 7150

<400> 7150
000

<210> 7151

<400> 7151
000

<210> 7152

<400> 7152
000

<210> 7153

<400> 7153
000

<210> 7154

<400> 7154
000

<210> 7155

<400> 7155
000

<210> 7156

<400> 7156
000

<210> 7157

<400> 7157
000

<210> 7158

<400> 7158
000

<210> 7159

<400> 7159
000

<210> 7160

<400> 7160
000

<210> 7161

<400> 7161
000

<210> 7162

<400> 7162
000

<210> 7163

<400> 7163
000

<210> 7164

<400> 7164
000

<210> 7165

<400> 7165
000

<210> 7166

<400> 7166
000

<210> 7167

<400> 7167
000

<210> 7168

<400> 7168
000

<210> 7169

<400> 7169
000

<210> 7170

<400> 7170
000

<210> 7171

<400> 7171
000

<210> 7172

<400> 7172
000

<210> 7173

<400> 7173
000

<210> 7174

<400> 7174
000

<210> 7175

<400> 7175
000

<210> 7176

<400> 7176
000

<210> 7177

<400> 7177
000

<210> 7178

<400> 7178
000

<210> 7179

<400> 7179
000

<210> 7180

<400> 7180
000

<210> 7181

<400> 7181
000

<210> 7182

<400> 7182
000

<210> 7183

<400> 7183
000

<210> 7184

<400> 7184
000

<210> 7185

<400> 7185
000

<210> 7186

<400> 7186
000

<210> 7187

<400> 7187
000

<210> 7188

<400> 7188
000

<210> 7189

<400> 7189
000

<210> 7190

<400> 7190
000

<210> 7191

<400> 7191
000

<210> 7192

<400> 7192
000

<210> 7193

<400> 7193
000

<210> 7194

<400> 7194
000

<210> 7195

<400> 7195
000

<210> 7196

<400> 7196
000

<210> 7197

<400> 7197
000

<210> 7198

<400> 7198
000

<210> 7199

<400> 7199
000

<210> 7200

<400> 7200
000

<210> 7201

<400> 7201
000

<210> 7202

<400> 7202
000

<210> 7203

<400> 7203
000

<210> 7204

<400> 7204
000

<210> 7205

<400> 7205
000

<210> 7206

<400> 7206
000

<210> 7207

<400> 7207
000

<210> 7208

<400> 7208
000

<210> 7209

<400> 7209
000

<210> 7210

<400> 7210
000

<210> 7211

<400> 7211
000

<210> 7212

<400> 7212
000

<210> 7213

<400> 7213
000

<210> 7214

<400> 7214
000

<210> 7215

<400> 7215
000

<210> 7216

<400> 7216
000

<210> 7217

<400> 7217
000

<210> 7218

<400> 7218
000

<210> 7219

<400> 7219
000

<210> 7220

<400> 7220
000

<210> 7221

<400> 7221
000

<210> 7222

<400> 7222
000

<210> 7223

<400> 7223
000

<210> 7224

<400> 7224
000

<210> 7225

<400> 7225
000

<210> 7226

<400> 7226
000

<210> 7227

<400> 7227
000

<210> 7228

<400> 7228
000

<210> 7229

<400> 7229
000

<210> 7230

<400> 7230
000

<210> 7231

<400> 7231
000

<210> 7232

<400> 7232
000

<210> 7233

<400> 7233
000

<210> 7234

<400> 7234
000

<210> 7235

<400> 7235
000

<210> 7236

<400> 7236
000

<210> 7237

<400> 7237
000

<210> 7238

<400> 7238
000

<210> 7239

<400> 7239
000

<210> 7240

<400> 7240
000

<210> 7241

<400> 7241
000

<210> 7242

<400> 7242
000

<210> 7243

<400> 7243
000

<210> 7244

<400> 7244
000

<210> 7245

<400> 7245
000

<210> 7246

<400> 7246
000

<210> 7247

<400> 7247
000

<210> 7248

<400> 7248
000

<210> 7249

<400> 7249
000

<210> 7250

<400> 7250
000

<210> 7251

<400> 7251
000

<210> 7252

<400> 7252
000

<210> 7253

<400> 7253
000

<210> 7254

<400> 7254
000

<210> 7255

<400> 7255
000

<210> 7256

<400> 7256
000

<210> 7257

<400> 7257
000

<210> 7258

<400> 7258
000

<210> 7259

<400> 7259
000

<210> 7260

<400> 7260
000

<210> 7261

<400> 7261
000

<210> 7262

<400> 7262
000

<210> 7263

<400> 7263
000

<210> 7264

<400> 7264
000

<210> 7265

<400> 7265
000

<210> 7266

<400> 7266
000

<210> 7267

<400> 7267
000

<210> 7268

<400> 7268
000

<210> 7269

<400> 7269
000

<210> 7270

<400> 7270
000

<210> 7271

<400> 7271
000

<210> 7272

<400> 7272
000

<210> 7273

<400> 7273
000

<210> 7274

<400> 7274
000

<210> 7275

<400> 7275
000

<210> 7276

<400> 7276
000

<210> 7277

<400> 7277
000

<210> 7278

<400> 7278
000

<210> 7279

<400> 7279
000

<210> 7280

<400> 7280
000

<210> 7281

<400> 7281
000

<210> 7282

<400> 7282
000

<210> 7283

<400> 7283
000

<210> 7284

<400> 7284
000

<210> 7285

<400> 7285
000

<210> 7286

<400> 7286
000

<210> 7287

<400> 7287
000

<210> 7288

<400> 7288
000

<210> 7289

<400> 7289
000

<210> 7290

<400> 7290
000

<210> 7291

<400> 7291
000

<210> 7292

<400> 7292
000

<210> 7293

<400> 7293
000

<210> 7294

<400> 7294
000

<210> 7295

<400> 7295
000

<210> 7296

<400> 7296
000

<210> 7297

<400> 7297
000

<210> 7298

<400> 7298
000

<210> 7299

<400> 7299
000

<210> 7300

<400> 7300
000

<210> 7301

<400> 7301
000

<210> 7302

<400> 7302
000

<210> 7303

<400> 7303
000

<210> 7304

<400> 7304
000

<210> 7305

<400> 7305
000

<210> 7306

<400> 7306
000

<210> 7307

<400> 7307
000

<210> 7308

<400> 7308
000

<210> 7309

<400> 7309
000

<210> 7310

<400> 7310
000

<210> 7311

<400> 7311
000

<210> 7312

<400> 7312
000

<210> 7313

<400> 7313
000

<210> 7314

<400> 7314
000

<210> 7315

<400> 7315
000

<210> 7316

<400> 7316
000

<210> 7317

<400> 7317
000

<210> 7318

<400> 7318
000

<210> 7319

<400> 7319
000

<210> 7320

<400> 7320
000

<210> 7321

<400> 7321
000

<210> 7322

<400> 7322
000

<210> 7323

<400> 7323
000

<210> 7324

<400> 7324
000

<210> 7325

<400> 7325
000

<210> 7326

<400> 7326
000

<210> 7327

<400> 7327
000

<210> 7328

<400> 7328
000

<210> 7329

<400> 7329
000

<210> 7330

<400> 7330
000

<210> 7331

<400> 7331
000

<210> 7332

<400> 7332
000

<210> 7333

<400> 7333
000

<210> 7334

<400> 7334
000

<210> 7335

<400> 7335
000

<210> 7336

<400> 7336
000

<210> 7337

<400> 7337
000

<210> 7338

<400> 7338
000

<210> 7339

<400> 7339
000

<210> 7340

<400> 7340
000

<210> 7341

<400> 7341
000

<210> 7342

<400> 7342
000

<210> 7343

<400> 7343
000

<210> 7344

<400> 7344
000

<210> 7345

<400> 7345
000

<210> 7346

<400> 7346
000

<210> 7347

<400> 7347
000

<210> 7348

<400> 7348
000

<210> 7349

<400> 7349
000

<210> 7350

<400> 7350
000

<210> 7351

<400> 7351
000

<210> 7352

<400> 7352
000

<210> 7353

<400> 7353
000

<210> 7354

<400> 7354
000

<210> 7355

<400> 7355
000

<210> 7356

<400> 7356
000

<210> 7357

<400> 7357
000

<210> 7358

<400> 7358
000

<210> 7359

<400> 7359
000

<210> 7360

<400> 7360
000

<210> 7361

<400> 7361
000

<210> 7362

<400> 7362
000

<210> 7363

<400> 7363
000

<210> 7364

<400> 7364
000

<210> 7365

<400> 7365
000

<210> 7366

<400> 7366
000

<210> 7367

<400> 7367
000

<210> 7368

<400> 7368
000

<210> 7369

<400> 7369
000

<210> 7370

<400> 7370
000

<210> 7371

<400> 7371
000

<210> 7372

<400> 7372
000

<210> 7373

<400> 7373
000

<210> 7374

<400> 7374
000

<210> 7375

<400> 7375
000

<210> 7376

<400> 7376
000

<210> 7377

<400> 7377
000

<210> 7378

<400> 7378
000

<210> 7379

<400> 7379
000

<210> 7380

<400> 7380
000

<210> 7381

<400> 7381
000

<210> 7382

<400> 7382
000

<210> 7383

<400> 7383
000

<210> 7384

<400> 7384
000

<210> 7385

<400> 7385
000

<210> 7386

<400> 7386
000

<210> 7387

<400> 7387
000

<210> 7388

<400> 7388
000

<210> 7389

<400> 7389
000

<210> 7390

<400> 7390
000

<210> 7391

<400> 7391
000

<210> 7392

<400> 7392
000

<210> 7393

<400> 7393
000

<210> 7394

<400> 7394
000

<210> 7395

<400> 7395
000

<210> 7396

<400> 7396
000

<210> 7397

<400> 7397
000

<210> 7398

<400> 7398
000

<210> 7399

<400> 7399
000

<210> 7400

<400> 7400
000

<210> 7401

<400> 7401
000

<210> 7402

<400> 7402
000

<210> 7403

<400> 7403
000

<210> 7404

<400> 7404
000

<210> 7405

<400> 7405
000

<210> 7406

<400> 7406
000

<210> 7407

<400> 7407
000

<210> 7408

<400> 7408
000

<210> 7409

<400> 7409
000

<210> 7410

<400> 7410
000

<210> 7411

<400> 7411
000

<210> 7412

<400> 7412
000

<210> 7413

<400> 7413
000

<210> 7414

<400> 7414
000

<210> 7415

<400> 7415
000

<210> 7416

<400> 7416
000

<210> 7417

<400> 7417
000

<210> 7418

<400> 7418
000

<210> 7419

<400> 7419
000

<210> 7420

<400> 7420
000

<210> 7421

<400> 7421
000

<210> 7422

<400> 7422
000

<210> 7423

<400> 7423
000

<210> 7424

<400> 7424
000

<210> 7425

<400> 7425
000

<210> 7426

<400> 7426
000

<210> 7427

<400> 7427
000

<210> 7428

<400> 7428
000

<210> 7429

<400> 7429
000

<210> 7430

<400> 7430
000

<210> 7431

<400> 7431
000

<210> 7432

<400> 7432
000

<210> 7433

<400> 7433
000

<210> 7434

<400> 7434
000

<210> 7435

<400> 7435
000

<210> 7436

<400> 7436
000

<210> 7437

<400> 7437
000

<210> 7438

<400> 7438
000

<210> 7439

<400> 7439
000

<210> 7440

<400> 7440
000

<210> 7441

<400> 7441
000

<210> 7442

<400> 7442
000

<210> 7443

<400> 7443
000

<210> 7444

<400> 7444
000

<210> 7445

<400> 7445
000

<210> 7446

<400> 7446
000

<210> 7447

<400> 7447
000

<210> 7448

<400> 7448
000

<210> 7449

<400> 7449
000

<210> 7450

<400> 7450
000

<210> 7451

<400> 7451
000

<210> 7452

<400> 7452
000

<210> 7453

<400> 7453
000

<210> 7454

<400> 7454
000

<210> 7455

<400> 7455
000

<210> 7456

<400> 7456
000

<210> 7457

<400> 7457
000

<210> 7458

<400> 7458
000

<210> 7459

<400> 7459
000

<210> 7460

<400> 7460
000

<210> 7461

<400> 7461
000

<210> 7462

<400> 7462
000

<210> 7463

<400> 7463
000

<210> 7464

<400> 7464
000

<210> 7465

<400> 7465
000

<210> 7466

<400> 7466
000

<210> 7467

<400> 7467
000

<210> 7468

<400> 7468
000

<210> 7469

<400> 7469
000

<210> 7470

<400> 7470
000

<210> 7471

<400> 7471
000

<210> 7472

<400> 7472
000

<210> 7473

<400> 7473
000

<210> 7474

<400> 7474
000

<210> 7475

<400> 7475
000

<210> 7476

<400> 7476
000

<210> 7477

<400> 7477
000

<210> 7478

<400> 7478
000

<210> 7479

<400> 7479
000

<210> 7480

<400> 7480
000

<210> 7481

<400> 7481
000

<210> 7482

<400> 7482
000

<210> 7483

<400> 7483
000

<210> 7484

<400> 7484
000

<210> 7485

<400> 7485
000

<210> 7486

<400> 7486
000

<210> 7487

<400> 7487
000

<210> 7488

<400> 7488
000

<210> 7489

<400> 7489
000

<210> 7490

<400> 7490
000

<210> 7491

<400> 7491
000

<210> 7492

<400> 7492
000

<210> 7493

<400> 7493
000

<210> 7494

<400> 7494
000

<210> 7495

<400> 7495
000

<210> 7496

<400> 7496
000

<210> 7497

<400> 7497
000

<210> 7498

<400> 7498
000

<210> 7499

<400> 7499
000

<210> 7500

<400> 7500
000

<210> 7501

<400> 7501
000

<210> 7502

<400> 7502
000

<210> 7503

<400> 7503
000

<210> 7504

<400> 7504
000

<210> 7505

<400> 7505
000

<210> 7506

<400> 7506
000

<210> 7507

<400> 7507
000

<210> 7508

<400> 7508
000

<210> 7509

<400> 7509
000

<210> 7510

<400> 7510
000

<210> 7511

<400> 7511
000

<210> 7512

<400> 7512
000

<210> 7513

<400> 7513
000

<210> 7514

<400> 7514
000

<210> 7515

<400> 7515
000

<210> 7516

<400> 7516
000

<210> 7517

<400> 7517
000

<210> 7518

<400> 7518
000

<210> 7519

<400> 7519
000

<210> 7520

<400> 7520
000

<210> 7521

<400> 7521
000

<210> 7522

<400> 7522
000

<210> 7523

<400> 7523
000

<210> 7524

<400> 7524
000

<210> 7525

<400> 7525
000

<210> 7526

<400> 7526
000

<210> 7527

<400> 7527
000

<210> 7528

<400> 7528
000

<210> 7529

<400> 7529
000

<210> 7530

<400> 7530
000

<210> 7531

<400> 7531
000

<210> 7532

<400> 7532
000

<210> 7533

<400> 7533
000

<210> 7534

<400> 7534
000

<210> 7535

<400> 7535
000

<210> 7536

<400> 7536
000

<210> 7537

<400> 7537
000

<210> 7538

<400> 7538
000

<210> 7539

<400> 7539
000

<210> 7540

<400> 7540
000

<210> 7541

<400> 7541
000

<210> 7542

<400> 7542
000

<210> 7543

<400> 7543
000

<210> 7544

<400> 7544
000

<210> 7545

<400> 7545
000

<210> 7546

<400> 7546
000

<210> 7547

<400> 7547
000

<210> 7548

<400> 7548
000

<210> 7549

<400> 7549
000

<210> 7550

<400> 7550
000

<210> 7551

<400> 7551
000

<210> 7552

<400> 7552
000

<210> 7553

<400> 7553
000

<210> 7554

<400> 7554
000

<210> 7555

<400> 7555
000

<210> 7556

<400> 7556
000

<210> 7557

<400> 7557
000

<210> 7558

<400> 7558
000

<210> 7559

<400> 7559
000

<210> 7560

<400> 7560
000

<210> 7561

<400> 7561
000

<210> 7562

<400> 7562
000

<210> 7563

<400> 7563
000

<210> 7564

<400> 7564
000

<210> 7565

<400> 7565
000

<210> 7566

<400> 7566
000

<210> 7567

<400> 7567
000

<210> 7568

<400> 7568
000

<210> 7569

<400> 7569
000

<210> 7570

<400> 7570
000

<210> 7571

<400> 7571
000

<210> 7572

<400> 7572
000

<210> 7573

<400> 7573
000

<210> 7574

<400> 7574
000

<210> 7575

<400> 7575
000

<210> 7576

<400> 7576
000

<210> 7577

<400> 7577
000

<210> 7578

<400> 7578
000

<210> 7579

<400> 7579
000

<210> 7580

<400> 7580
000

<210> 7581

<400> 7581
000

<210> 7582

<400> 7582
000

<210> 7583

<400> 7583
000

<210> 7584

<400> 7584
000

<210> 7585

<400> 7585
000

<210> 7586

<400> 7586
000

<210> 7587

<400> 7587
000

<210> 7588

<400> 7588
000

<210> 7589

<400> 7589
000

<210> 7590

<400> 7590
000

<210> 7591

<400> 7591
000

<210> 7592

<400> 7592
000

<210> 7593

<400> 7593
000

<210> 7594

<400> 7594
000

<210> 7595

<400> 7595
000

<210> 7596

<400> 7596
000

<210> 7597

<400> 7597
000

<210> 7598

<400> 7598
000

<210> 7599

<400> 7599
000

<210> 7600

<400> 7600
000

<210> 7601

<400> 7601
000

<210> 7602

<400> 7602
000

<210> 7603

<400> 7603
000

<210> 7604

<400> 7604
000

<210> 7605

<400> 7605
000

<210> 7606

<400> 7606
000

<210> 7607

<400> 7607
000

<210> 7608

<400> 7608
000

<210> 7609

<400> 7609
000

<210> 7610

<400> 7610
000

<210> 7611

<400> 7611
000

<210> 7612

<400> 7612
000

<210> 7613

<400> 7613
000

<210> 7614

<400> 7614
000

<210> 7615

<400> 7615
000

<210> 7616

<400> 7616
000

<210> 7617

<400> 7617
000

<210> 7618

<400> 7618
000

<210> 7619

<400> 7619
000

<210> 7620

<400> 7620
000

<210> 7621

<400> 7621
000

<210> 7622

<400> 7622
000

<210> 7623

<400> 7623
000

<210> 7624

<400> 7624
000

<210> 7625

<400> 7625
000

<210> 7626

<400> 7626
000

<210> 7627

<400> 7627
000

<210> 7628

<400> 7628
000

<210> 7629

<400> 7629
000

<210> 7630

<400> 7630
000

<210> 7631

<400> 7631
000

<210> 7632

<400> 7632
000

<210> 7633

<400> 7633
000

<210> 7634

<400> 7634
000

<210> 7635

<400> 7635
000

<210> 7636

<400> 7636
000

<210> 7637

<400> 7637
000

<210> 7638

<400> 7638
000

<210> 7639

<400> 7639
000

<210> 7640

<400> 7640
000

<210> 7641

<400> 7641
000

<210> 7642

<400> 7642
000

<210> 7643

<400> 7643
000

<210> 7644

<400> 7644
000

<210> 7645

<400> 7645
000

<210> 7646

<400> 7646
000

<210> 7647

<400> 7647
000

<210> 7648

<400> 7648
000

<210> 7649

<400> 7649
000

<210> 7650

<400> 7650
000

<210> 7651

<400> 7651
000

<210> 7652

<400> 7652
000

<210> 7653

<400> 7653
000

<210> 7654

<400> 7654
000

<210> 7655

<400> 7655
000

<210> 7656

<400> 7656
000

<210> 7657

<400> 7657
000

<210> 7658

<400> 7658
000

<210> 7659

<400> 7659
000

<210> 7660

<400> 7660
000

<210> 7661

<400> 7661
000

<210> 7662

<400> 7662
000

<210> 7663

<400> 7663
000

<210> 7664

<400> 7664
000

<210> 7665

<400> 7665
000

<210> 7666

<400> 7666
000

<210> 7667

<400> 7667
000

<210> 7668

<400> 7668
000

<210> 7669

<400> 7669
000

<210> 7670

<400> 7670
000

<210> 7671

<400> 7671
000

<210> 7672

<400> 7672
000

<210> 7673

<400> 7673
000

<210> 7674

<400> 7674
000

<210> 7675

<400> 7675
000

<210> 7676

<400> 7676
000

<210> 7677

<400> 7677
000

<210> 7678

<400> 7678
000

<210> 7679

<400> 7679
000

<210> 7680

<400> 7680
000

<210> 7681

<400> 7681
000

<210> 7682

<400> 7682
000

<210> 7683

<400> 7683
000

<210> 7684

<400> 7684
000

<210> 7685

<400> 7685
000

<210> 7686

<400> 7686
000

<210> 7687

<400> 7687
000

<210> 7688

<400> 7688
000

<210> 7689

<400> 7689
000

<210> 7690

<400> 7690
000

<210> 7691

<400> 7691
000

<210> 7692

<400> 7692
000

<210> 7693

<400> 7693
000

<210> 7694

<400> 7694
000

<210> 7695

<400> 7695
000

<210> 7696

<400> 7696
000

<210> 7697

<400> 7697
000

<210> 7698

<400> 7698
000

<210> 7699

<400> 7699
000

<210> 7700

<400> 7700
000

<210> 7701

<400> 7701
000

<210> 7702

<400> 7702
000

<210> 7703

<400> 7703
000

<210> 7704

<400> 7704
000

<210> 7705

<400> 7705
000

<210> 7706

<400> 7706
000

<210> 7707

<400> 7707
000

<210> 7708

<400> 7708
000

<210> 7709

<400> 7709
000

<210> 7710

<400> 7710
000

<210> 7711

<400> 7711
000

<210> 7712

<400> 7712
000

<210> 7713

<400> 7713
000

<210> 7714

<400> 7714
000

<210> 7715

<400> 7715
000

<210> 7716

<400> 7716
000

<210> 7717

<400> 7717
000

<210> 7718

<400> 7718
000

<210> 7719

<400> 7719
000

<210> 7720

<400> 7720
000

<210> 7721

<400> 7721
000

<210> 7722

<400> 7722
000

<210> 7723

<400> 7723
000

<210> 7724

<400> 7724
000

<210> 7725

<400> 7725
000

<210> 7726

<400> 7726
000

<210> 7727

<400> 7727
000

<210> 7728

<400> 7728
000

<210> 7729

<400> 7729
000

<210> 7730

<400> 7730
000

<210> 7731

<400> 7731
000

<210> 7732

<400> 7732
000

<210> 7733

<400> 7733
000

<210> 7734

<400> 7734
000

<210> 7735

<400> 7735
000

<210> 7736

<400> 7736
000

<210> 7737

<400> 7737
000

<210> 7738

<400> 7738
000

<210> 7739

<400> 7739
000

<210> 7740

<400> 7740
000

<210> 7741

<400> 7741
000

<210> 7742

<400> 7742
000

<210> 7743

<400> 7743
000

<210> 7744

<400> 7744
000

<210> 7745

<400> 7745
000

<210> 7746

<400> 7746
000

<210> 7747

<400> 7747
000

<210> 7748

<400> 7748
000

<210> 7749

<400> 7749
000

<210> 7750

<400> 7750
000

<210> 7751

<400> 7751
000

<210> 7752

<400> 7752
000

<210> 7753

<400> 7753
000

<210> 7754

<400> 7754
000

<210> 7755

<400> 7755
000

<210> 7756

<400> 7756
000

<210> 7757

<400> 7757
000

<210> 7758

<400> 7758
000

<210> 7759

<400> 7759
000

<210> 7760

<400> 7760
000

<210> 7761

<400> 7761
000

<210> 7762

<400> 7762
000

<210> 7763

<400> 7763
000

<210> 7764

<400> 7764
000

<210> 7765

<400> 7765
000

<210> 7766

<400> 7766
000

<210> 7767

<400> 7767
000

<210> 7768

<400> 7768
000

<210> 7769

<400> 7769
000

<210> 7770

<400> 7770
000

<210> 7771

<400> 7771
000

<210> 7772

<400> 7772
000

<210> 7773

<400> 7773
000

<210> 7774

<400> 7774
000

<210> 7775

<400> 7775
000

<210> 7776

<400> 7776
000

<210> 7777

<400> 7777
000

<210> 7778

<400> 7778
000

<210> 7779

<400> 7779
000

<210> 7780

<400> 7780
000

<210> 7781

<400> 7781
000

<210> 7782

<400> 7782
000

<210> 7783

<400> 7783
000

<210> 7784

<400> 7784
000

<210> 7785

<400> 7785
000

<210> 7786

<400> 7786
000

<210> 7787

<400> 7787
000

<210> 7788

<400> 7788
000

<210> 7789

<400> 7789
000

<210> 7790

<400> 7790
000

<210> 7791

<400> 7791
000

<210> 7792

<400> 7792
000

<210> 7793

<400> 7793
000

<210> 7794

<400> 7794
000

<210> 7795

<400> 7795
000

<210> 7796

<400> 7796
000

<210> 7797

<400> 7797
000

<210> 7798

<400> 7798
000

<210> 7799

<400> 7799
000

<210> 7800

<400> 7800
000

<210> 7801

<400> 7801
000

<210> 7802

<400> 7802
000

<210> 7803

<400> 7803
000

<210> 7804

<400> 7804
000

<210> 7805

<400> 7805
000

<210> 7806

<400> 7806
000

<210> 7807

<400> 7807
000

<210> 7808

<400> 7808
000

<210> 7809

<400> 7809
000

<210> 7810

<400> 7810
000

<210> 7811

<400> 7811
000

<210> 7812

<400> 7812
000

<210> 7813

<400> 7813
000

<210> 7814

<400> 7814
000

<210> 7815

<400> 7815
000

<210> 7816

<400> 7816
000

<210> 7817

<400> 7817
000

<210> 7818

<400> 7818
000

<210> 7819

<400> 7819
000

<210> 7820

<400> 7820
000

<210> 7821

<400> 7821
000

<210> 7822

<400> 7822
000

<210> 7823

<400> 7823
000

<210> 7824

<400> 7824
000

<210> 7825

<400> 7825
000

<210> 7826

<400> 7826
000

<210> 7827

<400> 7827
000

<210> 7828

<400> 7828
000

<210> 7829

<400> 7829
000

<210> 7830

<400> 7830
000

<210> 7831

<400> 7831
000

<210> 7832

<400> 7832
000

<210> 7833

<400> 7833
000

<210> 7834

<400> 7834
000

<210> 7835

<400> 7835
000

<210> 7836

<400> 7836
000

<210> 7837

<400> 7837
000

<210> 7838

<400> 7838
000

<210> 7839

<400> 7839
000

<210> 7840

<400> 7840
000

<210> 7841

<400> 7841
000

<210> 7842

<400> 7842
000

<210> 7843

<400> 7843
000

<210> 7844

<400> 7844
000

<210> 7845

<400> 7845
000

<210> 7846

<400> 7846
000

<210> 7847

<400> 7847
000

<210> 7848

<400> 7848
000

<210> 7849

<400> 7849
000

<210> 7850

<400> 7850
000

<210> 7851

<400> 7851
000

<210> 7852

<400> 7852
000

<210> 7853

<400> 7853
000

<210> 7854

<400> 7854
000

<210> 7855

<400> 7855
000

<210> 7856

<400> 7856
000

<210> 7857

<400> 7857
000

<210> 7858

<400> 7858
000

<210> 7859

<400> 7859
000

<210> 7860

<400> 7860
000

<210> 7861

<400> 7861
000

<210> 7862

<400> 7862
000

<210> 7863

<400> 7863
000

<210> 7864

<400> 7864
000

<210> 7865

<400> 7865
000

<210> 7866

<400> 7866
000

<210> 7867

<400> 7867
000

<210> 7868

<400> 7868
000

<210> 7869

<400> 7869
000

<210> 7870

<400> 7870
000

<210> 7871

<400> 7871
000

<210> 7872

<400> 7872
000

<210> 7873

<400> 7873
000

<210> 7874

<400> 7874
000

<210> 7875

<400> 7875
000

<210> 7876

<400> 7876
000

<210> 7877

<400> 7877
000

<210> 7878

<400> 7878
000

<210> 7879

<400> 7879
000

<210> 7880

<400> 7880
000

<210> 7881

<400> 7881
000

<210> 7882

<400> 7882
000

<210> 7883

<400> 7883
000

<210> 7884

<400> 7884
000

<210> 7885

<400> 7885
000

<210> 7886

<400> 7886
000

<210> 7887

<400> 7887
000

<210> 7888

<400> 7888
000

<210> 7889

<400> 7889
000

<210> 7890

<400> 7890
000

<210> 7891

<400> 7891
000

<210> 7892

<400> 7892
000

<210> 7893

<400> 7893
000

<210> 7894

<400> 7894
000

<210> 7895

<400> 7895
000

<210> 7896

<400> 7896
000

<210> 7897

<400> 7897
000

<210> 7898

<400> 7898
000

<210> 7899

<400> 7899
000

<210> 7900

<400> 7900
000

<210> 7901

<400> 7901
000

<210> 7902

<400> 7902
000

<210> 7903

<400> 7903
000

<210> 7904

<400> 7904
000

<210> 7905

<400> 7905
000

<210> 7906

<400> 7906
000

<210> 7907

<400> 7907
000

<210> 7908

<400> 7908
000

<210> 7909

<400> 7909
000

<210> 7910

<400> 7910
000

<210> 7911

<400> 7911
000

<210> 7912

<400> 7912
000

<210> 7913

<400> 7913
000

<210> 7914

<400> 7914
000

<210> 7915

<400> 7915
000

<210> 7916

<400> 7916
000

<210> 7917

<400> 7917
000

<210> 7918

<400> 7918
000

<210> 7919

<400> 7919
000

<210> 7920

<400> 7920
000

<210> 7921

<400> 7921
000

<210> 7922

<400> 7922
000

<210> 7923

<400> 7923
000

<210> 7924

<400> 7924
000

<210> 7925

<400> 7925
000

<210> 7926

<400> 7926
000

<210> 7927

<400> 7927
000

<210> 7928

<400> 7928
000

<210> 7929

<400> 7929
000

<210> 7930

<400> 7930
000

<210> 7931

<400> 7931
000

<210> 7932

<400> 7932
000

<210> 7933

<400> 7933
000

<210> 7934

<400> 7934
000

<210> 7935

<400> 7935
000

<210> 7936

<400> 7936
000

<210> 7937

<400> 7937
000

<210> 7938

<400> 7938
000

<210> 7939

<400> 7939
000

<210> 7940

<400> 7940
000

<210> 7941

<400> 7941
000

<210> 7942

<400> 7942
000

<210> 7943

<400> 7943
000

<210> 7944

<400> 7944
000

<210> 7945

<400> 7945
000

<210> 7946

<400> 7946
000

<210> 7947

<400> 7947
000

<210> 7948

<400> 7948
000

<210> 7949

<400> 7949
000

<210> 7950

<400> 7950
000

<210> 7951

<400> 7951
000

<210> 7952

<400> 7952
000

<210> 7953

<400> 7953
000

<210> 7954

<400> 7954
000

<210> 7955

<400> 7955
000

<210> 7956

<400> 7956
000

<210> 7957

<400> 7957
000

<210> 7958

<400> 7958
000

<210> 7959

<400> 7959
000

<210> 7960

<400> 7960
000

<210> 7961

<400> 7961
000

<210> 7962

<400> 7962
000

<210> 7963

<400> 7963
000

<210> 7964

<400> 7964
000

<210> 7965

<400> 7965
000

<210> 7966

<400> 7966
000

<210> 7967

<400> 7967
000

<210> 7968

<400> 7968
000

<210> 7969

<400> 7969
000

<210> 7970

<400> 7970
000

<210> 7971

<400> 7971
000

<210> 7972

<400> 7972
000

<210> 7973

<400> 7973
000

<210> 7974

<400> 7974
000

<210> 7975

<400> 7975
000

<210> 7976

<400> 7976
000

<210> 7977

<400> 7977
000

<210> 7978

<400> 7978
000

<210> 7979

<400> 7979
000

<210> 7980

<400> 7980
000

<210> 7981

<400> 7981
000

<210> 7982

<400> 7982
000

<210> 7983

<400> 7983
000

<210> 7984

<400> 7984
000

<210> 7985

<400> 7985
000

<210> 7986

<400> 7986
000

<210> 7987

<400> 7987
000

<210> 7988

<400> 7988
000

<210> 7989

<400> 7989
000

<210> 7990

<400> 7990
000

<210> 7991

<400> 7991
000

<210> 7992

<400> 7992
000

<210> 7993

<400> 7993
000

<210> 7994

<400> 7994
000

<210> 7995

<400> 7995
000

<210> 7996

<400> 7996
000

<210> 7997

<400> 7997
000

<210> 7998

<400> 7998
000

<210> 7999

<400> 7999
000

<210> 8000

<400> 8000
000

<210> 8001

<400> 8001
000

<210> 8002

<400> 8002
000

<210> 8003

<400> 8003
000

<210> 8004

<400> 8004
000

<210> 8005

<400> 8005
000

<210> 8006

<400> 8006
000

<210> 8007

<400> 8007
000

<210> 8008

<400> 8008
000

<210> 8009

<400> 8009
000

<210> 8010

<400> 8010
000

<210> 8011

<400> 8011
000

<210> 8012

<400> 8012
000

<210> 8013

<400> 8013
000

<210> 8014

<400> 8014
000

<210> 8015

<400> 8015
000

<210> 8016

<400> 8016
000

<210> 8017

<400> 8017
000

<210> 8018

<400> 8018
000

<210> 8019

<400> 8019
000

<210> 8020

<400> 8020
000

<210> 8021

<400> 8021
000

<210> 8022

<400> 8022
000

<210> 8023

<400> 8023
000

<210> 8024

<400> 8024
000

<210> 8025

<400> 8025
000

<210> 8026

<400> 8026
000

<210> 8027

<400> 8027
000

<210> 8028

<400> 8028
000

<210> 8029

<400> 8029
000

<210> 8030

<400> 8030
000

<210> 8031

<400> 8031
000

<210> 8032

<400> 8032
000

<210> 8033

<400> 8033
000

<210> 8034

<400> 8034
000

<210> 8035

<400> 8035
000

<210> 8036

<400> 8036
000

<210> 8037

<400> 8037
000

<210> 8038

<400> 8038
000

<210> 8039

<400> 8039
000

<210> 8040

<400> 8040
000

<210> 8041

<400> 8041
000

<210> 8042

<400> 8042
000

<210> 8043

<400> 8043
000

<210> 8044

<400> 8044
000

<210> 8045

<400> 8045
000

<210> 8046

<400> 8046
000

<210> 8047

<400> 8047
000

<210> 8048

<400> 8048
000

<210> 8049

<400> 8049
000

<210> 8050

<400> 8050
000

<210> 8051

<400> 8051
000

<210> 8052

<400> 8052
000

<210> 8053

<400> 8053
000

<210> 8054

<400> 8054
000

<210> 8055

<400> 8055
000

<210> 8056

<400> 8056
000

<210> 8057

<400> 8057
000

<210> 8058

<400> 8058
000

<210> 8059

<400> 8059
000

<210> 8060

<400> 8060
000

<210> 8061

<400> 8061
000

<210> 8062

<400> 8062
000

<210> 8063

<400> 8063
000

<210> 8064

<400> 8064
000

<210> 8065

<400> 8065
000

<210> 8066

<400> 8066
000

<210> 8067

<400> 8067
000

<210> 8068

<400> 8068
000

<210> 8069

<400> 8069
000

<210> 8070

<400> 8070
000

<210> 8071

<400> 8071
000

<210> 8072

<400> 8072
000

<210> 8073

<400> 8073
000

<210> 8074

<400> 8074
000

<210> 8075

<400> 8075
000

<210> 8076

<400> 8076
000

<210> 8077

<400> 8077
000

<210> 8078

<400> 8078
000

<210> 8079

<400> 8079
000

<210> 8080

<400> 8080
000

<210> 8081

<400> 8081
000

<210> 8082

<400> 8082
000

<210> 8083

<400> 8083
000

<210> 8084

<400> 8084
000

<210> 8085

<400> 8085
000

<210> 8086

<400> 8086
000

<210> 8087

<400> 8087
000

<210> 8088

<400> 8088
000

<210> 8089

<400> 8089
000

<210> 8090

<400> 8090
000

<210> 8091

<400> 8091
000

<210> 8092

<400> 8092
000

<210> 8093

<400> 8093
000

<210> 8094

<400> 8094
000

<210> 8095

<400> 8095
000

<210> 8096

<400> 8096
000

<210> 8097

<400> 8097
000

<210> 8098

<400> 8098
000

<210> 8099

<400> 8099
000

<210> 8100

<400> 8100
000

<210> 8101

<400> 8101
000

<210> 8102

<400> 8102
000

<210> 8103

<400> 8103
000

<210> 8104

<400> 8104
000

<210> 8105

<400> 8105
000

<210> 8106

<400> 8106
000

<210> 8107

<400> 8107
000

<210> 8108

<400> 8108
000

<210> 8109

<400> 8109
000

<210> 8110

<400> 8110
000

<210> 8111

<400> 8111
000

<210> 8112

<400> 8112
000

<210> 8113

<400> 8113
000

<210> 8114

<400> 8114
000

<210> 8115

<400> 8115
000

<210> 8116

<400> 8116
000

<210> 8117

<400> 8117
000

<210> 8118

<400> 8118
000

<210> 8119

<400> 8119
000

<210> 8120

<400> 8120
000

<210> 8121

<400> 8121
000

<210> 8122

<400> 8122
000

<210> 8123

<400> 8123
000

<210> 8124

<400> 8124
000

<210> 8125

<400> 8125
000

<210> 8126

<400> 8126
000

<210> 8127

<400> 8127
000

<210> 8128

<400> 8128
000

<210> 8129

<400> 8129
000

<210> 8130

<400> 8130
000

<210> 8131

<400> 8131
000

<210> 8132

<400> 8132
000

<210> 8133

<400> 8133
000

<210> 8134

<400> 8134
000

<210> 8135

<400> 8135
000

<210> 8136

<400> 8136
000

<210> 8137

<400> 8137
000

<210> 8138

<400> 8138
000

<210> 8139

<400> 8139
000

<210> 8140

<400> 8140
000

<210> 8141

<400> 8141
000

<210> 8142

<400> 8142
000

<210> 8143

<400> 8143
000

<210> 8144

<400> 8144
000

<210> 8145

<400> 8145
000

<210> 8146

<400> 8146
000

<210> 8147

<400> 8147
000

<210> 8148

<400> 8148
000

<210> 8149

<400> 8149
000

<210> 8150

<400> 8150
000

<210> 8151

<400> 8151
000

<210> 8152

<400> 8152
000

<210> 8153

<400> 8153
000

<210> 8154

<400> 8154
000

<210> 8155

<400> 8155
000

<210> 8156

<400> 8156
000

<210> 8157

<400> 8157
000

<210> 8158

<400> 8158
000

<210> 8159

<400> 8159
000

<210> 8160

<400> 8160
000

<210> 8161

<400> 8161
000

<210> 8162

<400> 8162
000

<210> 8163

<400> 8163
000

<210> 8164

<400> 8164
000

<210> 8165

<400> 8165
000

<210> 8166

<400> 8166
000

<210> 8167

<400> 8167
000

<210> 8168

<400> 8168
000

<210> 8169

<400> 8169
000

<210> 8170

<400> 8170
000

<210> 8171

<400> 8171
000

<210> 8172

<400> 8172
000

<210> 8173

<400> 8173
000

<210> 8174

<400> 8174
000

<210> 8175

<400> 8175
000

<210> 8176

<400> 8176
000

<210> 8177

<400> 8177
000

<210> 8178

<400> 8178
000

<210> 8179

<400> 8179
000

<210> 8180

<400> 8180
000

<210> 8181

<400> 8181
000

<210> 8182

<400> 8182
000

<210> 8183

<400> 8183
000

<210> 8184

<400> 8184
000

<210> 8185

<400> 8185
000

<210> 8186

<400> 8186
000

<210> 8187

<400> 8187
000

<210> 8188

<400> 8188
000

<210> 8189

<400> 8189
000

<210> 8190

<400> 8190
000

<210> 8191

<400> 8191
000

<210> 8192

<400> 8192
000

<210> 8193

<400> 8193
000

<210> 8194

<400> 8194
000

<210> 8195

<400> 8195
000

<210> 8196

<400> 8196
000

<210> 8197

<400> 8197
000

<210> 8198

<400> 8198
000

<210> 8199

<400> 8199
000

<210> 8200

<400> 8200
000

<210> 8201

<400> 8201
000

<210> 8202

<400> 8202
000

<210> 8203

<400> 8203
000

<210> 8204

<400> 8204
000

<210> 8205

<400> 8205
000

<210> 8206

<400> 8206
000

<210> 8207

<400> 8207
000

<210> 8208

<400> 8208
000

<210> 8209

<400> 8209
000

<210> 8210

<400> 8210
000

<210> 8211

<400> 8211
000

<210> 8212

<400> 8212
000

<210> 8213

<400> 8213
000

<210> 8214

<400> 8214
000

<210> 8215

<400> 8215
000

<210> 8216

<400> 8216
000

<210> 8217

<400> 8217
000

<210> 8218

<400> 8218
000

<210> 8219

<400> 8219
000

<210> 8220

<400> 8220
000

<210> 8221

<400> 8221
000

<210> 8222

<400> 8222
000

<210> 8223

<400> 8223
000

<210> 8224

<400> 8224
000

<210> 8225

<400> 8225
000

<210> 8226

<400> 8226
000

<210> 8227

<400> 8227
000

<210> 8228

<400> 8228
000

<210> 8229

<400> 8229
000

<210> 8230

<400> 8230
000

<210> 8231

<400> 8231
000

<210> 8232

<400> 8232
000

<210> 8233

<400> 8233
000

<210> 8234

<400> 8234
000

<210> 8235

<400> 8235
000

<210> 8236

<400> 8236
000

<210> 8237

<400> 8237
000

<210> 8238

<400> 8238
000

<210> 8239

<400> 8239
000

<210> 8240

<400> 8240
000

<210> 8241

<400> 8241
000

<210> 8242

<400> 8242
000

<210> 8243

<400> 8243
000

<210> 8244

<400> 8244
000

<210> 8245

<400> 8245
000

<210> 8246

<400> 8246
000

<210> 8247

<400> 8247
000

<210> 8248

<400> 8248
000

<210> 8249

<400> 8249
000

<210> 8250

<400> 8250
000

<210> 8251

<400> 8251
000

<210> 8252

<400> 8252
000

<210> 8253

<400> 8253
000

<210> 8254

<400> 8254
000

<210> 8255

<400> 8255
000

<210> 8256

<400> 8256
000

<210> 8257

<400> 8257
000

<210> 8258

<400> 8258
000

<210> 8259

<400> 8259
000

<210> 8260

<400> 8260
000

<210> 8261

<400> 8261
000

<210> 8262

<400> 8262
000

<210> 8263

<400> 8263
000

<210> 8264

<400> 8264
000

<210> 8265

<400> 8265
000

<210> 8266

<400> 8266
000

<210> 8267

<400> 8267
000

<210> 8268

<400> 8268
000

<210> 8269

<400> 8269
000

<210> 8270

<400> 8270
000

<210> 8271

<400> 8271
000

<210> 8272

<400> 8272
000

<210> 8273

<400> 8273
000

<210> 8274

<400> 8274
000

<210> 8275

<400> 8275
000

<210> 8276

<400> 8276
000

<210> 8277

<400> 8277
000

<210> 8278

<400> 8278
000

<210> 8279

<400> 8279
000

<210> 8280

<400> 8280
000

<210> 8281

<400> 8281
000

<210> 8282

<400> 8282
000

<210> 8283

<400> 8283
000

<210> 8284

<400> 8284
000

<210> 8285

<400> 8285
000

<210> 8286

<400> 8286
000

<210> 8287

<400> 8287
000

<210> 8288

<400> 8288
000

<210> 8289

<400> 8289
000

<210> 8290

<400> 8290
000

<210> 8291

<400> 8291
000

<210> 8292

<400> 8292
000

<210> 8293

<400> 8293
000

<210> 8294

<400> 8294
000

<210> 8295

<400> 8295
000

<210> 8296

<400> 8296
000

<210> 8297

<400> 8297
000

<210> 8298

<400> 8298
000

<210> 8299

<400> 8299
000

<210> 8300

<400> 8300
000

<210> 8301

<400> 8301
000

<210> 8302

<400> 8302
000

<210> 8303

<400> 8303
000

<210> 8304

<400> 8304
000

<210> 8305

<400> 8305
000

<210> 8306

<400> 8306
000

<210> 8307

<400> 8307
000

<210> 8308

<400> 8308
000

<210> 8309

<400> 8309
000

<210> 8310

<400> 8310
000

<210> 8311

<400> 8311
000

<210> 8312

<400> 8312
000

<210> 8313

<400> 8313
000

<210> 8314

<400> 8314
000

<210> 8315

<400> 8315
000

<210> 8316

<400> 8316
000

<210> 8317

<400> 8317
000

<210> 8318

<400> 8318
000

<210> 8319

<400> 8319
000

<210> 8320

<400> 8320
000

<210> 8321

<400> 8321
000

<210> 8322

<400> 8322
000

<210> 8323

<400> 8323
000

<210> 8324

<400> 8324
000

<210> 8325

<400> 8325
000

<210> 8326

<400> 8326
000

<210> 8327

<400> 8327
000

<210> 8328

<400> 8328
000

<210> 8329

<400> 8329
000

<210> 8330

<400> 8330
000

<210> 8331

<400> 8331
000

<210> 8332

<400> 8332
000

<210> 8333

<400> 8333
000

<210> 8334

<400> 8334
000

<210> 8335

<400> 8335
000

<210> 8336

<400> 8336
000

<210> 8337

<400> 8337
000

<210> 8338

<400> 8338
000

<210> 8339

<400> 8339
000

<210> 8340

<400> 8340
000

<210> 8341

<400> 8341
000

<210> 8342

<400> 8342
000

<210> 8343

<400> 8343
000

<210> 8344

<400> 8344
000

<210> 8345

<400> 8345
000

<210> 8346

<400> 8346
000

<210> 8347

<400> 8347
000

<210> 8348

<400> 8348
000

<210> 8349

<400> 8349
000

<210> 8350

<400> 8350
000

<210> 8351

<400> 8351
000

<210> 8352

<400> 8352
000

<210> 8353

<400> 8353
000

<210> 8354

<400> 8354
000

<210> 8355

<400> 8355
000

<210> 8356

<400> 8356
000

<210> 8357

<400> 8357
000

<210> 8358

<400> 8358
000

<210> 8359

<400> 8359
000

<210> 8360

<400> 8360
000

<210> 8361

<400> 8361
000

<210> 8362

<400> 8362
000

<210> 8363

<400> 8363
000

<210> 8364

<400> 8364
000

<210> 8365

<400> 8365
000

<210> 8366

<400> 8366
000

<210> 8367

<400> 8367
000

<210> 8368

<400> 8368
000

<210> 8369

<400> 8369
000

<210> 8370

<400> 8370
000

<210> 8371

<400> 8371
000

<210> 8372

<400> 8372
000

<210> 8373

<400> 8373
000

<210> 8374

<400> 8374
000

<210> 8375

<400> 8375
000

<210> 8376

<400> 8376
000

<210> 8377

<400> 8377
000

<210> 8378

<400> 8378
000

<210> 8379

<400> 8379
000

<210> 8380

<400> 8380
000

<210> 8381

<400> 8381
000

<210> 8382

<400> 8382
000

<210> 8383

<400> 8383
000

<210> 8384

<400> 8384
000

<210> 8385

<400> 8385
000

<210> 8386

<400> 8386
000

<210> 8387

<400> 8387
000

<210> 8388

<400> 8388
000

<210> 8389

<400> 8389
000

<210> 8390

<400> 8390
000

<210> 8391

<400> 8391
000

<210> 8392

<400> 8392
000

<210> 8393

<400> 8393
000

<210> 8394

<400> 8394
000

<210> 8395

<400> 8395
000

<210> 8396

<400> 8396
000

<210> 8397

<400> 8397
000

<210> 8398

<400> 8398
000

<210> 8399

<400> 8399
000

<210> 8400

<400> 8400
000

<210> 8401

<400> 8401
000

<210> 8402

<400> 8402
000

<210> 8403

<400> 8403
000

<210> 8404

<400> 8404
000

<210> 8405

<400> 8405
000

<210> 8406

<400> 8406
000

<210> 8407

<400> 8407
000

<210> 8408

<400> 8408
000

<210> 8409

<400> 8409
000

<210> 8410

<400> 8410
000

<210> 8411

<400> 8411
000

<210> 8412

<400> 8412
000

<210> 8413

<400> 8413
000

<210> 8414

<400> 8414
000

<210> 8415

<400> 8415
000

<210> 8416

<400> 8416
000

<210> 8417

<400> 8417
000

<210> 8418

<400> 8418
000

<210> 8419

<400> 8419
000

<210> 8420

<400> 8420
000

<210> 8421

<400> 8421
000

<210> 8422

<400> 8422
000

<210> 8423

<400> 8423
000

<210> 8424

<400> 8424
000

<210> 8425

<400> 8425
000

<210> 8426

<400> 8426
000

<210> 8427

<400> 8427
000

<210> 8428

<400> 8428
000

<210> 8429

<400> 8429
000

<210> 8430

<400> 8430
000

<210> 8431

<400> 8431
000

<210> 8432

<400> 8432
000

<210> 8433

<400> 8433
000

<210> 8434

<400> 8434
000

<210> 8435

<400> 8435
000

<210> 8436

<400> 8436
000

<210> 8437

<400> 8437
000

<210> 8438

<400> 8438
000

<210> 8439

<400> 8439
000

<210> 8440

<400> 8440
000

<210> 8441

<400> 8441
000

<210> 8442

<400> 8442
000

<210> 8443

<400> 8443
000

<210> 8444

<400> 8444
000

<210> 8445

<400> 8445
000

<210> 8446

<400> 8446
000

<210> 8447

<400> 8447
000

<210> 8448

<400> 8448
000

<210> 8449

<400> 8449
000

<210> 8450

<400> 8450
000

<210> 8451

<400> 8451
000

<210> 8452

<400> 8452
000

<210> 8453

<400> 8453
000

<210> 8454

<400> 8454
000

<210> 8455

<400> 8455
000

<210> 8456

<400> 8456
000

<210> 8457

<400> 8457
000

<210> 8458

<400> 8458
000

<210> 8459

<400> 8459
000

<210> 8460

<400> 8460
000

<210> 8461

<400> 8461
000

<210> 8462

<400> 8462
000

<210> 8463

<400> 8463
000

<210> 8464

<400> 8464
000

<210> 8465

<400> 8465
000

<210> 8466

<400> 8466
000

<210> 8467

<400> 8467
000

<210> 8468

<400> 8468
000

<210> 8469

<400> 8469
000

<210> 8470

<400> 8470
000

<210> 8471

<400> 8471
000

<210> 8472

<400> 8472
000

<210> 8473

<400> 8473
000

<210> 8474

<400> 8474
000

<210> 8475

<400> 8475
000

<210> 8476

<400> 8476
000

<210> 8477

<400> 8477
000

<210> 8478

<400> 8478
000

<210> 8479

<400> 8479
000

<210> 8480

<400> 8480
000

<210> 8481

<400> 8481
000

<210> 8482

<400> 8482
000

<210> 8483

<400> 8483
000

<210> 8484

<400> 8484
000

<210> 8485

<400> 8485
000

<210> 8486

<400> 8486
000

<210> 8487

<400> 8487
000

<210> 8488

<400> 8488
000

<210> 8489

<400> 8489
000

<210> 8490

<400> 8490
000

<210> 8491

<400> 8491
000

<210> 8492

<400> 8492
000

<210> 8493

<400> 8493
000

<210> 8494

<400> 8494
000

<210> 8495

<400> 8495
000

<210> 8496

<400> 8496
000

<210> 8497

<400> 8497
000

<210> 8498

<400> 8498
000

<210> 8499

<400> 8499
000

<210> 8500

<400> 8500
000

<210> 8501

<400> 8501
000

<210> 8502

<400> 8502
000

<210> 8503

<400> 8503
000

<210> 8504

<400> 8504
000

<210> 8505

<400> 8505
000

<210> 8506

<400> 8506
000

<210> 8507

<400> 8507
000

<210> 8508

<400> 8508
000

<210> 8509

<400> 8509
000

<210> 8510

<400> 8510
000

<210> 8511

<400> 8511
000

<210> 8512

<400> 8512
000

<210> 8513

<400> 8513
000

<210> 8514

<400> 8514
000

<210> 8515

<400> 8515
000

<210> 8516

<400> 8516
000

<210> 8517

<400> 8517
000

<210> 8518

<400> 8518
000

<210> 8519

<400> 8519
000

<210> 8520

<400> 8520
000

<210> 8521

<400> 8521
000

<210> 8522

<400> 8522
000

<210> 8523

<400> 8523
000

<210> 8524

<400> 8524
000

<210> 8525

<400> 8525
000

<210> 8526

<400> 8526
000

<210> 8527

<400> 8527
000

<210> 8528

<400> 8528
000

<210> 8529

<400> 8529
000

<210> 8530

<400> 8530
000

<210> 8531

<400> 8531
000

<210> 8532

<400> 8532
000

<210> 8533

<400> 8533
000

<210> 8534

<400> 8534
000

<210> 8535

<400> 8535
000

<210> 8536

<400> 8536
000

<210> 8537

<400> 8537
000

<210> 8538

<400> 8538
000

<210> 8539

<400> 8539
000

<210> 8540

<400> 8540
000

<210> 8541

<400> 8541
000

<210> 8542

<400> 8542
000

<210> 8543

<400> 8543
000

<210> 8544

<400> 8544
000

<210> 8545

<400> 8545
000

<210> 8546

<400> 8546
000

<210> 8547

<400> 8547
000

<210> 8548

<400> 8548
000

<210> 8549

<400> 8549
000

<210> 8550

<400> 8550
000

<210> 8551

<400> 8551
000

<210> 8552

<400> 8552
000

<210> 8553

<400> 8553
000

<210> 8554

<400> 8554
000

<210> 8555

<400> 8555
000

<210> 8556

<400> 8556
000

<210> 8557

<400> 8557
000

<210> 8558

<400> 8558
000

<210> 8559

<400> 8559
000

<210> 8560

<400> 8560
000

<210> 8561

<400> 8561
000

<210> 8562

<400> 8562
000

<210> 8563

<400> 8563
000

<210> 8564

<400> 8564
000

<210> 8565

<400> 8565
000

<210> 8566

<400> 8566
000

<210> 8567

<400> 8567
000

<210> 8568

<400> 8568
000

<210> 8569

<400> 8569
000

<210> 8570

<400> 8570
000

<210> 8571

<400> 8571
000

<210> 8572

<400> 8572
000

<210> 8573

<400> 8573
000

<210> 8574

<400> 8574
000

<210> 8575

<400> 8575
000

<210> 8576

<400> 8576
000

<210> 8577

<400> 8577
000

<210> 8578

<400> 8578
000

<210> 8579

<400> 8579
000

<210> 8580

<400> 8580
000

<210> 8581

<400> 8581
000

<210> 8582

<400> 8582
000

<210> 8583

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種 IL-7Rαγc 配體，其包含：

(a) IL-7Rα 配體，其係選自 SEQ ID NO：457、458 及 508-556 中之任一者之氨基酸序列：

SEQ ID NO: 508				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	
SEQ ID NO: 509				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
SEQ ID NO: 510				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
SEQ ID NO: 511				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
SEQ ID NO: 512				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
SEQ ID NO: 513				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
SEQ ID NO: 514	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L			
SEQ ID NO: 458	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R		
SEQ ID NO: 457	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
SEQ ID NO: 515	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	
SEQ ID NO: 516	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
SEQ ID NO: 517	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
SEQ ID NO: 518	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
SEQ ID NO: 519	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
SEQ ID NO: 520	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
SEQ ID NO: 521	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L			
SEQ ID NO: 522	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R		
SEQ ID NO: 523	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
SEQ ID NO: 524	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	
SEQ ID NO: 525	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
SEQ ID NO: 526	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
SEQ ID NO: 527	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
SEQ ID NO: 528	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
SEQ ID NO: 529	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
SEQ ID NO: 530				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L			
SEQ ID NO: 531				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R		
SEQ ID NO: 532				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
SEQ ID NO: 533				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	
SEQ ID NO: 534				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
SEQ ID NO: 535				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
SEQ ID NO: 536				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G		
SEQ ID NO: 537				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G	K	
SEQ ID NO: 538				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
SEQ ID NO: 539	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L			
SEQ ID NO: 540	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R		
SEQ ID NO: 541	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
SEQ ID NO: 542	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	
SEQ ID NO: 543	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
SEQ ID NO: 544	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
SEQ ID NO: 545	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G		
SEQ ID NO: 546	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G	K	

SEQ ID NO: 547 V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H
SEQ ID NO: 548 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L
SEQ ID NO: 549 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R
SEQ ID NO: 550 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q
SEQ ID NO: 551 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R G
SEQ ID NO: 552 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q G
SEQ ID NO: 553 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R G G
SEQ ID NO: 554 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G
SEQ ID NO: 555 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K
SEQ ID NO: 556 G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H

(b) Rγc 配體，其係選自 SEQ ID NO：965 及 1029-1031 中之任一者的胺基酸序列：

SEQ ID NO: 965 V V C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 1029 V V C Q D W E G V E L C W Q G G
SEQ ID NO: 1030 G G V V C Q D W E G V E L C W Q
SEQ ID NO: 1031 G G V V C Q D W E G V E L C W Q G G

及，

(c) 連接子，其將該 IL-7Rα 配體與該 Rγc 配體結合。

【請求項 2】如請求項 1 所述之 IL-7Rαγc 配體，其中該連接子為肽連接子。

【請求項 3】如請求項 2 所述之 IL-7Rαγc 配體，其中該肽連接子係選自(G)n (SEQ ID NO: 9390)、(GS)n (SEQ ID NO: 9391)、(GGS)n (SEQ ID NO: 9392)、(GGGS)n (SEQ ID NO: 9393)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【請求項 4】一種 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體係選自具有以下中之任一者之胺基酸序列的肽：式(6) (SEQ ID NO: 2125)之胺基酸序列、式(6a) (SEQ ID NO: 2126)之胺基酸序列、式(6b) (SEQ ID NO: 2127)之胺基酸序列、式(6c) (SEQ ID NO: 2128)之胺基酸序列、式(6d) (SEQ ID NO: 2129)之胺基酸序列、式(6e) (SEQ ID NO: 2130)之胺基酸序列、式(6f) (SEQ ID NO: 2131)之胺基酸序列、式(6g) (SEQ ID NO: 2132)之胺基酸序列：

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6)

-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6a)

-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-$X2^{18}$-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6b)

-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-$X2^{18}$-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6c)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6d)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6e)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6f)

-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-

(6g)

其中，

X^{198}係選自A、G、P、S、T及V；

X^{199}係選自F、H、W及Y；

X^{200}係選自A、G、H、K、P、R、S及T；

X^{210}係選自A、G、P、S及T；

X^{217}係選自A、G、H、K、P、R、S及T；

X^{218}係選自胺基酸及單鍵；及

X^{219}係選自胺基酸及單鍵；及

X^{400}係選自$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【請求項 5】一種 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體係選自具有以下的肽：SEQ ID NO: 2110-2124 中之任一者之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 2110	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2111	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2112	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2113	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2114	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2115	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2116	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2117	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2118	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2119	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2120	IPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2121	IPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2122	IPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2123	IPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2124	IPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ

其中 X^{400}係選自(G)n (SEQ ID NO: 9390)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9391)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9392)、$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9393)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9394)或前述中之任一者之組合，其中 n 為 1 至 5 之整數。

【請求項 6】如請求項 5 所述之 IL-7Rαγc 配體，其中 X^{400} 係選自-GGGGSGG-、-GG-GGGGS-GG-及-G-GGGGS-GG-。

【請求項 7】一種 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rαγc 配體係選自具有 SEQ ID NO: 2091、2096-2109 及 2064-2073 中之任一者之胺基酸序列的肽：

SEQ ID NO: 2091	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2096	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2097	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2098	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2099	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ

SEQ ID NO: 2100	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2101	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2102	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2103	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2104	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2105	IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2106	IPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2107	IPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2108	IPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
SEQ ID NO: 2109	IPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
SEQ ID NO: 2064	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2065	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2066	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2067	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2068	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2069	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
SEQ ID NO: 2070	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2071	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2072	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
SEQ ID NO: 2073	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM(PA)8GVVCQDWEGVELCWQGG

。

【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rγc 配體以小於 100 μM 之 IC50 與人類 IL-7Rα 次單位結合。

【請求項 9】 如請求項 1 至 7 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體，其中該 IL-7Rγc 配體對於 TF-1-7α 細胞中之 STAT5 磷酸化呈現小於 1E10-7 M 之 EC50。

【請求項10】一種化合物，其包含如請求項1至9中任一項所述之IL-7Rαγc配體。

【請求項11】如請求項10所述之化合物，其中該化合物包含經由構築體連接子與構築體搭配物結合之該 IL-7Rαγc 配體。

【請求項 12】 如請求項 10 所述之化合物，其中該構築體連接子係選自$(G)_n$ (SEQ ID NO: 9380)、$(GS)_n$ (SEQ ID NO: 9381)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 9382)、

$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9383)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 9384)或前述中之任一者之組合，其中 n 為 1 至 20 之整數。

【請求項 13】 如請求項 11 至 12 中任一項所述之化合物，其中該構築體搭配物包含蛋白質。

【請求項 14】 如請求項 11 至 12 中任一項所述之化合物，其中該構築體搭配物包含 Fc 片段。

【請求項 15】 如請求項 14 所述之化合物，其中該 Fc 片段係 IgG1、IgG2 或 IgG4 免疫球蛋白片段。

【請求項 16】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 9 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體、如請求項 10 至 15 中任一項之化合物或其組合。

【請求項 17】 請求項 1 至 9 中任一項所述的 IL-7Rαγc 配體、請求項 10 至 15 中任一項所述的化合物或請求項 16 所述的醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患者之疾病之藥物，其中該疾病係選自癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病、傳染性疾病及病毒性疾病。

【請求項 18】 請求項 1 至 9 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體、請求項 10 至 15 中任一項所述之化合物或請求項 16 所述的醫藥組合物之用途，其係用於製備擴增患者之免疫細胞群體之藥物。

【請求項 19】 請求項 1 至 9 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體、請求項 10 至 15 中任一項所述之化合物或請求項 16 所述的醫藥組合物之用途，其係用於製備離體擴增免疫細胞群體之藥物。

【請求項 20】 請求項 1 至 9 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體、請求項 10 至 15 中任一項所述之化合物或請求項 16 所述之醫藥組合物之用途，其係用於製備增強患者之疫苗之藥物。

【請求項 21】 如請求項 20 所述之用途，其中該疫苗係癌症疫苗或病毒疫

苗。

【請求項 22】 請求項 1 至 9 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體、請求項 10 至 15 中任一項所述之化合物或請求項 16 所述之醫藥組合物之用途，其係用於製備調節患者之免疫反應之藥物。

【請求項 23】 一種核酸，其編碼如請求項 1 至 9 中任一項所述之 IL-7Rαγc 配體或如請求項 10 至 15 中任一項所述之化合物。

【發明圖式】

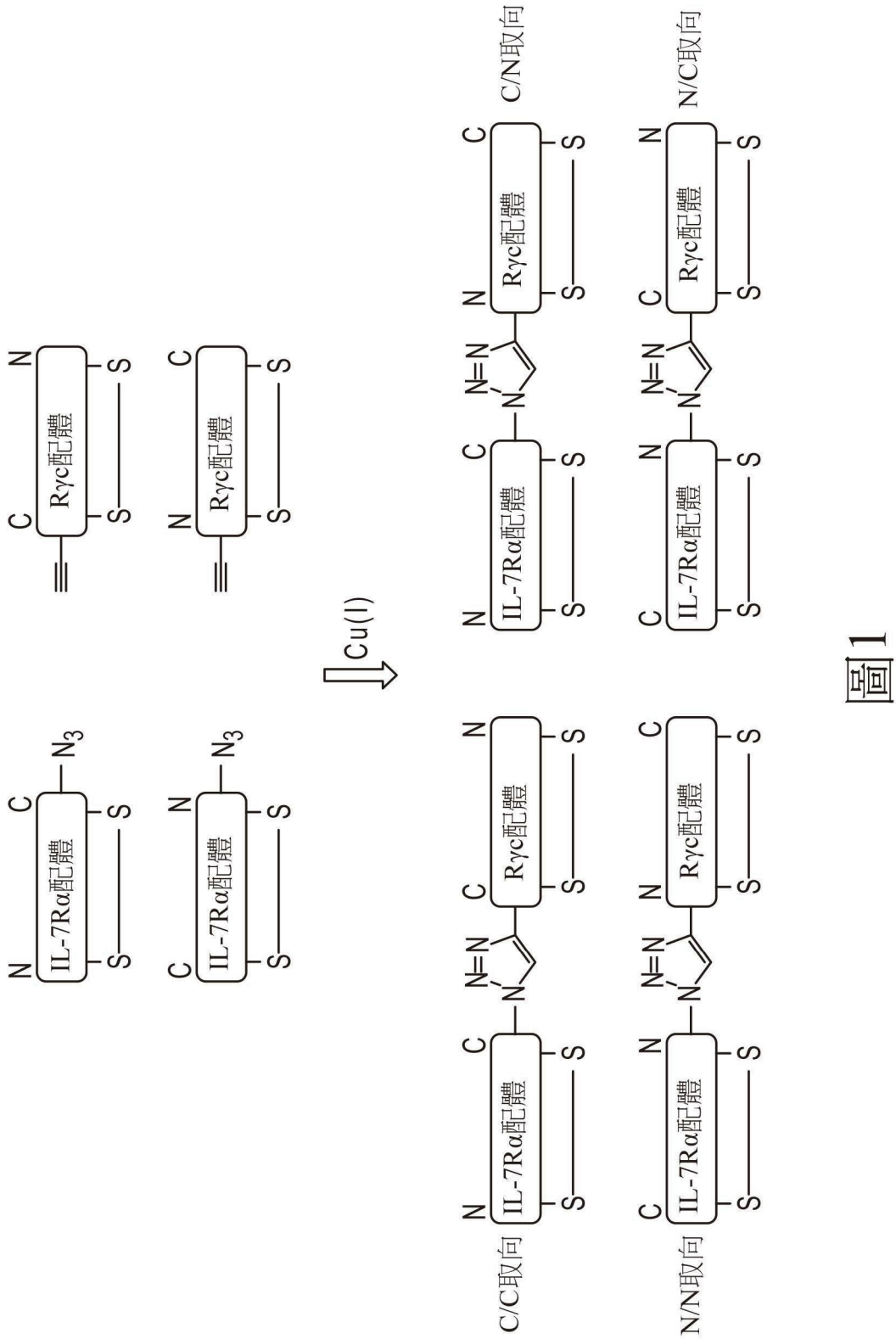


圖1

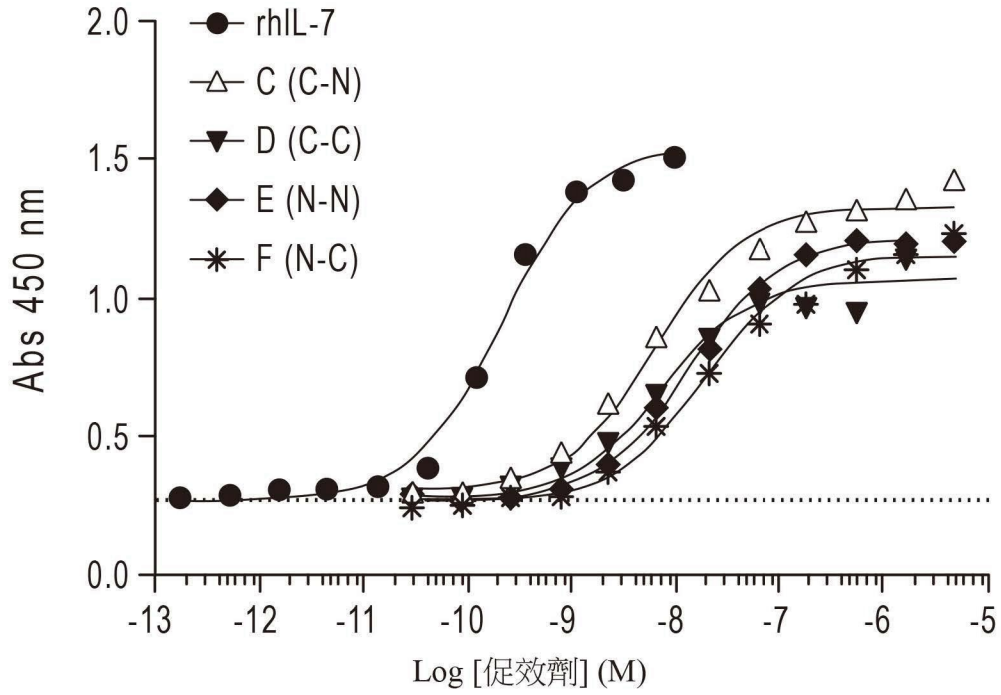

rhIL-7
C (C-N)
D (C-C)
E (N-N)
F (N-C)
Abs 450 nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [促效劑] (M)

圖2

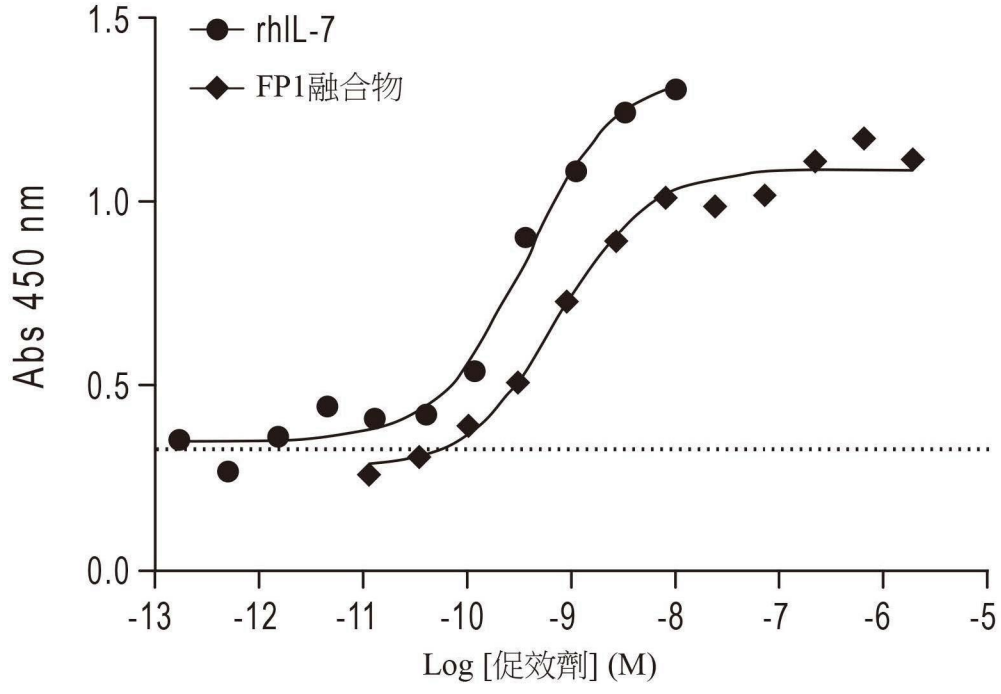

rhIL-7
FP1融合物
Abs 450 nm
1.5
1.0
0.5
0.0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [促效劑] (M)

圖3

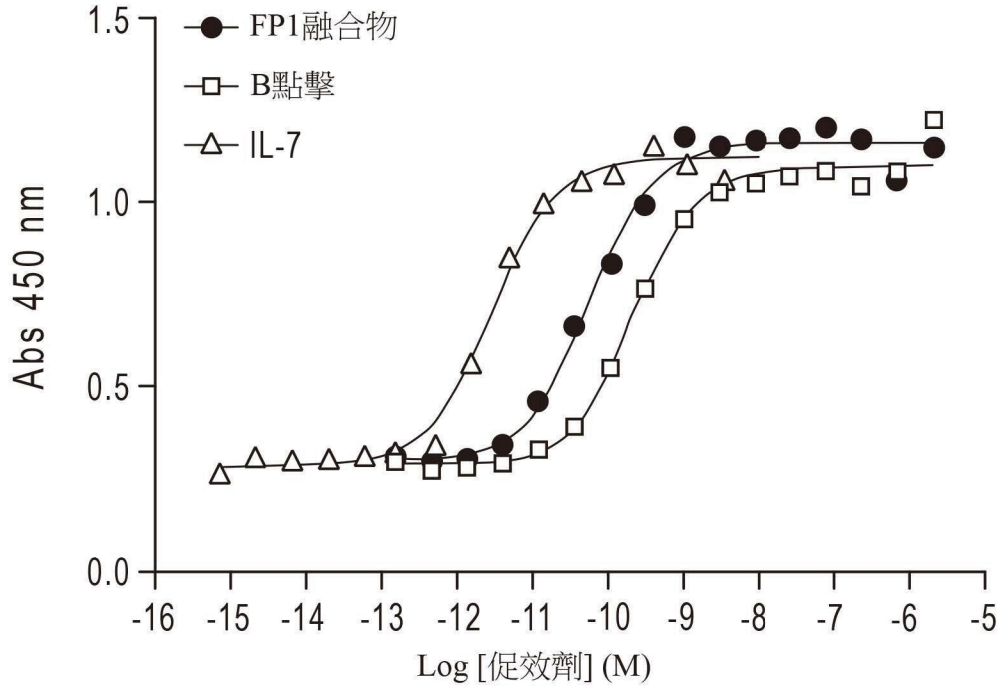

FP1融合物
B點擊
IL-7
Abs 450 nm
1.5
1.0
0.5
0.0
-16 -15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
Log [促效劑] (M)

圖4

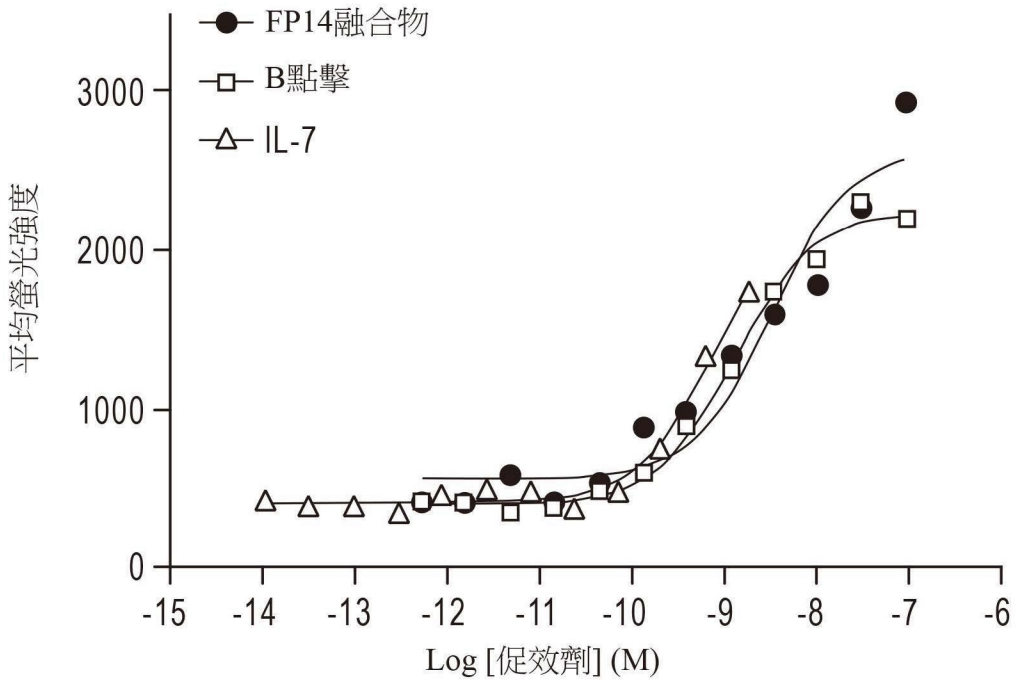

FP14融合物
B點擊
IL-7
平均螢光強度
3000
2000
1000
0
-15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [促效劑] (M)

圖5

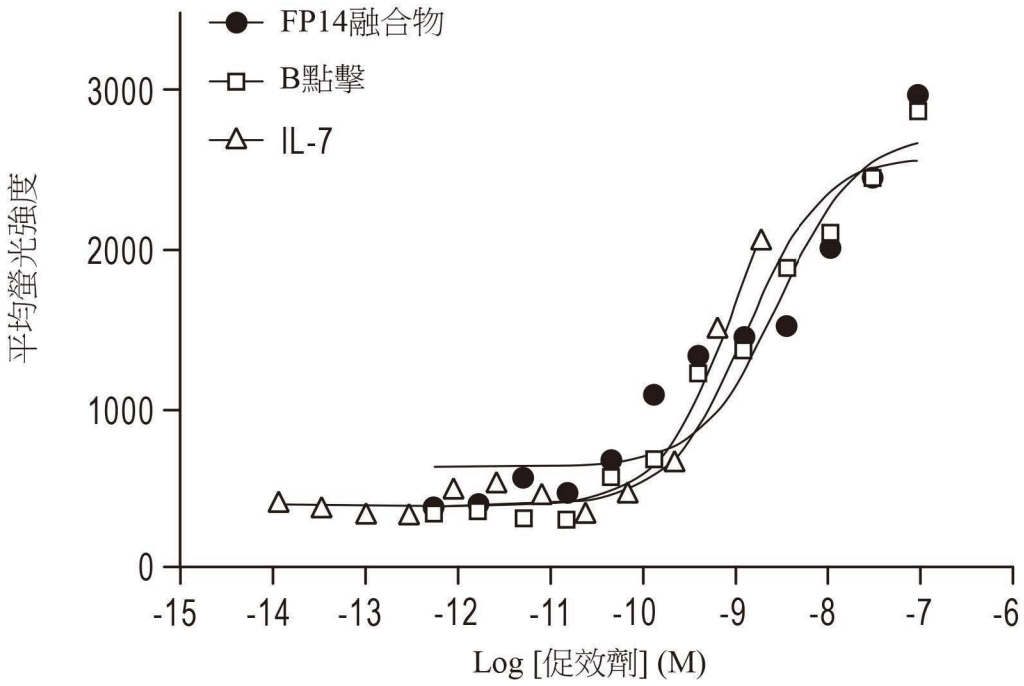

FP14融合物
B點擊
IL-7
平均螢光強度
3000
2000
1000
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [促效劑] (M)

圖6

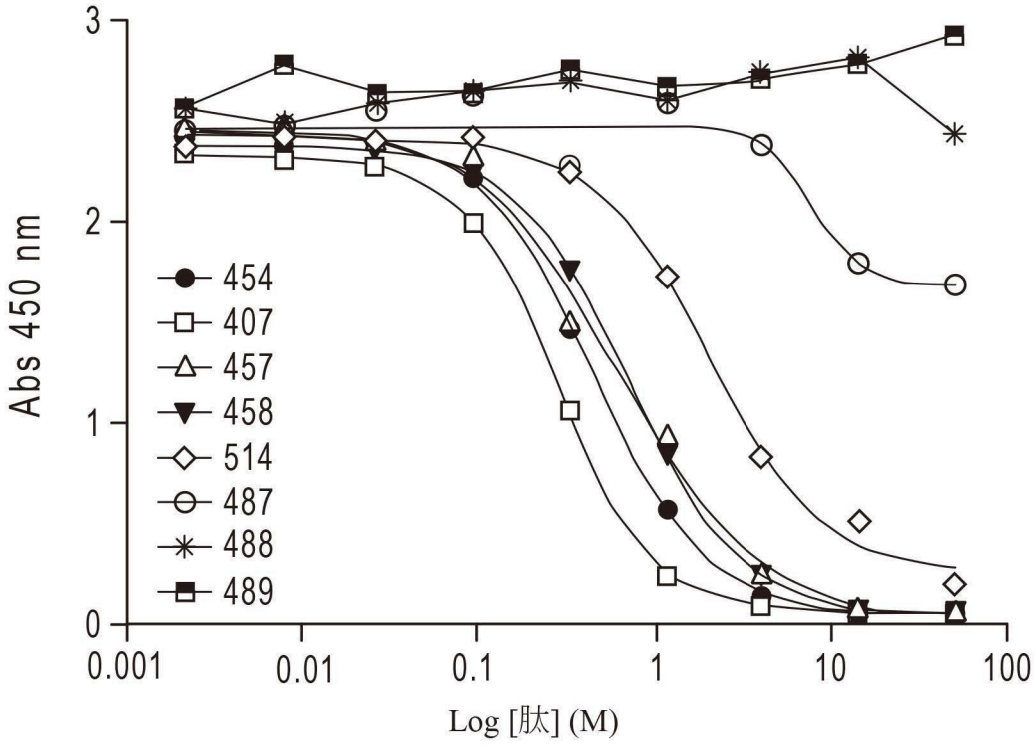

Abs 450 nm
3
2
1
0
454
407
457
458
514
487
488
489
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Log [肽] (M)

圖7

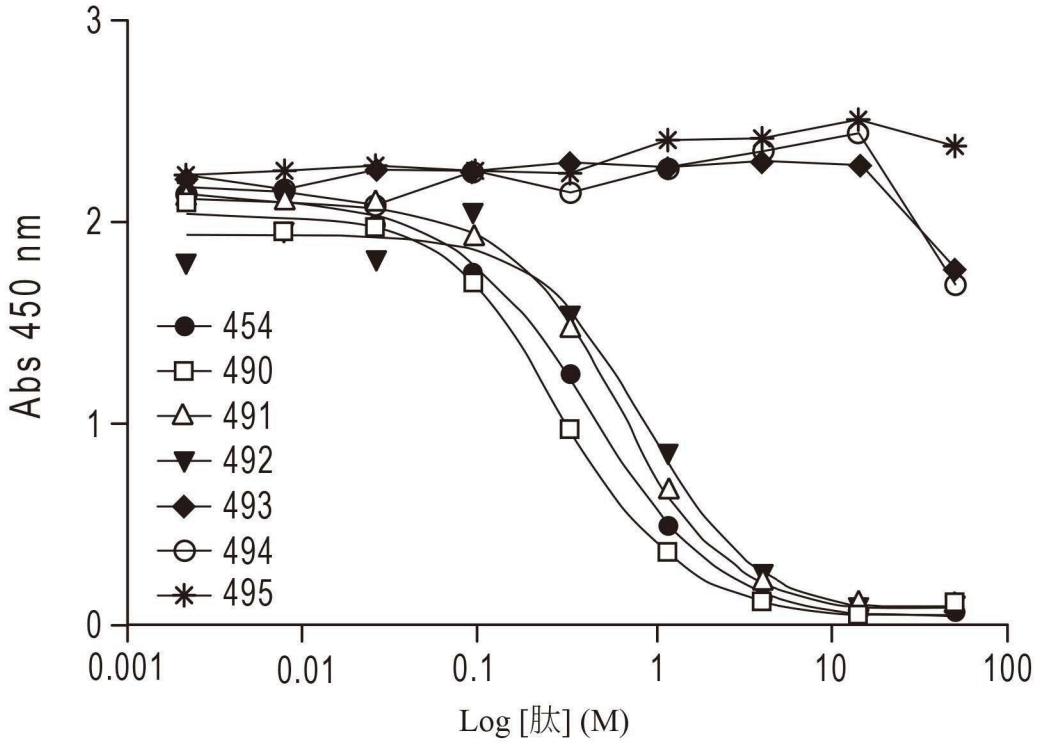

Abs 450 nm
3
2
1
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Log [肽] (M)
454
490
491
492
493
494
495

圖8

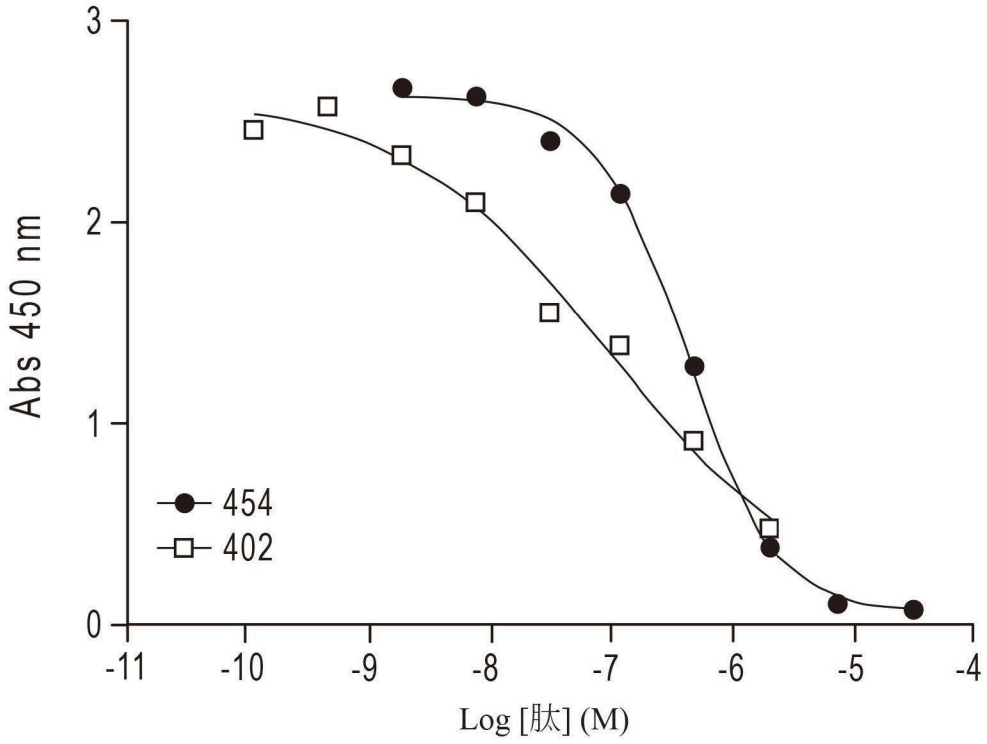

Abs 450 nm
3
2
1
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [肽] (M)
454
402

圖9

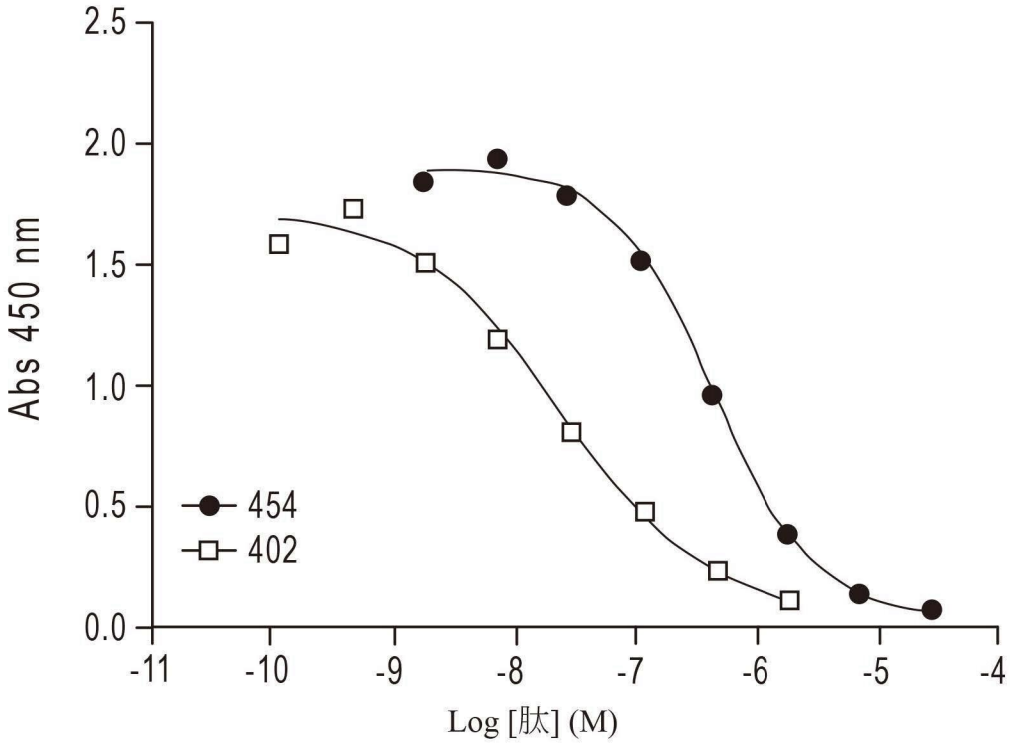

Abs 450 nm
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
454
402
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [肽] (M)

圖10

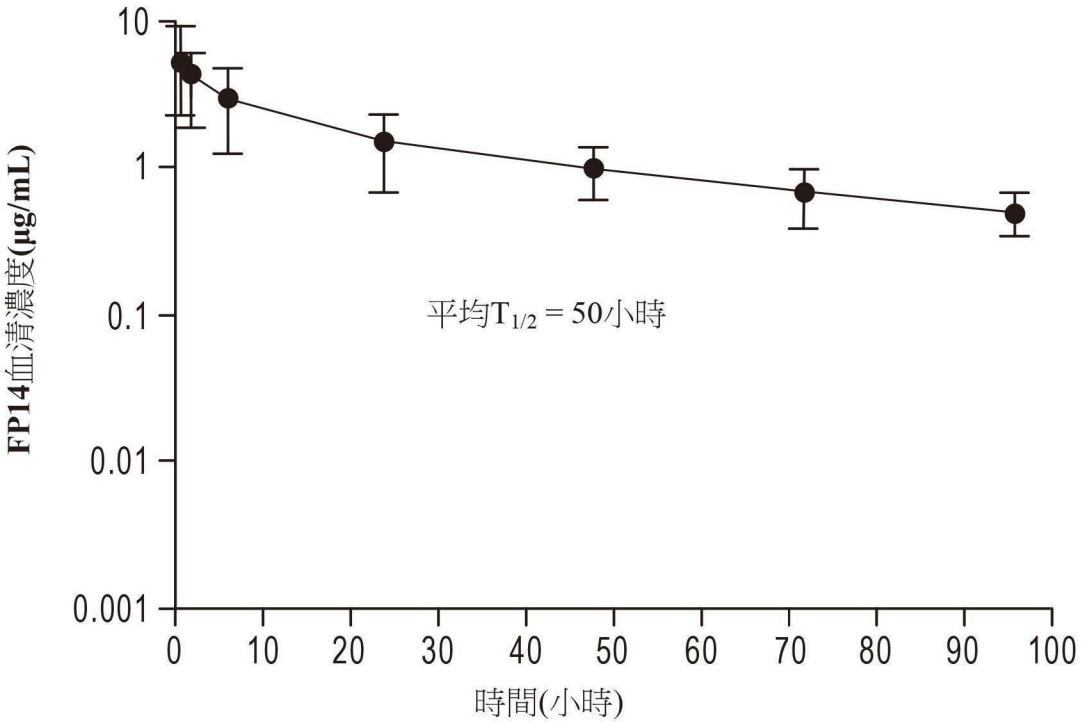

FP14血清濃度(μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
平均T1/2 = 50小時
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
時間(小時)

圖11

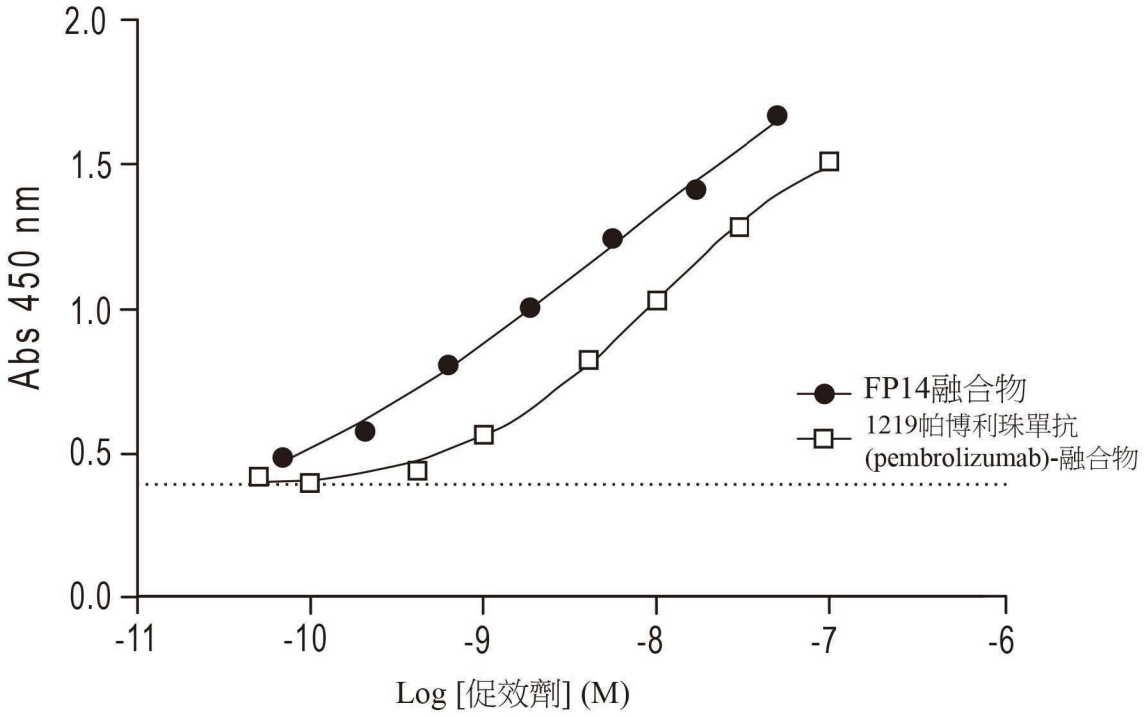

2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [促效劑] (M)
FP14融合物
1219帕博利珠單抗
(pembrolizumab)-融合物

圖12

IL-7Rα/Rγc配體編號	取向 P1/P2	IL-7Rα配體			連接子結構	Rγc配體		
		^{1}N端	胺基酸序列	^{1}C端		^{1}N端	胺基酸序列	^{1}C端
A	C-N	乙醯基	-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGG-SEQ ID. NO: 407	N/A	-GGS-	N/A	-GGVVCQDWEGVELCWQGG SEQ ID. NO: 1031	-COOH
B	C-N	H_2N-	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGG-SEQ ID. NO: 407	(AL2)	(L11)	(AZ4)	-GGVVCQDWEGVELCWQGG SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
C	C-N	H_2N-	GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG-SEQ ID. NO: 486	(AL2)	(L11)	(AZ4)	-GGVVCQDWEGVELCWQGG SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
D	C-C	H_2N-	GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG-SEQ ID. NO: 486	(AL2)	(L10)	$-NH_2$	GGVVCQDWEGVELCWQGG-SEQ ID. NO: 1031	(AZ5)
E	N-N	(AL4)	-GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG SEQ ID. NO: 486	-C(O)-NH_2	(L8)	(AZ4)	-GGVVCQDWEGVELCWQGG SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
F	N-C	(AL4)	-GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG SEQ ID. NO: 486	-C(O)-NH_2	(L9)	$-NH_2$	GGVVCQDWEGVELCWQGG-SEQ ID. NO: 1031	(AZ5)
G	C-C	H_2N-	QCVHWDLDTLFGCIREQLELGG-SEQ ID. NO: 483	(AL2)	(L10)	$-NH_2$	GGVVCQDWEGVELCWQGG-SEQ ID. NO: 1031	(AZ5)

圖13A

配體編號	取向 P1/P2	IL-7Rα配體			連接子結構	Rγc配體		
		N端	胺基酸序列	C端		N端	胺基酸序列	C端
H	C/N	H_2N-	-QCVHWDLDTLFGCIREQLEL-GG-SEQ ID. NO: 483	(AL2)	L11	(AZ4)	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-GG-SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
I	C/C	H_2N-	-QCVHWDLDTLFGCIREQLEL-GG-SEQ ID. NO: 483	(AL2)	L10	H_2N-	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-GG-SEQ ID. NO: 1031	(AZ4)
J	N/N	(AL4)	-GG-QCVHWDLDTLFGCIREQLEL-GG SEQ ID. NO: 485	-C(O)-NH_2	L8	(AZ4)	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-GG-SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
K	N/C	(AL4)	-GG-QCVHWDLDTLFGCIREQLEL-GG SEQ ID. NO: 485	-C(O)-NH_2	L9	H_2N-	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-GG-SEQ ID. NO: 1031	(AZ4)
L	C/N	CH_3-C(O)-	-IPWCTLDPGGLQCAWLRQM-GG-SEQ ID. NO: 439	(AL2)	L11	(AZ4)	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-SEQ ID. NO: 1030	-C(O)-NH_2
M	C/N	CH_3-C(O)-	-IPWCTLDPGGLQCAWLR-GG-SEQ ID. NO: 441	(AL2)	L11	(AZ4)	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
N	C/N	CH_3-C(O)-	-IPWCTLDPGGLQCAWLR-SEQ ID. NO: 436	(AL2)	L11	(AZ4)	-GG-VVCQDWEGVELCWQ-SEQ ID. NO: 1031	-C(O)-NH_2
O	C/N	CH_3-C(O)-	-IPWCTLDPGGLQCAWLR-SEQ ID. NO: 436	(AL2)	L11	(AZ4)	-VVCQDWEGVELCWQ-SEQ ID. NO: 965	-C(O)-NH_2

圖13B

SEQ ID NO: 1211: hIgG2
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGART

(FP1) SEQ ID NO: 1212: hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP2) SEQ ID NO: 1213 hIgG1v-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
AEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGVHRIPWCTL
DPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP3) SEQ ID NO: 1214 hIgG4-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLGSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGARTGGGGSGGGGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCA
WLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP4) SEQ ID NO: 1215 1169_hIgG1-Fc (N端融合) IL-7Rαγc配體融合蛋白
GGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGGGGSGGGGSGGGGS
RSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(FP5) SEQ ID NO: 1216 hIgG1-Fc-杵IL-7Rαγc配體融合蛋白
GITVAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGVHR
IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP6) SEQ ID NO: 1217 hIgG1-Fc-臼
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

圖14A

REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 1218帕博利珠單抗-LC
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(FP8) SEQ ID NO: 1219帕博利珠單抗-HC-IL-7Rαγc配體融合蛋白
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKG
PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELC
WQGG

(FP13) SEQ ID NO: 1224 hIgG1-Fc (GS)10 (N297A突變體) IL-7Rαγc配體融合蛋白
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCTL
DPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP14) SEQ ID NO: 1225 hIgG2-Fc (GS)10 IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCT
LDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP15) SEQ ID NO: 1226 hIgG2-Fc (PA)10 IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGVHRIPWCT
LDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP16) SEQ ID NO: 1227 hIgG2-Fc (GGGGS)1 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE

圖14B

PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCA
WLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP17) SEQ ID NO: 1228 hIgG2-Fc (GGGGS)3 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGVHRIPW
CTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP18) SEQ ID NO: 1229 hIgG2-Fc (GGGGS)4 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP19) SEQ ID NO: 1230 hIgG2-Fc (G)2 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWL
RQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP20) SEQ ID NO: 1231 hIgG2-Fc (G)5 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGGGGVHRIPWCTLDPGGLQC
AWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP21) SEQ ID NO: 1232 hIgG2-Fc (GS)10 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP22) SEQ ID NO: 1233 hIgG2-Fc (PA)5 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTPAPAPAPAPAGGVHRIPWCTLDPG
GLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

圖14C

(FP23) SEQ ID NO: 1234 hIgG2-Fc (PA)10 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP24) SEQ ID NO: 1235 hIgG2-Fc (PA)7 IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTPAPAPAPAPAPAPAGGVHRIPWCTL
DPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP41) SEQ ID NO: 1252 HSA IL-7Rαγc配體融合蛋白
GGHHHHHHGGDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTC
VADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLV
RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLP
KLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHT
ECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAAD
FVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA
KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS
KCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP
KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADD
KETCFAEEGKKLVAASQAALGLRTGGGGSGGGGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGG
SGGVVCQDWEGVELCWQGG

圖14D

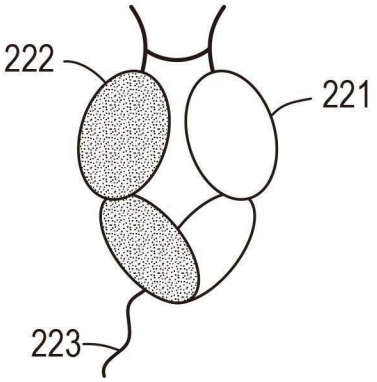


圖15A

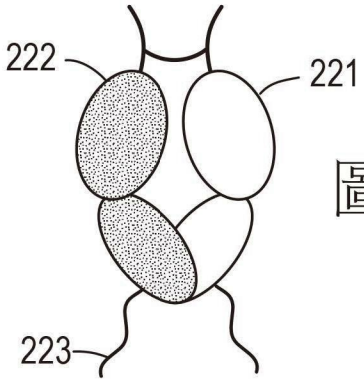


圖15B

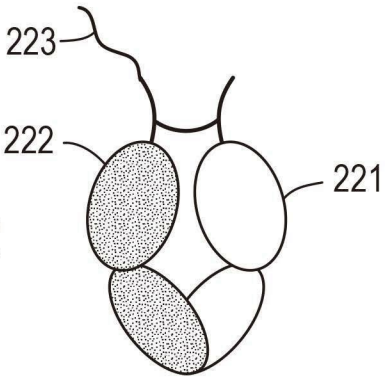


圖15C

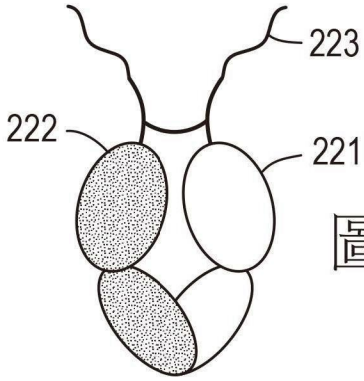


圖15D

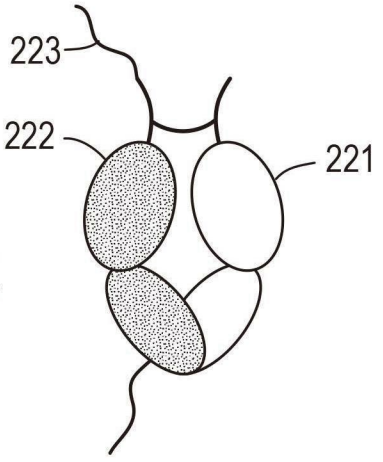


圖15E

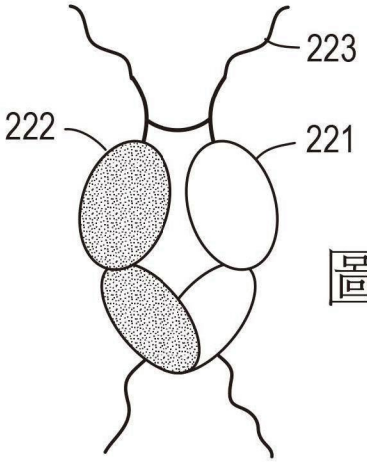


圖15F

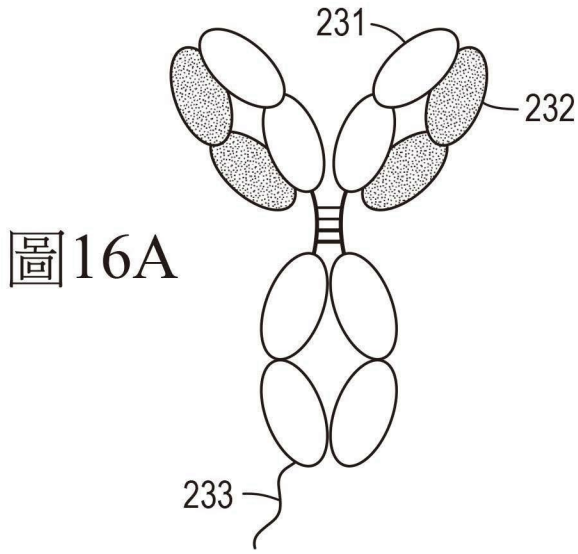


圖16A

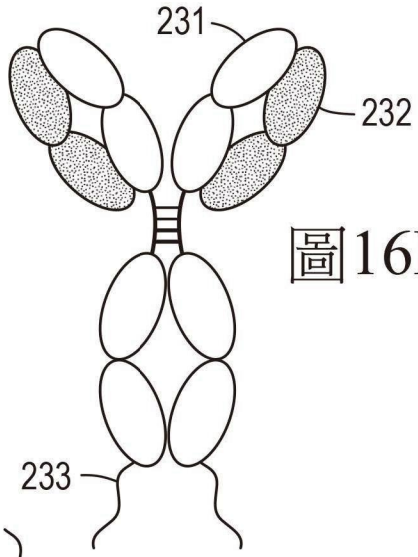


圖16B

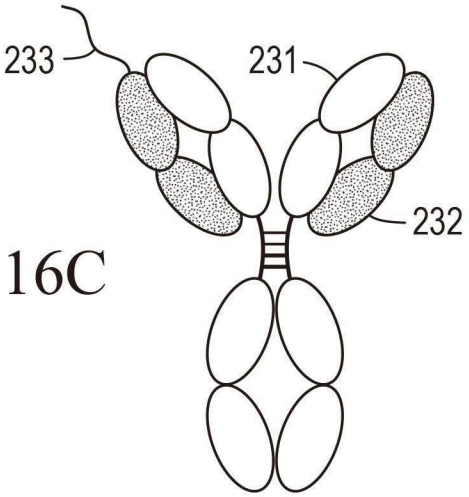


圖16C

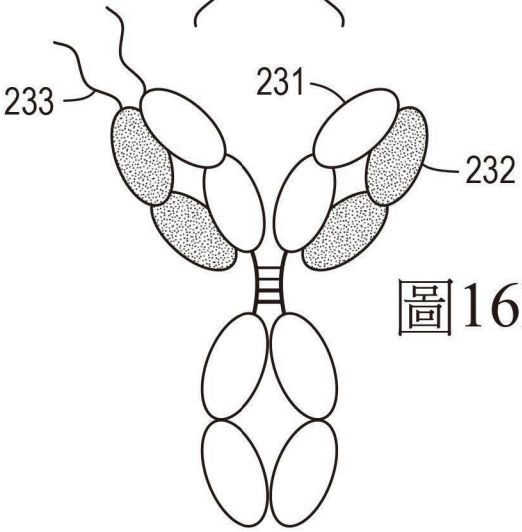


圖16D

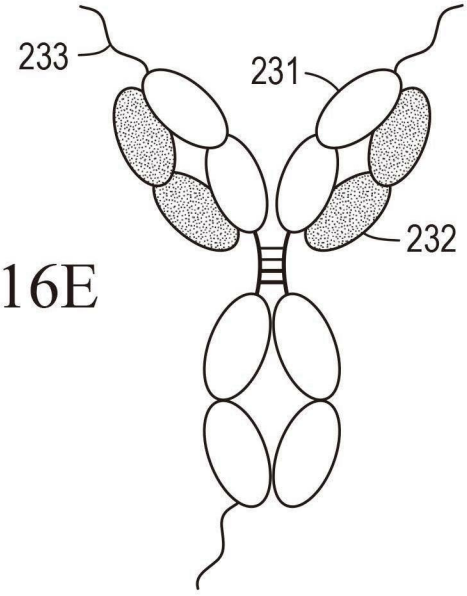


圖16E

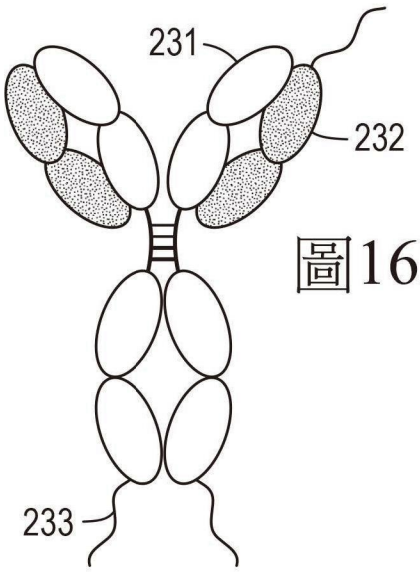


圖16F

FP50: SEQ ID NO: 1253 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSIEGRGGQC IHWDIETLLSCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP51: SEQ ID NO: 1254 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSIEGRGGVP WCTLDPGSLQCAWFGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP52: SEQ ID NO: 1255 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSIEGRGGRY ECADLPGGLHCEFRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP53: SEQ ID NO: 1256 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGRHFDDI IPWCTLDPGSLQCAYLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP54: SEQ ID NO: 1257 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGHLGVP WCTLDPGSIQCAWLAKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP55: SEQ ID NO: 1258 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGVVCQD WEGVELCWQGGGGSGGRHFDDIIPWCTLDPGSLQCAYLGG
FP56: SEQ ID NO: 1259 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF

圖17A

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGVVCQD WEGVELCWQGGGGSGGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG
FP1: SEQ ID NO: 1212 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGS GSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP57: SEQ ID NO: 1260 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGS GSGGHCKHWDLESLLLCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP58: SEQ ID NO: 1261 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGQC VHWDLDTLFGCIREQLELGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP59: SEQ ID NO: 1262 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVV CQDWEGVELCWQGGGGSGGQCVHWDLDTLFGCIREQLELGG
FP60: SEQ ID NO: 1263 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGIRS CLWQPGALHCTWWAEEEPVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP61: SEQ ID NO: 1264 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVV CQDWEGVELCWQGGGGSGGIRSCLWQPGALHCTWWAEEEPVGG

圖17B

FP62: SEQ ID NO: 1265 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGIP WCLLDPGGLQCVWLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP63: SEQ ID NO: 1266 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVV CQDWEGVELCWQGGGGSGGIPWCLLDPGGLQCVWLGG
FP8: SEQ ID NO: 1219 PEM HC IL-7Rαγc配體融合蛋白
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF NEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGG VVCQDWEGVELCWQGG
FP64：SEQ ID NO: 1267 hIgG1-Fc-臼**IL-7Rαγc**配體融合蛋白
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP65：SEQ ID NO: 1268 hIgG1-Fc-臼**IL-7Rαγc**配體融合蛋白
AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGSGSGSGSGSGSGS GSGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP66: SEQ ID NO: 1269 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE

圖17C

VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP67: SEQ ID NO: 1270 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGGW GIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP68: SEQ ID NO: 1271 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP69: SEQ ID NO: 1272 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP70: SEQ ID NO: 1273 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWIRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP71: SEQ ID NO: 1274 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWVRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP72: SEQ ID NO: 1275 hIgG2-Fc IL-7Rαγc配體融合蛋白
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWARQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

圖17D

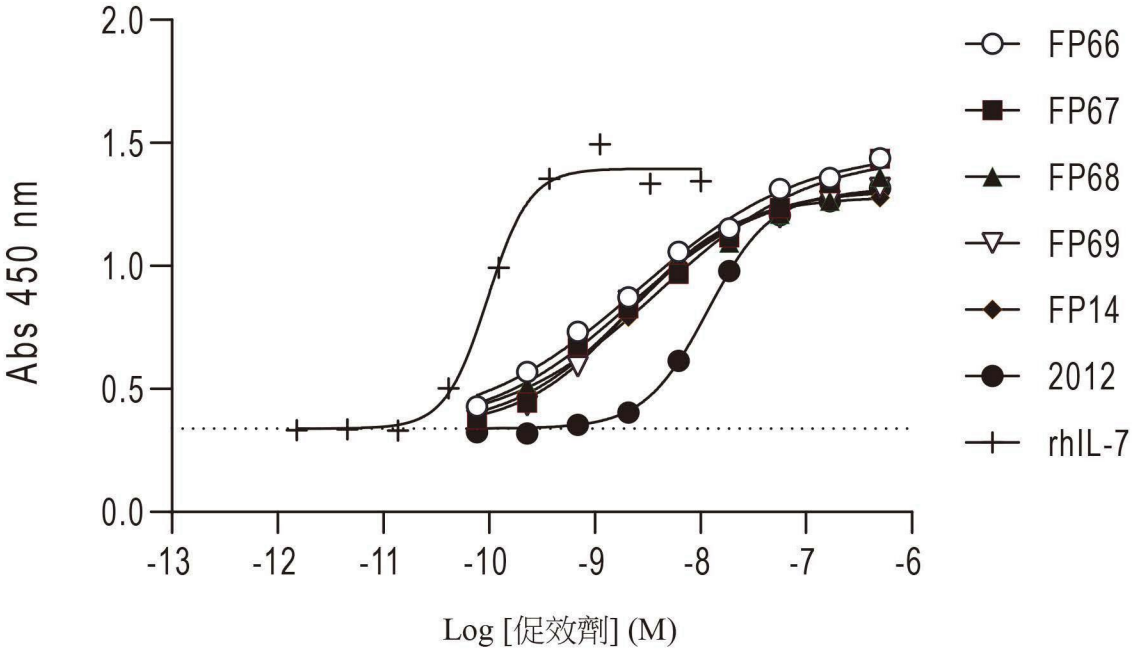

2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [促效劑] (M)
FP66
FP67
FP68
FP69
FP14
2012
rhIL-7

圖18

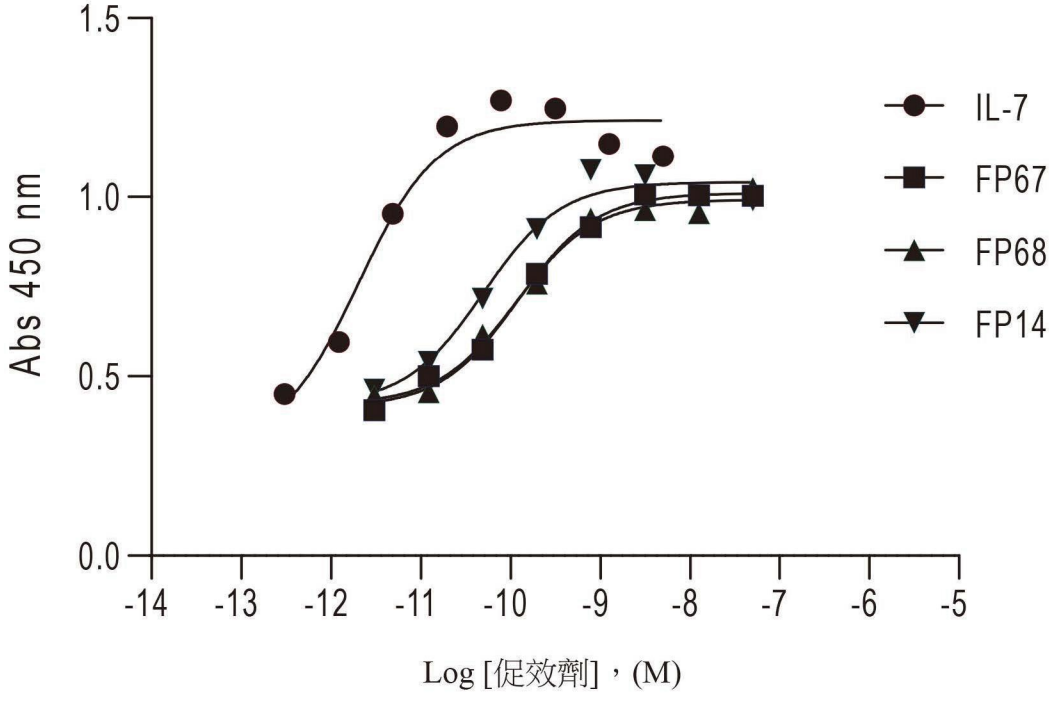

1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [促效劑]，(M)
IL-7
FP67
FP68
FP14

圖19

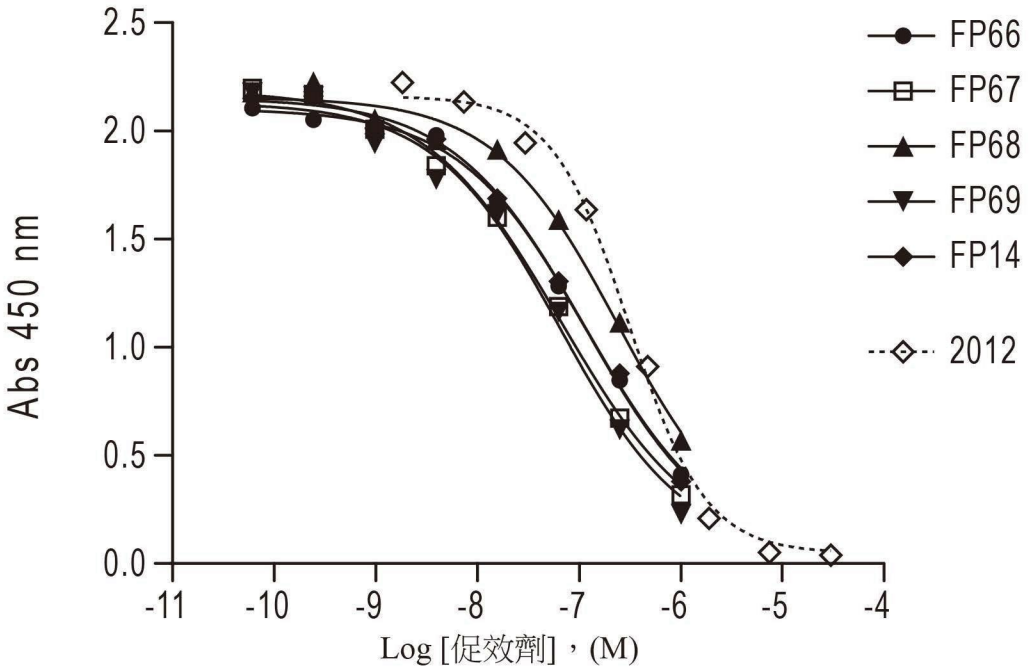

2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [促效劑]，(M)
FP66
FP67
FP68
FP69
FP14
2012

圖20

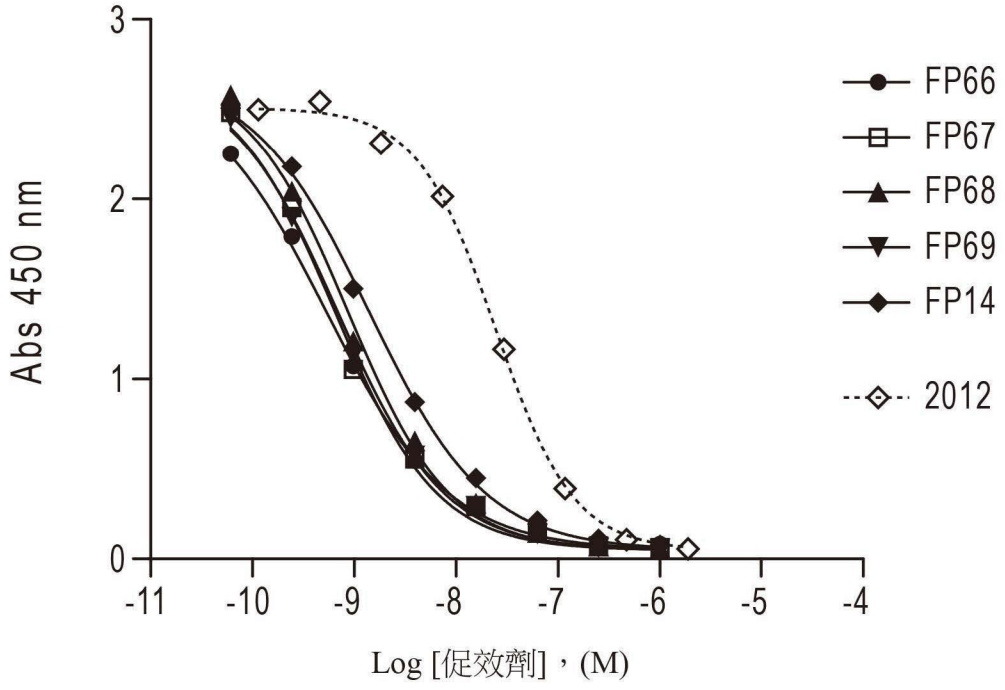

3
2
1
0
Abs 450 nm
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [促效劑]，(M)
FP66
FP67
FP68
FP69
FP14
2012

圖21

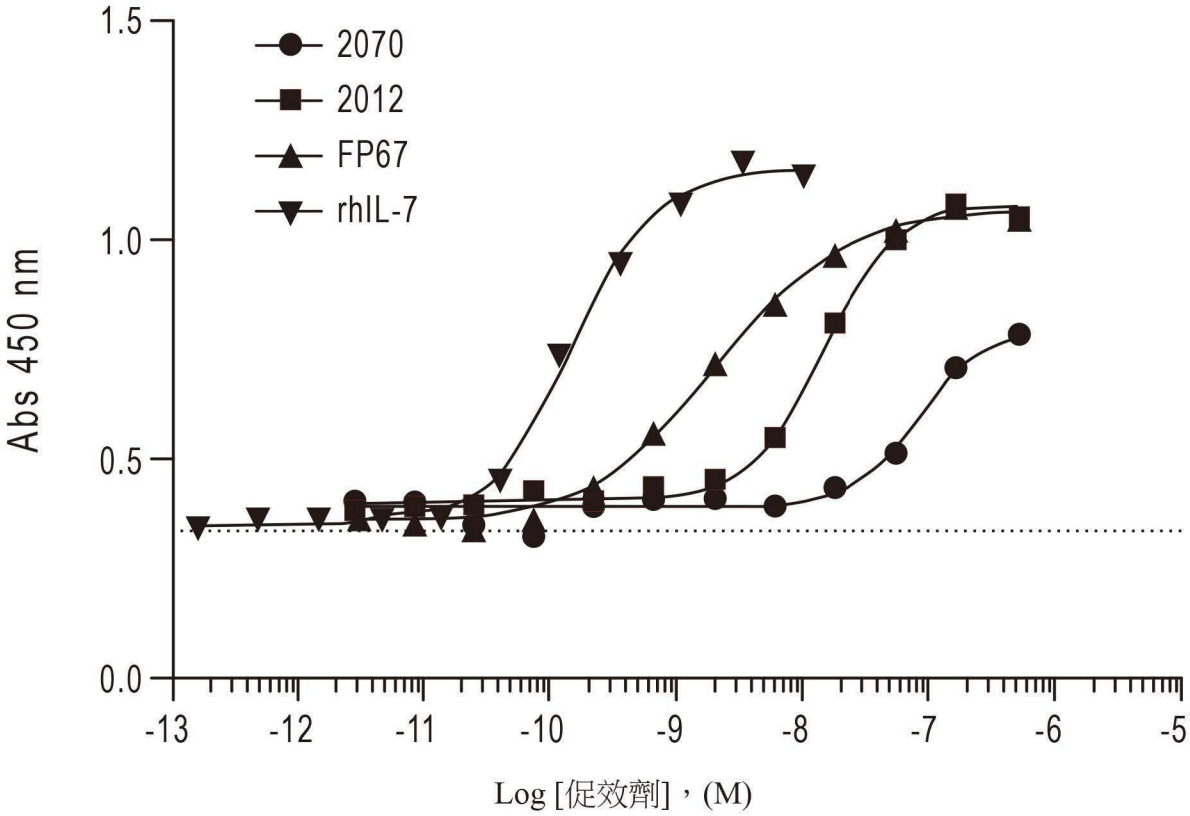

1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
2070
2012
FP67
rhIL-7
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [促效劑]，(M)

圖22