(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201042040 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099113935 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 04 月 30 日
(51)Int. Cl.： *C12N15/13 (2006.01)*
(30)優先權：2009/05/01 美國 61/174,711
(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)
美國
(72)發明人：蓋由 塔瑞克 GHAYUR, TARIQ (US)；劉君強 LIU, JUNJIAN (CN)；金絲貝瑞吉力安A KINGSBURY, GILLIAN A. (GB)；賴里 艾德華B REILLY, EDWARD B. (US)；摩根 萊普 蘇珊E MORGAN-LAPPE, SUSAN E. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：1 共 877 頁

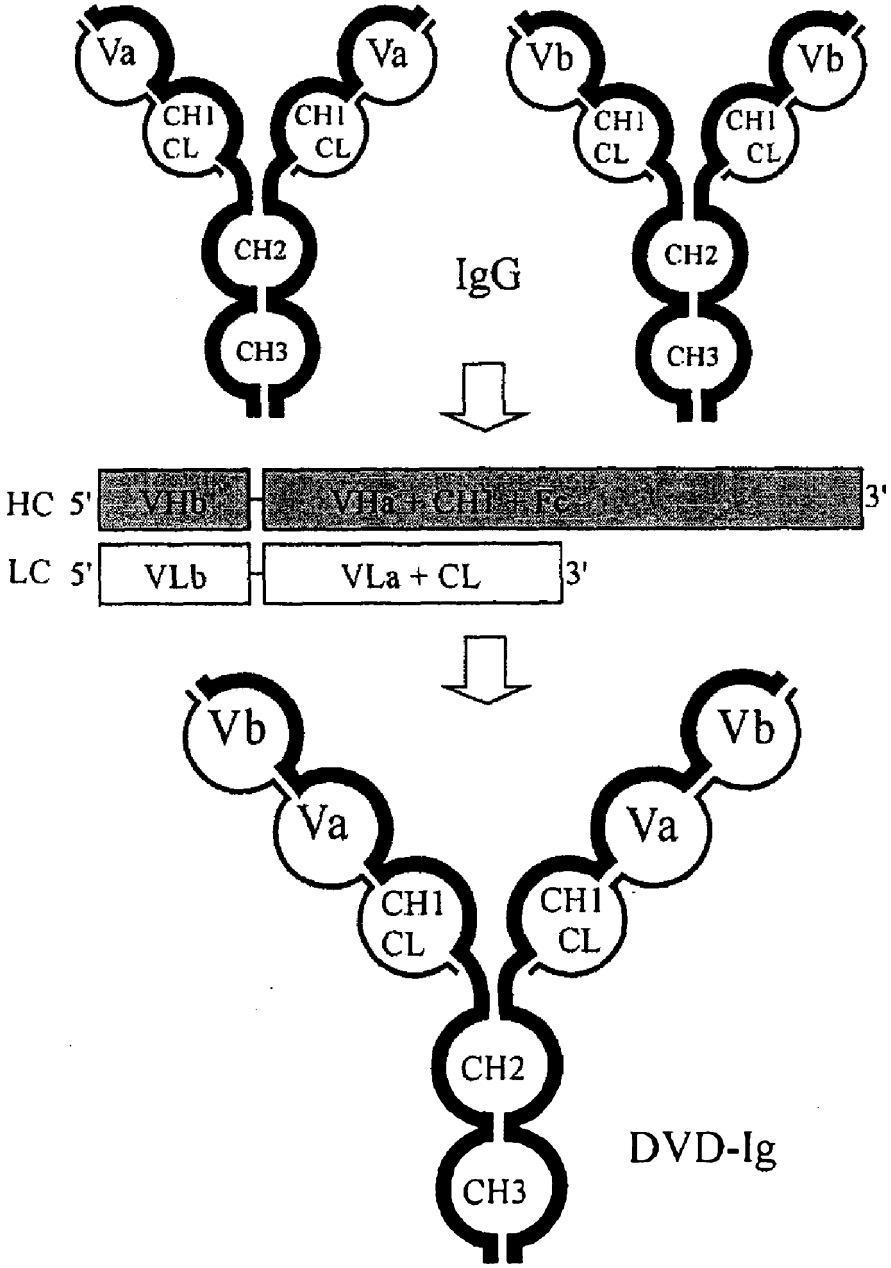
(54)名稱

雙可變區域免疫球蛋白及其用途

DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於經工程改造之多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，及特別關於其用於預防、診斷及/或治療疾病之用途。


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

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201042040 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099113935 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 04 月 30 日
(51)Int. Cl.： *C12N15/13 (2006.01)*
(30)優先權：2009/05/01 美國 61/174,711
(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)
美國
(72)發明人：蓋由 塔瑞克 GHAYUR, TARIQ (US)；劉君強 LIU, JUNJIAN (CN)；金絲貝瑞吉力安A KINGSBURY, GILLIAN A. (GB)；賴里 艾德華B REILLY, EDWARD B. (US)；摩根 萊普 蘇珊E MORGAN-LAPPE, SUSAN E. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：1 共 877 頁

(54)名稱

雙可變區域免疫球蛋白及其用途

DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於經工程改造之多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，及特別關於其用於預防、診斷及/或治療疾病之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於多價及多特異性結合蛋白、製備方法，且特定言之係關於其用於診斷、預防及/或治療急性及慢性發炎疾病、癌症及其他疾病之用途。

本申請案主張2009年5月1日申請之美國臨時專利申請案第61/174,711號的優先權，其為任何目的以全文引用的方式明確併入本文中。

【先前技術】

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

已使用四源雜交瘤技術(參看Milstein, C.及A.C. Cuello (1983) Nature 305(5934):537-40)基於表現具有雙特異性抗體之所要特異性之鼠類單株抗體(mAb)的兩種不同融合瘤細胞株之體細胞融合產生雙特異性抗體。因為所得雜交融合瘤(或四源雜交瘤)細胞株內兩種不同免疫球蛋白(Ig)重鏈及輕鏈隨機配對，所以產生多達10種不同Ig種類，其中僅一者為功能性雙特異性抗體。錯配副產物之存在及產率顯著降低意謂需完善純化程序。

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

Science 229(4708): 81-3)。

用於產生雙特異性抗體之另一方法為將兩個親本抗體用異雙功能交聯劑偶合，但所得雙特異性抗體具有顯著分子異質性，因為交聯劑與親本抗體的反應並非定點反應。為獲得更具同質性之雙特異性抗體製劑，已使兩個不同Fab片段在其鉸鏈半胱胺酸殘基處以定點方式化學交聯(參看Glennie, M.J.等人，(1987) J. Immunol. 139(7): 2367-75)。但此方法產生Fab'2片段，而非完全IgG分子。

已開發出多種其他重組雙特異性抗體形式(參看Kriangkum, J.等人，(2001) Biomol. Eng. 18(2): 31-40)。其中，串聯單鏈Fv分子及雙功能抗體、及其多種衍生物最為廣泛使用。慣常自兩個識別不同抗原的單鏈Fv(scFv)片段開始建構此等分子(參看Economides, A.N.等人，(2003) Nat. Med. 9(1): 47-52)。串聯scFv分子(taFv)表示以額外肽連接子簡單連接兩個scFv分子的直接形式。此等串聯scFv分子中存在的兩個scFv片段形成單獨摺疊實體。可使用多種連接子連接兩個scFv片段且連接子長度為多達63個殘基(參看Nakanishi, K.等人，(2001) Ann. Rev. Immunol. 19: 423-74)。儘管親本scFv片段在細菌中通常可以可溶形式表現，然而，通常觀測到串聯scFv分子在細菌中形成不溶聚集體。因此，慣常應用再摺疊方案或使用哺乳動物表現系統產生可溶串聯scFv分子。在最近研究中，報導由轉殖基因兔及牛活體內表現針對CD28及黑素瘤相關蛋白聚糖之串聯scFv(參看Gracie, J.A.等人，(1999) J. Clin. Invest.

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

雙特異性雙功能抗體(Db)利用雙功能抗體形式進行表現。藉由使連接VH區域與VL區域之連接子長度減少至約5個殘基，由scFv片段產生雙功能抗體(參看Peipp, M.及T. Valerius (2002) Biochem. Soc. Trans. 30(4): 507-11)。此連接子尺寸的減小便利於兩個多肽鏈藉由VH區域與VL區域交叉配對進行二聚。藉由在同一細胞內表現兩條具有結構

VHA-VLB及VHB-VLA(VH-VL組態)或VLA-VHB及VLB-VHA(VL-VH組態)之多肽鏈產生雙特異性雙功能抗體。過去已產生多種不同雙特異性雙功能抗體，且其中多數可在細菌中以可溶性形式表現。然而，最近的比較研究證明，可變區域之取向可影響活性結合位點之表現及形成(參看Mack, M.等人，(1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 92(15): 7021-5)。然而，細菌中之可溶性表現表示優於串聯scFv分子的重要優勢。然而，因為單個細胞內表現兩條不同多肽鏈，所以無活性均二聚體可與活性雜二聚體一起產生。此需要執行額外純化步驟，以獲得雙特異性雙功能抗體的同質製劑。一種迫使產生雙特異性雙功能抗體之方法為產生杵臼結構(knob-into-hole)的雙功能抗體(參看Holliger, P., T. Prospero及G. Winter (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14): 6444-8.18)。此方法已關於針對HER2及CD3之雙特異性雙功能抗體得以證實。在抗HER2或抗CD3可變區域中，藉由將Val37換為Phe且Leu45換為Trp在VH區域中引入大杵狀結構，且藉由使Phe98突變為Met且Tyr87突變為Ala在VL區域中產生互補之臼狀結構。藉由使用此方法，雙特異性雙功能抗體之產量可自親本雙功能抗體的72%增至杵臼結構雙功能抗體的超過90%。重要的是，產率僅由於此等突變而略微降低。然而，關於分析之若干構築體觀測到抗原結合活性降低。因此，此相當精細的方法需要分析多種構築體以鑑別產生結合活性無改變之雜二聚分子的彼等突變。此外，該方法需要突變修飾免疫球蛋白序列之恆

定區，從而形成抗體序列的非天然及非自然形式，此可導致免疫原性提高、活體內穩定性差以及不良藥物動力學。

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

新近雙功能抗體已融合於Fc產生更多Ig樣分子，即聯雙功能抗體(參看Lu, D.等人，(2004) J. Biol. Chem. 279(4): 2856-65)。此外，已描述在IgG重鏈中包含兩個Fab重複單元且能夠結合四個抗原分子的多價抗體構築體(參看WO 0177342A1，及Miller, K.等人，(2003) J. Immunol. 170(9): 4854-61)。

此項技術中需要能夠結合兩個或兩個以上抗原的經改良多價結合蛋白。美國專利申請案第11/507,050號提供能夠以高親和力結合兩個或兩個以上抗原的新穎結合蛋白家族，其稱為雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig™)。本發明進一步提供能夠結合兩個或兩個以上抗原之新穎結合蛋白。

【發明內容】

本發明係關於能夠結合兩個或兩個以上抗原之多價結合蛋白。本發明提供能夠以高親和力結合兩個或兩個以上抗原之新穎結合蛋白家族。

在一實施例中，本發明提供包含多肽鏈之結合蛋白，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一可變區域，VD2為第二可變區域，C為恆定區域，X1表示胺基酸或多肽，X2表示Fc區，且n為0或1。在一實施例中，結合蛋白中之VD1及VD2為重鏈可變區域。在另一實施例中，重鏈可變區域係選自由以下組成之群：鼠類重鏈可變區域、人類重鏈可變區域、CDR移植重鏈可變區域及人類化重鏈可變區域。在另一實施例中，VD1與VD2能夠結合相同抗原。在另一實施例中，VD1與VD2能夠結合不同抗原。在另一實施例中，C為重鏈恆定區域。舉例而言，X1為連接子，其限制條件為X1不為CH1。舉例而言，X1為選自由以下組成之群的連接子：AKTTPKLEEGEFSEAR(SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG(SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG(SEQ ID NO: 4)；SAKTTP(SEQ ID NO: 5)；RADAAP(SEQ ID NO: 6)；

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

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

在一實施例中，結合蛋白中之VD1及VD2為輕鏈可變區域。在一實施例中，輕鏈可變區域係選自由以下組成之群：鼠類輕鏈可變區域、人類輕鏈可變區域、CDR移植輕鏈可變區域及人類化輕鏈可變區域。在一實施例中，VD1與VD2能夠結合相同抗原。在另一實施例中，VD1與VD2

能夠結合不同抗原。在一實施例中，C為輕鏈恆定區域。在另一實施例中，X1為連接子，其限制條件為X1不為CL1。在一實施例中，X1為選自由以下組成之群的連接子：AKTTPKLEEGEFSEAR(SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG(SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG(SEQ ID NO: 4)；SAKTTP(SEQ ID NO: 5)；RADAAP(SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS(SEQ ID NO: 7)；RADAAAAGGPGS(SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$(SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID NO: 10)；ADAAP(SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP(SEQ ID NO: 12)；TVAAP(SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP(SEQ ID NO: 14)；QPKAAP(SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP(SEQ ID NO: 16)；AKTTPP(SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP(SEQ ID NO: 18)；AKTTAP(SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP(SEQ ID NO: 20)；ASTKGP (SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP(SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPAL MALS(SEQ ID NO: 24)；GPAKELTPLKEAKVS(SEQ ID NO: 25)；GHEAAAVMQVQYPAS(SEQ ID NO: 26)。在一實施例中，結合蛋白不包含X2。

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

包含長(大於6個胺基酸)連接子。在另一實施例中，可變重鏈包含短連接子且可變輕鏈包含長連接子。在另一實施例中，可變重鏈包含長連接子且可變輕鏈包含短連接子。

在一實施例中，本文揭示之結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一輕鏈可變區域，VD2為第二輕鏈可變區域，C為輕鏈恆定區域，X1為連接子，其限制條件為X1不為CH1，且X2不包含Fc區。

在另一實施例中，本發明提供包含兩個多肽鏈之結合蛋白，其中該第一多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一重鏈可變區域，VD2為第二重鏈可變區域，C為重鏈恆定區域，X1為連接子，其限制條件為X1不為CH1，且X2為Fc區；且該第二多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一輕鏈可變區域，VD2為第二輕鏈可變區域，C為輕鏈恆定區域，X1為連接子，其限制條件為X1不為CH1，且X2不包含Fc區。在一特定實施例中，雙可變區域(DVD)結合蛋白包含四條多肽鏈，其中前兩個多肽鏈分別包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一重鏈可變區域，VD2為第二重鏈可變區域，C為重鏈恆定區域，X1為連接子，其限制條件為X1不為CH1，且X2為Fc區；且其次兩個多肽鏈分別包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一輕鏈可變區域，VD2為第二輕鏈可變區域，C為輕鏈恆定區域，X1為連接子，其限制條件為X1不為CH1，且X2不包含Fc區。該雙可變區域(DVD)蛋白質具有

四個抗原結合位點。

在另一實施例中，本文揭示之結合蛋白能夠結合一或多個標靶。在一實施例中，標靶係選自由細胞激素、細胞表面蛋白、酶及受體組成之群。在另一實施例中，結合蛋白能夠調節一或多種標靶之生物功能。在另一實施例中，結合蛋白能夠中和一或多個標靶。本發明之結合蛋白能夠結合選自由以下組成之群的細胞激素：淋巴介質、單核球激素、多肽激素、受體或腫瘤標誌。舉例而言，本發明之DVD-Ig能夠結合以下之兩者或兩者以上：CD-3、RON、IGF1R、HGF、VEGF、DLL-4、EGFR、PLGF、ErbB3 RGMa及破傷風類毒素(tetanus toxoid)(亦參看表2)。在一特定實施例中，結合蛋白能夠結合選自由以下組成之群的標靶對。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 59及SEQ ID NO. 61組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 60及SEQ ID NO. 62組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 59之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 60之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 61之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 62之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列

1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 63及SEQ ID NO. 65組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 64及SEQ ID NO. 66組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 63之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 64之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO: 65之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 66之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 67及SEQ ID NO. 69組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 68及SEQ ID NO. 70組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 67之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 68之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO: 69之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 70之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 71及SEQ ID NO. 73組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 72及SEQ ID NO. 74組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結

合蛋白包含SEQ ID NO. 71之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 72之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及EGFR(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO: 73之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 74之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 75及SEQ ID NO. 77組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 76及SEQ ID NO. 78組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含SEQ ID NO. 75之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 76之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 77之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 78之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 79及SEQ ID NO. 81組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 80及SEQ ID NO. 82組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含SEQ ID NO. 79之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 80之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 81之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 82之DVD輕鏈胺基酸

序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 83及SEQ ID NO. 85組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 84及SEQ ID NO. 86組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含SEQ ID NO. 83之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 84之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 85之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 86之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 87及SEQ ID NO. 89組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 88及SEQ ID NO. 90組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白包含SEQ ID NO. 87之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 88之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及RON之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 89之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 90之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 91及SEQ ID NO. 93組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 92

及SEQ ID NO. 94組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 91之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 92之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 93之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 94之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 95及SEQ ID NO. 97組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 96及SEQ ID NO. 98組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 95之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 96之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 97之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 98之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 99及SEQ ID NO. 101組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 100及SEQ ID NO. 102組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 99之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 100之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例

中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 101之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 102之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 103及SEQ ID NO. 105組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 104及SEQ ID NO. 106組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 103之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 104之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 105之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 106之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 107及SEQ ID NO. 109組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 108及SEQ ID NO. 110組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 107之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 108之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 109之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 110之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列

2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 111及SEQ ID NO. 113組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 112及SEQ ID NO. 114組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 111之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 112之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 113之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 114之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 115及SEQ ID NO. 117組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 116及SEQ ID NO. 118組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 115之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 116之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 117之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 118之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 119及SEQ ID NO. 121組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 120及SEQ ID NO. 122組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列

2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 119之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 120之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 121之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 122之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 123及SEQ ID NO. 125組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 124及SEQ ID NO. 126組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含SEQ ID NO. 123之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 124之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 125之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 126之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 127及SEQ ID NO. 129組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 128及SEQ ID NO. 130組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含SEQ ID NO. 127之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 128之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 129之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 130之DVD

輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 131及SEQ ID NO. 133組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 132及SEQ ID NO. 134組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含SEQ ID NO. 131之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 132之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 133之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 134之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 135及SEQ ID NO. 137組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 136及SEQ ID NO. 138組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白包含SEQ ID NO. 135之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 136之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及CD3之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 137之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 138之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 139及SEQ ID NO. 141組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 140及

SEQ ID NO. 142組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含SEQ ID NO. 139之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 140之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 141之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 142之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 143及SEQ ID NO. 145組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 144及SEQ ID NO. 146組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含SEQ ID NO. 143之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 144之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 145之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 146之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 147及SEQ ID NO. 149組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 148及SEQ ID NO. 150組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含SEQ ID NO. 147之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 148之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合

EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 149之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 150之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 151及SEQ ID NO. 153組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 152及SEQ ID NO. 154組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白包含SEQ ID NO. 151之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 152之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及IGF1R之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 153之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 154之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 155及SEQ ID NO. 157組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 156及SEQ ID NO. 158組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含SEQ ID NO. 155之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 156之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 157之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 158之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合

蛋白包含選自由SEQ ID NO. 159及SEQ ID NO. 161組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 160及SEQ ID NO. 162組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含SEQ ID NO. 159之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 160之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 161之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 162之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 163及SEQ ID NO. 165組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 164及SEQ ID NO. 166組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含SEQ ID NO. 163之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 164之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 165之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 166之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 167及SEQ ID NO. 169組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 168及SEQ ID NO. 170組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白包含

SEQ ID NO. 167之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 168之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及HGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 169之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 170之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 171及SEQ ID NO. 173組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 172及SEQ ID NO. 174組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 171之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 172之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 173之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 174之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 175及SEQ ID NO. 177組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 176及SEQ ID NO. 178組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 175之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 176之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 177之DVD重鏈胺基酸序列及

SEQ ID NO: 178之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 179及SEQ ID NO. 181組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 180及SEQ ID NO. 182組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 179之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 180之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 181之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 182之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 183及SEQ ID NO. 185組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 184及SEQ ID NO. 186組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 183之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 184之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列1)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 185之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 186之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 187及SEQ ID NO. 189組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 188及

SEQ ID NO. 190組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含SEQ ID NO. 187之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 188之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 189之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 190之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 191及SEQ ID NO. 193組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 192及SEQ ID NO. 194組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含SEQ ID NO. 191之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 192之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 193之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 194之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 195及SEQ ID NO. 197組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 196及SEQ ID NO. 198組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含SEQ ID NO. 195之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 196之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合

EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 197之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 198之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 199及SEQ ID NO. 201組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 200及SEQ ID NO. 202組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白包含SEQ ID NO. 199之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 200之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及DLL-4之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 201之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 202之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 203及SEQ ID NO. 205組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 204及SEQ ID NO. 206組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含SEQ ID NO. 203之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 204之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 205之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 206之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合

蛋白包含選自由SEQ ID NO. 207及SEQ ID NO. 209組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 208及SEQ ID NO. 210組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含SEQ ID NO. 207之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 208之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 209之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 210之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 211及SEQ ID NO. 213組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 212及SEQ ID NO. 214組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含SEQ ID NO. 211之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 212之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 213之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 214之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 215及SEQ ID NO. 217組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 216及SEQ ID NO. 218組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白包含

SEQ ID NO. 215之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 216之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及PLGF之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 217之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 218之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 219及SEQ ID NO. 221組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 220及SEQ ID NO. 222組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 219之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 220之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 221之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 222之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 223及SEQ ID NO. 225組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 224及SEQ ID NO. 226組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 223之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 224之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 225之DVD重鏈胺基酸序列及

SEQ ID NO: 226之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 227及SEQ ID NO. 229組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 228及SEQ ID NO. 230組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 227之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 228之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 229之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 230之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 231及SEQ ID NO. 233組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 232及SEQ ID NO. 234組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 231之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 232之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 233之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 234之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 235及SEQ ID NO. 237組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO.

236及SEQ ID NO. 238組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 235之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 236之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 237之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 238之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 239及SEQ ID NO. 241組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 240及SEQ ID NO. 242組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 239之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 240之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 241之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 242之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 243及SEQ ID NO. 245組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 244及SEQ ID NO. 246組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 243之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 244之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例

中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 245之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 246之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 247及SEQ ID NO. 249組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 248及SEQ ID NO. 250組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 247之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 248之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列2)之結合蛋白具有相反方向且包含SEQ ID NO. 249之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 250之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 251及SEQ ID NO. 253組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 252及SEQ ID NO. 254組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 251之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 252之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 253之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 254之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列

3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 255及SEQ ID NO. 257組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 256及SEQ ID NO. 258組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 255之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 256之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 257之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 258之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 259及SEQ ID NO. 261組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 260及SEQ ID NO. 262組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 259之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 260之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 261之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 262之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 263及SEQ ID NO. 265組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 264及SEQ ID NO. 266組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列

3)之結合蛋白包含SEQ ID NO. 263之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 264之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列2)及VEGF(序列3)之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 265之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 266之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 267及SEQ ID NO. 269組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 268及SEQ ID NO. 270組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含SEQ ID NO. 267之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 268之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 269之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 270之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 271及SEQ ID NO. 273組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 272及SEQ ID NO. 274組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含SEQ ID NO. 271之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 272之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白具有相反方向且包含SEQ ID NO. 273之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 274之

DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 275及SEQ ID NO. 277組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 276及SEQ ID NO. 278組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含SEQ ID NO. 275之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 276之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 277之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 278之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 279及SEQ ID NO. 281組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 280及SEQ ID NO. 282組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白包含SEQ ID NO. 279之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 280之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及RGMa之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 281之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 282之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 283及SEQ ID NO. 285組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO.

284及SEQ ID NO. 286組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 283之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 284之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 285之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 286之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 287及SEQ ID NO. 289組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 288及SEQ ID NO. 290組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 287之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 288之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 289之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 290之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 291及SEQ ID NO. 293組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 292及SEQ ID NO. 294組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 291之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 292之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例

中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 293之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 294之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 295及SEQ ID NO. 297組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 296及SEQ ID NO. 298組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 295之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 296之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合EGFR(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 297之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 298之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 299及SEQ ID NO. 301組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 300及SEQ ID NO. 302組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 299之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 300之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 301之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 302之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒

素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 303及SEQ ID NO. 305組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 304及SEQ ID NO. 306組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 303之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 304之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 305之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 306之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第三實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 307及SEQ ID NO. 309組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 308及SEQ ID NO. 310組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 307之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 308之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 309之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 310之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第四實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 311及SEQ ID NO. 313組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 312及SEQ ID NO. 314組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒

素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 311之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 312之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合VEGF(序列1)及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 313之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 314之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，能夠結合破傷風類毒素及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 315及SEQ ID NO. 317組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 316及SEQ ID NO. 318組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合破傷風類毒素及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 315之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 316之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合破傷風類毒素及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 317之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 318之DVD輕鏈胺基酸序列。

在第二實施例中，能夠結合破傷風類毒素及破傷風類毒素之結合蛋白包含選自由SEQ ID NO. 319及SEQ ID NO. 321組成之群的DVD重鏈胺基酸序列；及選自由SEQ ID NO. 320及SEQ ID NO. 322組成之群的DVD輕鏈胺基酸序列。在一實施例中，能夠結合破傷風類毒素及破傷風類毒素之結合蛋白包含SEQ ID NO. 319之DVD重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 320之DVD輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，能夠結合破傷風類毒素及破傷風類毒素之結合蛋白具有反定向且包含SEQ ID NO. 321之DVD重鏈胺基酸序列及

SEQ ID NO: 322之DVD輕鏈胺基酸序列。

在一實施例中，任何上述DVD-Ig之EGFR VH序列包含SEQ ID NO: 323、325或327中之任一者的胺基酸序列。在另一實施例中，任何上述DVD-Ig之EGFR VL序列包含SEQ ID NO: 324、326或328中之任一者的胺基酸序列。

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

在另一實施例中，本發明提供包含多肽鏈之結合蛋白，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中，VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子，其限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。在一實施例中，結合蛋白中不存在(X2)n。

在另一實施例中，本發明之結合蛋白包含第一及第二多肽鏈，其中該第一多肽鏈包含第一VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一

重鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，其限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；且其中該第二多肽鏈包含第二VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子，其限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。在另一實施例中，結合蛋白包含兩個第一多肽鏈及兩個第二多肽鏈。在另一實施例中，第二多肽中不存在(X2)n。在另一實施例中，若第一多肽中存在Fc區，則Fc區係選自由天然序列Fc區及變異序列Fc區組成之群。在另一實施例中，Fc區係選自由來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD的Fc區組成之群。

在另一實施例中，本發明之結合蛋白為能夠結合兩個抗原之包含四條多肽鏈之DVD-Ig，其中第一及第三多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；C為重鏈恆定區域；(X1)n為連接子，其限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；且其中第二及第四多

肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；C為輕鏈恆定區域；(X1)n為連接子，其限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；且(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在。

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

三多肽鏈及該第四多肽鏈；從而產生能夠結合該第一抗原及該第二抗原之雙可變區域免疫球蛋白。

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

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

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

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

在另一實施例中，第一親本抗體或其抗原結合部分及第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。在一實施例中，抗原結合

部分係選自由以下組成之群：Fab片段；$F(ab')_2$片段，即包含兩個在鉸鏈區由二硫橋鍵連接的Fab片段之二價片段；由VH及CH1區域組成之Fd片段；由抗體單臂之VL及VH區域組成之Fv片段；dAb片段；分離互補決定區(CDR)；單鏈抗體；及雙功能抗體。

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

或可為促效劑、誘導細胞死亡及/或誘導細胞凋亡之抗體，且如本文所述之多價及或多特異性結合蛋白可展現一或多種此等特性之改良。此外，親本抗體可能缺乏任何一或多種此等特性，但在建構為如本文所述之多價結合蛋白時可具有此等特性。

在另一實施例中，如表面電漿共振所量測，本發明之結合蛋白對一或多個標靶具有選自由以下組成之群的締合速率常數(Kon)：至少約$10^2M^{-1}s^{-1}$；至少約$10^3M^{-1}s^{-1}$；至少約$10^4M^{-1}s^{-1}$；至少約$10^5M^{-1}s^{-1}$；及至少約$10^6M^{-1}s^{-1}$。在一實施例中，如表面電漿共振所量測，本發明之結合蛋白對一或多個標靶具有以下締合速率常數(Kon)：$10^2M^{-1}s^{-1}$至$10^3M^{-1}s^{-1}$；$10^3M^{-1}s^{-1}$至$10^4M^{-1}s^{-1}$；$10^4M^{-1}s^{-1}$至$10^5M^{-1}s^{-1}$；或$10^5M^{-1}s^{-1}$至$10^6M^{-1}s^{-1}$。

在另一實施例中，如表面電漿共振所量測，結合蛋白對一或多個標靶具有選自由以下組成之群的解離速率常數(Koff)：至多約$10^{-3}s^{-1}$；至多約$10^{-4}s^{-1}$；至多約$10^{-5}s^{-1}$；及至多約$10^{-6}s^{-1}$。在一實施例中，如表面電漿共振所量測，本發明之結合蛋白對一或多個標靶具有以下解離速率常數(Koff)：$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-4}s^{-1}$；$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-5}s^{-1}$；或$10^{-5}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$。

在另一實施例中，結合蛋白對一或多個標靶具有選自由以下組成之群的解離常數(K_D)：至多約10^{-7} M；至多約10^{-8} M；至多約10^{-9} M；至多約10^{-10} M；至多約10^{-11} M；至多約10^{-12} M；及至多10^{-13} M。在一實施例中，本發明之結合

蛋白對其標靶具有以下解離常數(K_D)：10^{-7} M至10^{-8} M；10^{-8} M至10^{-9} M；10^{-9} M至10^{-10} M；10^{-10}至10^{-11} M；10^{-11} M至10^{-12} M；或10^{-12} M至10^{-13} M。

在另一實施例中，本文所述之結合蛋白為進一步包含選自由以下組成之群之試劑的結合物：免疫黏附分子、顯影劑、治療劑及細胞毒性劑。在一實施例中，顯影劑係選自由以下組成之群：放射性標記、酶、螢光標記、發光標記、生物發光標記、磁性標記及生物素。在另一實施例中，顯影劑為選自由以下組成之群的放射性標記：^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho及^{153}Sm。在另一較佳實施例中，治療劑或細胞毒性劑係選自由以下組成之群：抗代謝物、烷基化劑、抗生素、生長因子、細胞激素、抗血管生成劑、抗有絲分裂劑、蒽環黴素(anthracycline)、毒素及細胞凋亡劑。

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

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

本發明之一態樣係關於編碼任一種本文揭示之結合蛋白的經分離核酸。另一實施例提供包含本文揭示之經分離核酸的載體，其中該載體係選自由以下組成之群：pcDNA；

pTT(Durocher等人，*Nucleic Acids Research* 2002，第30卷，第2號)；pTT3(具有額外多選殖位點之pTT)；pEFBOS (Mizushima, S.及Nagata, S., (1990) *Nucleic acids Research* 第18卷，第17號)；pBV；pJV；pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO及pBJ。在一實施例中，載體為美國專利申請案第61/021,282號中揭示之載體。

在另一態樣中，宿主細胞以本文揭示之載體轉型。在一實施例中，宿主細胞為原核細胞。在另一實施例中，宿主細胞為大腸桿菌。在相關實施例中，宿主細胞為真核細胞。在另一實施例中，真核細胞係選自由原生生物細胞、動物細胞、植物細胞及真菌細胞組成之群。在另一實施例中，宿主細胞為哺乳動物細胞，包括(但不限於)CHO、COS；NS0、SP2、PER.C6或諸如釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)之真菌細胞；或昆蟲細胞，諸如Sf9。

本發明之另一態樣提供製造本文所揭示之結合蛋白的方法，包含將任一種亦為本文揭示之宿主細胞在足以產生結合蛋白的條件下在培養基中培養。在一實施例中，此方法產生之50%-75%結合蛋白為雙特異性四價結合蛋白。在一特定實施例中，此方法產生之75%-90%結合蛋白為雙特異性四價結合蛋白。在一特定實施例中，所產生之90%-95%之結合蛋白為雙特異性四價結合蛋白。

一實施例提供用於釋放結合蛋白之組合物，其中該組合物包含調配物，該調配物又包含本文揭示之結晶結合蛋白，及一種成分，及至少一種聚合載劑。舉例而言，聚合

載劑為選自由以下組成之群的一或多者之聚合物：聚(丙烯酸)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(胺基酸)、聚(酐)、聚(縮肽)、聚(酯)、聚(乳酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)或PLGA、聚(b-羥基丁酸酯)、聚(己內酯)、聚(二氧環己酮)、聚(乙二醇)、聚((羥丙基)甲基丙烯醯胺)、聚[(有機)磷氮烯]、聚(原酸酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯吡咯啶酮)、順丁烯二酸酐-烷基乙烯基醚共聚物、氧化異丙烯多元醇類、白蛋白、海藻酸鹽、纖維素及纖維素衍生物、膠原蛋白、血纖維蛋白、明膠、玻尿酸、寡醣、甘胺基聚糖、硫酸多醣，其摻合物及共聚物。舉例而言，該成分係選自由白蛋白、蔗糖、海藻糖、乳糖醇、明膠、羥丙基-β-環糊精、甲氧基聚乙二醇及聚乙二醇組成之群。另一實施例提供治療哺乳動物之方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之本文揭示之組合物的步驟。

本發明亦提供包含本文揭示之結合蛋白及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在另一實施例中，醫藥組合物包含至少一種用於治療病症之額外治療劑。舉例而言，額外藥劑係選自由以下組成之群：治療劑、顯影劑、細胞毒性劑、血管生成抑制劑(包括(但不限於)抗VEGF抗體或VEGF-trap)、激酶抑制劑(包括(但不限於)KDR及TIE-2抑制劑)、協同刺激分子阻斷劑(包括(但不限於)抗B7.1、抗B7.2、CTLA4-Ig、抗CD20)、黏附分子阻斷劑(包括(但不限於)抗LFA-1抗體、抗E/L選擇素抗體、小分子抑制劑)、抗細胞激素抗體或其功能片段(包括(但不限於)抗IL-18、

抗TNF、及抗IL-6/細胞激素受體抗體)、甲胺喋呤(methotrexate)、環孢素(cyclosporin)、雷帕黴素(rapamycin)、FK506、可偵測標記或報導體、TNF拮抗劑、抗風濕藥、肌肉鬆弛劑、麻醉藥、非類固醇消炎藥物(NSAID)、止痛劑、麻醉劑、鎮靜劑、局部麻醉劑、神經肌肉阻斷劑、抗菌劑、抗牛皮癬藥、皮質類固醇、同化類固醇、紅血球生成素、免疫、免疫球蛋白、免疫抑制劑、生長激素、激素替代藥物、放射性藥品、抗抑鬱劑、抗精神病藥、興奮劑、哮喘藥物、β促效劑、吸入類固醇、腎上腺素或類似物、細胞激素及細胞激素拮抗劑。

在另一態樣中，本發明提供治療罹患本文揭示之結合蛋白能夠結合之該(或該等)標靶為有害的病症之人類個體之方法，包含向人類個體投與本文揭示之結合蛋白，從而抑制人類個體中該(或該等)標靶之活性，且緩解多種症狀中之一種或實現治療。舉例而言，該病症係選自包含以下之群：關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴性糖尿病、甲狀腺炎、哮喘、過敏性疾病、牛皮癬、皮炎硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥、與器官移植有關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、動脈粥樣硬化、散播性血管內凝血、川崎氏病(Kawasaki's disease)、格雷氏病(Grave's disease)、腎病症候群、慢性疲勞症候

群、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpurea)、腎顯微性血管炎、慢性活動型肝炎、葡萄膜炎、敗血性休克、中毒性休克徵候群、敗血症症候群、惡病質、傳染病、寄生蟲病、後天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病(Addison's disease)、偶發性I型多腺體分泌不足症(polyglandular deficiency)及II型多腺體分泌不足症、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑形脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、披衣菌(chlamydia)、耶氏桿菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關之關節病、脊椎關節病、動脈粥樣瘤病/動脈硬化、異位性過敏、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、線狀IgA疾病、自體免疫溶血性貧血、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天惡性貧血、青少年惡性貧血、肌痛腦炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、慢性黏膜與皮膚念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化性肝炎、原因不明性自體免疫肝炎、後天免疫缺乏病症候群、後天免疫缺乏相關疾病、B型肝炎、C型肝炎、普通變異性(common varied)免疫缺乏(普通

變異性低γ球蛋白血症)、擴張型心肌病、雌性不孕症、卵巢功能衰竭、卵巢早衰、纖維變性肺病、原因不明性纖維性肺泡炎、發炎後間質肺病、間質肺炎、結締組織疾病相關之間質肺病、混合型結締組織疾病相關之肺病、全身性硬化相關之間質肺病、類風濕性關節炎相關之間質肺病、全身性紅斑狼瘡相關之肺病、皮肌炎/多發性肌炎相關之肺病、休格連氏病(Sjögren's disease) 相關之肺病、僵直性脊椎炎相關之肺病、血管炎擴散性肺病、含鐵血黃素沈積症(haemosiderosis)相關之肺病、藥物誘發性間質肺病、纖維化、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球肺炎、淋巴球浸潤性肺病、感染後間質肺病、痛風性關節炎、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(典型自體免疫或類狼瘡肝炎)、2型自體免疫肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、伴有黑色棘皮症之B型胰島素抗性、副甲狀腺低能症、與器官移植有關之急性免疫疾病、與器官移植有關之慢性免疫疾病、非炎性骨關節病、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少病、自體免疫嗜中性球減少症、NOS型腎病、絲球體腎炎、腎顯微性血管炎、萊姆病(lyme disease)、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS型男性不育症、精子自體免疫、多發性硬化(所有次型)、交感性眼炎、結締組織疾病繼發性肺循環血壓過高、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、結節性多動脈炎之肺表現形式、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病(Still's disease)、全身

性硬化、休格連氏症候群、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、自體免疫血小板減少、特發性血小板減少、自體免疫甲狀腺病、甲狀腺機能亢進、甲狀腺腫性自體免疫甲狀腺低能症(橋本氏病(Hashimoto's disease))、萎縮性自體免疫甲狀腺低能症、原發性黏液水腫、晶狀體源性葡萄膜炎、原發性脈管炎、白斑病急性肝病、慢性肝病、酒精性肝硬化、酒精誘發性肝損傷、膽汁鬱滯、特質性肝病、藥物誘發之肝炎、非酒精性脂肪變性肝炎、過敏症及哮喘、B群鏈球菌(GBS)感染、精神障礙(例如抑鬱症及精神分裂症)、Th2型及Th1型介導之疾病、急性及慢性疼痛(不同形式之疼痛)、及諸如肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌及直腸癌之癌症及造血性惡性病(白血病及淋巴瘤)、無β脂蛋白血症、手足發紺、急性及慢性寄生或感染過程、急性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、急性或慢性細菌感染、急性胰腺炎、急性腎衰竭、腺癌、心房異位搏動、AIDS癡呆複合症、酒精誘發之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、同種異體移植排斥反應、α-1-抗胰蛋白酶缺乏、肌肉萎縮性側索硬化、貧血、心絞痛、前角細胞退化、抗cd3療法、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈及周圍動脈瘤、主動脈剝離、動脈性高血壓、動脈硬化症、動靜脈瘺、共濟失調、心房微顫(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、B細胞淋巴瘤、骨移植物排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、束

枝傳導阻滯、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、燒傷、心律不整、心臟頓抑症候群、心臟腫瘤、心肌病、心肺繞通發炎反應、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂性或多源性房性心動過速、與化學療法有關之病症、慢性髓細胞白血病(CML)、慢性酒精中毒、慢性發炎性病變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸中毒、結腸直腸癌、充血性心臟衰竭、結膜炎、接觸性皮膚炎、肺原性心臟病、冠狀動脈疾病、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、培養物陰性敗血症、囊腫性纖維化、細胞激素療法相關之病症、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever)、皮膚炎、皮膚病病狀、糖尿病(diabete、diabetes mellitus)、糖尿病性動脈硬化病、泛發性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型充血性心肌病、基底神經節病症、中年唐氏症候群(Down's Syndrome in middle age)、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發之運動障礙、藥物敏感、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、會厭炎、EB病毒感染(epstein-barr virus infection)、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺植入排斥反應、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、功能性周圍動脈病症、真菌敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、腎小球腎炎、任何器官或組織的移植物排斥、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)、革蘭氏陽性敗血症(gram positive sepsis)、由細胞內生物體

引起之肉芽腫、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏蒼白球色素退化症(Hallerrorden-Spatz disease)、喬本氏甲狀腺炎(hashimoto's thyroiditis)、枯草熱、心臟移植排斥、血色素沈著、血液透析、溶血性尿毒癥症候群/溶血栓血小板減少性紫癜、出血、A型肝炎、希氏束心律不整(His bundle arrythmias)、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、過動性運動病症、過敏反應、過敏性肺炎、高血壓、運動不足運動病症、下丘腦-垂體-腎上腺軸評價、特發性艾迪森氏病、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、衰弱、嬰兒脊髓性肌萎縮、主動脈發炎、a型流感、電離輻射曝露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、缺血再灌注損傷、缺血性中風、青少年類風濕性關節炎、青少年脊髓性肌萎縮、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎移植排斥、退伍軍人病(legionella)、利什曼體病(leishmaniasis)、麻風病、皮質脊髓系統病變、脂性水腫、肝移植排斥反應、淋巴水腫、瘧疾、惡性淋巴瘤、惡性組織細胞增多病、惡性黑素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、代謝性/特發性疾病、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合型結締組織疾病、單株球蛋白病、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫(Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager and Machado-Joseph))、重症肌無力、禽細胞內分枝桿菌(mycobacterium avium intracellulare)、結核分枝桿菌(*mycobacterium tuberculosis*)、骨髓發育不良症候群、心

肌梗塞、心肌局部缺血病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、神經退化性疾病、I型神經原性肌肉萎縮、嗜中性球減少性發熱、非霍奇金氏淋巴瘤(non-hodgkins lymphoma)、腹主動脈及其分支閉塞、閉塞性動脈病症、okt3療法、睾丸炎/副睾丸炎、睾丸炎/輸精管複通術(vasectomy reversal procedure)、器官腫大、骨質疏鬆症、胰腺移植排斥、胰腺癌、副腫瘤症候群/惡性高鈣血症、副甲狀腺移植排斥、骨盆腔炎疾病、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周圍血管病症、腹膜炎、惡性貧血、卡氏肺囊蟲肺炎(pneumocystis carinii pneumonia)、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單株球蛋白病及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群、MI後心切開術症候群、子癇前症、進行性核上麻痺、原發性肺高血、放射療法、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)及疾病、雷諾氏病、雷弗素姆氏病(Refsum's disease)、規則狹窄QRS心動過速、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制型心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年癡呆(Senile Dementia of Lewy body type)、血清陰性關節病、休克、鐮狀細胞性貧血症、皮膚同種異體移植排斥、皮膚變化症候群、小腸移植排斥、實體腫瘤、特定心律不整、脊椎共濟失調、脊髓小腦退化、鏈球菌肌炎、小腦結構病變、亞急性硬化性全腦炎、昏厥、心血管系統梅毒、全身性過敏反應、全身性發炎反應症候群、全身性發作青少年類風濕性關節炎、T

細胞或FAB ALL、毛細血管擴張、血栓閉塞性血管炎、血小板減少、毒性、移植、創傷/出血、III型過敏反應、IV型過敏、不穩定絞痛、尿毒癥、尿敗血病、蕁麻疹、心臟瓣膜病、靜脈曲張、血管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關之嗜血細胞症候群、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織的異種移植排斥。

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

在一實施例中，本發明之抗體或其抗原結合部分在單獨

使用或與放射療法及/或其他化學治療劑組合使用時可用於治療癌症或用於預防自本文所述之腫瘤轉移。

在另一態樣中，本發明提供治療罹患病症之患者的方法，其包含在投與如上文所述之第二藥劑之前、同時或之後投與本文揭示之任一結合蛋白的步驟。在一特定實施例中，第二藥劑係選自由以下組成之群：布地奈德(budenoside)；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素；柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤(azathioprine)；甲硝噠唑(metronidazole)；脂質加氧酶抑制劑；美沙拉嗪(mesalamine)；奧沙拉嗪(olsalazine)；巴柳氮(balsalazide)；抗氧化劑；凝血脂素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1β mAb；抗IL-6或抗IL-6受體mAb；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-18、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或促效劑；CD2、CD3、CD4、CD8、CD-19、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體之抗體；甲胺喋呤；環孢素；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；來氟米特(leflunomide)；NSAID；布洛芬(ibuprofen)；皮質類固醇；潑尼龍(prednisolone)；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素激導劑；IRAK；NIK；IKK；p38；MAP激酶抑制劑；IL-1β轉化酶抑制劑；TNFα轉化酶抑制劑；T細胞信

號傳導抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巯基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶性細胞激素受體；可溶性p55 TNF受體；可溶性p75 TNF受體；sIL-1RI；sIL-1RII；sIL-6R；消炎性細胞激素；IL-4；IL-10；IL-11；IL-13；及TGFβ。

在一特定實施例中，本文揭示之醫藥組合物係藉由至少一種選自以下之模式投與患者：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、大腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊椎內、滑膜內、胸內、子宮內、膀胱內、快速注射、經陰道、經直腸、經頰、舌下、鼻內及經皮。

本發明之一態樣提供至少一種針對至少一種本發明之結合蛋白的抗個體基因型抗體。抗個體基因型抗體包括含有包含免疫球蛋白分子之至少一部分之分子的任何蛋白質或肽，該部分諸如(但不限於)重鏈或輕鏈之至少一個互補決定區(CDR)或其配位體結合部分、重鏈或輕鏈可變區、重鏈或輕鏈恆定區、構架區或其可併入本發明之結合蛋白中的任何部分。

【實施方式】

本發明係關於能夠結合兩個或兩個以上抗原之多價及/或多特異性結合蛋白。特定言之，本發明係關於雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)及其醫藥組合物，以及用於製備該

等DVD-Ig之核酸、重組表現載體及宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本發明DVD-Ig活體外或活體內偵測特異性抗原之方法。

除非本文另外定義，否則與關於本發明使用之科技術語將具有一般技術者通常所瞭解之含義。術語之含義及範疇應為清晰的，然而，若存在任何隱含歧義，則本文中所提供之定義優先於任何字典或外來定義。此外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「includes」及「included」不具有限制性。又，除非另外明確說明，否則諸如「元件」或「組件」之術語涵蓋包含一個單元之元件及組件及包含一個以上次單元之元件及組件。

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

命名法及程序與技術。使用標準技術來進行化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞，以及患者之治療。

本發明可較容易地理解，所選擇之術語定義如下。

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

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

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

如本文所用之「生物活性」係指分子之任何一或多種固有生物特性。生物特性包括(但不限於)結合受體；誘導細胞增殖、抑制細胞生長、誘導其他細胞激素、誘導細胞凋亡、及酶促活性。

如本文所用之關於抗體、蛋白質或肽與第二化學物質之

相互作用的術語「特異性結合」意謂該相互作用取決於化學物質上特定結構(例如抗原決定子或抗原決定基)之存在；例如，抗體識別且結合於特定蛋白質結構而非一般存在之蛋白質。若抗體對抗原決定基「A」具有特異性，則在含經標記「A」及抗體之反應中存在含抗原決定基A(或游離、未經標記之A)之分子將減少與該抗體結合之經標記A的量。

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

在全長抗體中，各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為HCVR或VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含3個結構區域，CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個區域CL。可將VH及VL區進一步再分為高變區(稱為互補決定區(CDR))，其間散佈有較為保守之區(稱為構架區(FR))。各VH及VL由三個CDR及四個FR構成，該等區域自胺基末端至羧基末端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。免疫球蛋白分子可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C末端區，其可由完整抗體之木瓜蛋白酶消化產生。Fc區可為天然序列Fc區或變異Fc區。免疫球蛋白之Fc區一般包含兩個恆定區域(CH2區域及CH3區域)，且視情況包含CH4區域。置換Fc部分中之胺基酸殘基以改變抗體效應功能在此項技術中已知(Winter等人，美國專利第5,648,260號及第5,624,821號)。抗體之Fc部分介導若干重要效應功能，例如細胞激素誘導、ADCC、吞噬作用、補體依賴性細胞毒性(CDC)以及抗體及抗原-抗體複合物之半衰期/清除率。視治療目標而定，在一些情況下，此等效應功能為治療性抗體所要，但在其他情況下可能並非必要或甚至有害。某些人類IgG同型(尤其IgG1及IgG3)分別經由結合於FcγR及補體C1q來介導ADCC及CDC。新生兒Fc受體(FcRn)為確定抗體循環半衰期的重要組分。在另一實施例中，置換抗體恆定區(例如抗體之Fc區)中的至少一個胺基酸殘基，使得改變抗體之效應功能。免疫球蛋白之兩個相同重鏈的二聚化由CH3區域之二聚化介導，且由鉸鏈區內之二硫鍵穩定化(Huber等人，Nature; 264: 415-20；Thies等人，1999 J Mol Biol; 293: 67-79.)。使鉸鏈區內之半胱胺酸殘基突變以防止重鏈-重鏈二硫鍵，將使CH3區域之二聚化不穩定。已鑑別出負責CH3二聚化之殘基(Dall'Acqua 1998 Biochemistry 37: 9266-73.)。因此，有可能產生單價半Ig。有趣的是，已在自然界中發現IgG及IgA子類兩者之此等單價半Ig分子(Seligman 1978 Ann Immunol 129: 855-70;Biewenga等人

1983 Clin Exp Immunol 51: 395-400)。已測得FcRn:Ig Fc區之化學計量為2:1(West等人，2000 Biochemistry 39: 9698-708)，且半Fc足以介導FcRn結合(Kim等人，1994 Eur J Immunol; 24: 542-548.)。干擾CH3區域二聚化之突變可能不會對其FcRn結合產生較大不利影響，此係因為對於CH3二聚化重要之殘基位於CH3 b摺疊結構之內界面上，而負責FcRn結合之區位於CH2-CH3區域之外界面上。然而，半Ig分子可能由於其尺寸小於常規抗體而在組織穿透方面具有一定優勢。在一實施例中，置換本發明結合蛋白之恆定區(例如Fc區)中的至少一個胺基酸殘基，以致干擾重鏈之二聚化，從而產生半DVD Ig分子。

如本文所用之術語抗體之「抗原結合部分」(或簡稱為「抗體部分」)係指保留與抗原特異性結合之能力的抗體之一或多個片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。該等抗體實施例亦可為雙特異性、雙重特異性或多特異性形式，其與兩個或兩個以上不同抗原特異性結合。術語抗體之「抗原結合部分」內所涵蓋之結合片段的實例包括：(i) Fab片段，即由VL、VH、CL及CH1區域組成之單價片段；(ii) $F(ab')_2$片段，即包含在鉸鏈區中經二硫橋連接之兩個Fab片段的二價片段；(iii) Fd片段，其係由VH及CH1區域組成；(iv) Fv片段，其係由抗體之單臂之VL及VH區域組成；(v) dAb片段(Ward等人，(1989) *Nature* **341**:544-546，Winter等人，PCT公開案WO 90/05144 A1，其以引用的方式併入本文中)，其包含單一可變區

域；及(vi)經分離互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個區域(VL及VH)係由獨立基因編碼，但可使用重組方法藉由合成連接子將其連接，使得能夠製備為VL區與VH區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv(scFv)；例如參看Bird等人，(1988) *Science* **242**:423-426；及Huston等人，(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**:5879-5883)。該等單鏈抗體亦欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。亦涵蓋單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH區域及VL區域表現於單個多肽鏈上，但使用過短以致相同鏈上之兩個區域之間不能配對的連接子，藉此迫使該等區域與另一鏈之互補區域配對且形成兩個抗原結合位點(例如參看Holliger, P.等人，(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人，(1994) *Structure* 2:1121-1123)。該等抗體結合部分為此項技術中所已知(Kontermann及Dubel編，**Antibody Engineering** (2001) Springer-Verlag. New York.第790頁(ISBN 3-540-41354-5))。此外，單鏈抗體亦包括「線抗體」，其包含與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區的一對串聯Fv區段(VH-CH1-VH-CH1)(Zapata等人，Protein Eng. 8(10):1057-1062(1995)；及美國專利第5,641,870號)。

術語「多價結合蛋白」在本發明全文中用於表示包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白。在一實施例中，多價結合蛋白經工程改造成具有三個或三個以上抗原結合

位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白」係指能夠結合兩個或兩個以上相關或不相關標靶之結合蛋白。本發明之雙可變區域(DVD)結合蛋白包含兩個或兩個以上抗原結合位點且為四價或多價結合蛋白。DVD可為單特異性的，亦即能夠結合一個抗原；或多特異性的，亦即能夠結合兩個或兩個以上抗原。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白稱為DVD-Ig。DVD-Ig之每一半包含重鏈DVD多肽及輕鏈DVD多肽，及兩個抗原結合位點。各結合位點包含重鏈可變區域及輕鏈可變區域，其中每一抗原結合位點總計有6個CDR參與抗原結合。

如本文所用之術語「雙特異性抗體」係指藉由以下技術產生之全長抗體：四源雜交瘤技術(參看Milstein, C.及A.C. Cuello, Nature, 1983. 305(5934)：第537-40頁)；使兩種不同單株抗體化學結合(參看Staerz, U.D.等人，Nature, 1985. 314(6012)：第628-31頁)；或將突變引入Fc區中之杵臼技術或類似方法(參看Holliger, P., T. Prospero及G. Winter, Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(14)：第6444-8.18頁)，該等技術產生多種不同免疫球蛋白物質，其中僅一者為功能性雙特異性抗體。根據分子功能，雙特異性抗體在其兩個結合臂(一對HC/LC)之一個臂上結合一個抗原(或抗原決定基)，且在其第二臂(一對不同的HC/LC)上結合不同抗原(或抗原決定基)。根據此定義，雙特異性抗體具有兩個不同抗原結合臂(在特異性及CDR序列方面)，且

對於其結合之各抗原而言為單價的。

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

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

術語「細胞激素」為由一個細胞群體釋放且以細胞間介體形式作用於另一細胞群體的蛋白質之通用術語。該等細胞激素之實例為淋巴介質、單核球激素及傳統多肽激素。細胞激素包括生長激素，諸如人類生長激素、N-甲硫胺醯基人類生長激素及牛生長激素；副甲狀腺激素；甲狀腺素；胰島素；前胰島素；鬆弛素；前鬆弛素；醣蛋白激素，諸如促卵泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及促黃體激素(LH)；肝生長因子；纖維母細胞生長因子；促乳素；胎盤生乳素；腫瘤壞死因子-α及腫瘤壞死因子-β；苗勒氏抑制物質(mullerian-inhibiting substance)；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合

素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子，諸如NGF-α；血小板生長因子；胎盤生長因子；轉化生長因子(TGF)，諸如TGF-α及TGF-β；胰島素樣生長因子-1及胰島素樣生長因子-11；紅血球生成素(EPO)；骨生成誘導因子；干擾素，諸如干擾素-α、干擾素-β及干擾素-γ；群落刺激因子(CSF)，諸如巨噬細胞-CSF(M-CSF)；粒細胞巨噬細胞-CSF(GM-CSF)；及粒細胞-CSF(G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23、IL-33；腫瘤壞死因子，諸如TNF-α或TNF-β；及其他多肽因子，包括LIF及kit配位體(KL)。如本文所用之術語細胞激素包括來自天然來源或重組細胞培養物之蛋白質，及天然序列細胞激素之生物活性等效物。

術語「連接子」用於表示包含兩個或兩個以上經肽鍵連接之胺基酸殘基且用於連接一或多個抗原結合部分之多肽。該等連接子多肽為此項技術中所熟知(例如參看Holliger, P.等人，(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 6444-6448；Poljak, R.J.等人，(1994) *Structure* **2**:1121-1123)。例示性連接子包括(但不限於)AKTTPKLEEGEFSEAR(SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID NO: 2)；AKTTPKLGG(SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG(SEQ ID NO: 4)；SAKTTP(SEQ ID NO: 5)；RADAAP(SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS(SEQ ID NO: 7)；RADAAAAGGPGS

(SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$(SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID NO: 10)；ADAAP(SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP(SEQ ID NO: 12)；TVAAP(SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP(SEQ ID NO: 14)；QPKAAP(SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP(SEQ ID NO: 16)；AKTTPP(SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP(SEQ ID NO: 18)；AKTTAP(SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP(SEQ ID NO: 20)；ASTKGP(SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP(SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPALMALS(SEQ ID NO: 24)；GPAKELTPLKEAKVS(SEQ ID NO: 25)；GHEAAAVMQVQYPAS(SEQ ID NO: 26)。

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

如本文所用之術語「單株抗體」或「mAb」係指自一群實質上同質之抗體獲得的抗體，亦即構成該群體之個別抗體除可以較少量存在之可能天然存在之突變外皆相同。單株抗體針對單一抗原具有高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑對比，各mAb針對抗原上之單一決定子。修飾語「單株」不應理解為需要藉由任何特定方法製備抗體。

如本文所用之術語「人類抗體」意欲包括具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本發

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

如本文所用之術語「重組人類抗體」意欲包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體(在下文第II C章節中進一步描述)、自重組組合人類抗體庫分離之抗體(Hoogenboom H.R. (1997) TIB Tech. 15:62-70；Azzazy H.及Highsmith W.E. (2002) Clin. Biochem. 35:425-445；Gavilondo J.V.及Larrick J.W. (2002) BioTechniques 29:128-145；Hoogenboom H.及Chames P. (2000) Immunology Today 21:371-378)、自人類免疫球蛋白基因之轉殖基因動物(例如小鼠)分離之抗體(參看Taylor, L. D.等人，(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295；Kellermann S-A.及Green L.L. (2002) Current Opinion in Biotechnology 13:593-597；Little M.等人(2000) Immunology Today 21:364-370)、或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，使該等重組人類抗體進行活體外突變誘發(或當使用人類Ig序列之

轉殖基因動物時，使其進行活體內體細胞突變誘發)且因此，重組抗體之VH區及VL區胺基酸序列為雖然來源於人類生殖系VH及VL序列且與人類生殖系VH及VL序列相關，但可能並非活體內天然存在於人類抗體生殖系譜系內的序列。

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

術語「嵌合抗體」係指包含來自一物種之重鏈及輕鏈可變區序列及來自另一物種之恆定區序列的抗體，諸如具有鼠類重鏈及輕鏈可變區連接至人類恆定區之抗體。

術語「CDR移植抗體」係指包含來自一物種之重鏈及輕

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

術語「人類化抗體」係指包含來自非人類物種(例如小鼠)之重鏈及輕鏈可變區序列，但其中VH及/或VL序列之至少一部分已經改變而更「類人類」，亦即更類似於人類生殖系可變序列的抗體。一種類型之人類化抗體為CDR移植抗體，其中將人類CDR序列引入非人類VH及VL序列中以置換相應非人類CDR序列。「人類化抗體」亦為免疫特異性結合於相關抗原且包含實質上具有人類抗體胺基酸序列之構架(FR)區及實質上具有非人類抗體胺基酸序列之互補決定區(CDR)的抗體或其變異體、衍生物、類似物或片段。如本文所用之術語「實質上」在CDR之上下文中係指具有與非人類抗體CDR之胺基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致之胺基酸序列的CDR。人類化抗體包含至少一個且通常兩個可變區域(Fab、Fab'、F(ab')2、FabC、Fv)之實質上全部，其中全部或實質上全部CDR區對應於非人類免疫球蛋白(亦即供體抗體)之彼等CDR區且全部或實質上全部構架區為人類免疫球蛋白共同序列之彼等構架區。在一實施例中，人類化抗體亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc)(通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體含有輕鏈以及至少重鏈之可變區域。抗體亦可包括重

鏈之CH1、鉸鏈區、CH2、CH3及CH4區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化輕鏈。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化重鏈。在特定實施例中，人類化抗體僅含有輕鏈及/或人類化重鏈之人類化可變區域。

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

如本文所用之術語「CDR」係指抗體可變序列內之互補決定區。重鏈及輕鏈之可變區中各存在三個CDR，各可變區之該三個CDR指定為CDR1、CDR2及CDR3。如本文所用之術語「CDR組」係指存在於單一可變區中能夠結合抗原之三個CDR之群。此等CDR之確切邊界已根據不同系統不同地加以界定。Kabat所述之系統(Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest (美國國家

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

如本文所用之術語「構架」或「構架序列」係指可變區減去CDR之剩餘序列。因為CDR序列之確切界定可由不同系統確定，所以構架序列之含義遵循相應的不同解釋。六個CDR(輕鏈之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3及，重鏈之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)亦將輕鏈及重鏈上之構架區在各鏈上分成四個子區(FR1、FR2、FR3及FR4)，其中

CDR1位於FR1與FR2之間，CDR2位於FR2與FR3之間，且CDR3位於FR3與FR4之間。在不將特定子區指定為FR1、FR2、FR3或FR4之情形下，構架區當以其他名稱提及時代表天然存在之單一免疫球蛋白鏈之可變區中之組合FR。如本文所用之一FR代表四個子區中之一者，且FR代表構成構架區之四個子區中之兩個或兩個以上子區。

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

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

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

術語「抗原決定基」包括能夠特異性結合於免疫球蛋白或T細胞受體之任何多肽決定子。在某些實施例中，抗原決定基決定子包括分子之化學活性表面基團(諸如胺基

酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且在某些實施例中，其可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。抗原決定基為抗體所結合之抗原區。在某些實施例中，當抗體在蛋白質及/或大分子之複雜混合物中識別其標靶抗原時，則稱抗體特異性結合抗原。若抗體交叉競爭(一抗體抑制另一抗體之結合或調節效應)，則認為抗體「結合於同一抗原決定基」。此外，雖然對抗原決定基之結構定義(重疊、類似、相同)提供很多資訊，但因為功能定義涵蓋結構(結合)及功能(調節、競爭)參數，所以其通常更有意義。

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

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

如本文所用之術語「k_{off}」意欲指如此項技術中已知，結合蛋白(例如抗體)自例如抗體/抗原複合物解離之解離速率常數。

如本文所用之術語「K_d」意欲指如此項技術中已知，特定結合蛋白(例如抗體)-抗原相互作用之解離常數。

如本文所用之術語「經標記結合蛋白」係指已併有鑑別結合蛋白之標記的蛋白質。在一實施例中，標記為可偵測標記，例如併入經放射性標記之胺基酸或連接於可由經標記抗生物素蛋白(例如含有可以光學或比色法偵測之螢光標誌或酶促活性之抗生蛋白鏈菌素)偵測之具有生物素基部分之多肽。用於多肽之標記之實例包括(但不限於)以下：放射性同位素或放射性核種(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鑭系金屬磷光體)；酶標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標誌；生物素基；由第二報導體識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二次抗體之結合位點、金屬結合區域、抗原決定基標籤)；及諸如釓螯合物之磁化劑。

術語「結合物」係指化學連接於諸如治療劑或細胞毒性劑之第二化學部分的結合蛋白(諸如抗體)。本文所用之術語「藥劑」表示化合物、化合物之混合物、生物大分子或由生物材料製備之提取物。在一實施例中，治療劑或細胞毒性劑包括(但不限於)百日咳毒素(pertussis toxin)、紫杉醇(taxol)、細胞鬆弛素B(cytochalasin B)、短桿菌肽D(gramicidin D)、溴化乙錠、吐根素(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽

(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D(actinomycin D)、1-去氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)以及其類似物或同系物。

如本文所用之術語「晶體」及「結晶」係指以晶體形式存在之結合蛋白(例如抗體)或其抗原結合部分。晶體為物質之一種固態形式，其不同於諸如非晶形固態或液晶態之其他形式。晶體係由原子、離子、分子(例如蛋白質，諸如抗體)或分子組裝體(例如抗原/抗體複合物)之規則的重複三維陣列構成。此等三維陣列係根據此領域中充分瞭解之特定數學關係排列。晶體中重複之基本單元或構建塊稱為不對稱單元。以符合既定之定義明確的晶體學對稱性之排列重複不對稱單元提供晶體之「單位晶胞」。在所有三個維度中藉由規則平移重複單位晶胞提供晶體。參看Giege, R.及Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach，第2版，第201-16頁，Oxford University Press, New York, New York, (1999)。

術語「聚核苷酸」意謂兩個或兩個以上核苷酸(核糖核苷酸或去氧核苷酸或任一類核苷酸的經修飾形式)之聚合

形式。該術語包括DNA之單股及雙股形式。

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

術語「載體」意欲指一種能夠轉運已連接之另一核酸的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指內部可接合其他DNA區段之環狀雙股DNA環。另一類型之載體為病毒載體，其中可將其他DNA區段接合至病毒基因組中。某些載體能夠在引入該等載體之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中之後整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠指導與其可操作地連接之基因的表現。該等載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱為「表現載體」)。一般而言，適用於重組DNA技術中之表現載體通常呈質體形式。因為質體為載體之最常用形式，所以在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用。然而，本發明意欲包括表現載體之該等其他形式，諸如病毒載體(例如複製缺陷型反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其提供等效功能。

術語「可操作地連接」係指所述組分處於允許其按其預

定方式起作用之關係中的併接。使控制序列「可操作地連接」至編碼序列係以使編碼序列之表現在與控制序列相容之條件下實現的方式接合。「可操作地連接」之序列包括與相關基因鄰接之表現控制序列以及反式作用或在一定距離外作用以控制相關基因的表現控制序列。如本文所用之術語「表現控制序列」係指實現所接合之編碼序列表現及加工所必需之聚核苷酸序列。表現控制序列包括適當轉錄起始、終止、啟動子及強化子序列；有效RNA加工信號，諸如剪接及聚腺苷酸化信號；使細胞質mRNA穩定之序列；提高轉譯效率之序列(亦即Kozak共同序列)；增強蛋白質穩定性之序列；及必要時增加蛋白質分泌之序列。該等控制序列之性質視宿主生物體而不同；在原核生物中，該等控制序列一般包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列；在真核生物中，該等控制序列一般包括啟動子及轉錄終止序列。術語「控制序列」意欲包括對於表現及加工而言有必要存在的組分，且亦可包括適宜存在之其他組分，例如前導序列及融合搭配物序列。

「轉型」係指使外源DNA進入宿主細胞中之任何過程。可使用此項技術中熟知的多種方法在天然或人工條件下進行轉型。轉型可憑藉將外來核酸序列插入至原核生物或真核生物宿主細胞中之任何已知方法進行。該方法係基於所轉型之宿主細胞選擇且可包括(但不限於)病毒感染、電穿孔、脂質體轉染及粒子轟擊。該等「轉型」細胞包括插入之DNA能夠以自主複製質體或宿主染色體之一部分的形式

複製的穩定轉型細胞。其亦包括在有限時段內短暫表現所插入之DNA或RNA的細胞。

術語「重組宿主細胞」(或簡稱為「宿主細胞」)意欲指已引入外源DNA之細胞。應瞭解，該等術語不僅欲指特定個體細胞，而且亦指該細胞之子代。因為某些修飾可能因突變或環境影響而在繼代中發生，所以該子代實際上可能不與母細胞相同，但其仍包括在如本文所用之術語「宿主細胞」之範疇內。在一實施例中，宿主細胞包括選自生物界中之任一者的原核細胞及真核細胞。在另一實施例中，真核細胞包括原生生物、真菌、植物及動物細胞。在另一實施例中，宿主細胞包括(但不限於)原核細胞株大腸桿菌；哺乳動物細胞株CHO、HEK 293、COS、NS0、SP2及PER.C6；昆蟲細胞株Sf9；及真菌細胞釀酒酵母。

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

如此項技術中已知之「轉殖基因生物體」係指具有含有

轉殖基因之細胞的生物體，其中引入生物體(或生物體之祖先)中之轉殖基因表現該生物體中天然不表現之多肽。「轉殖基因」為穩定且可操作地整合至發育成轉殖基因生物體之細胞之基因組中，從而引導所編碼基因產物於轉殖基因生物體之一或多種細胞類型或組織中表現的DNA構築體。

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

相應地，術語「調節劑」為能夠使相關分子之活性或功能(例如細胞激素之生物活性)改變或變化的化合物。舉例而言，調節劑可引起分子的某一活性或功能之量值相較於在無該調節劑存在下所觀察到之活性或功能之量值增加或減小。在某些實施例中，調節劑為降低分子之至少一種活性或功能之量值的抑制劑。例示性抑制劑包括(但不限於)蛋白質、肽、抗體、肽體(peptibody)、碳水化合物或小有機分子。肽體描述於例如WO 01/83525中。

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

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

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

如本文所用之術語「樣品」係以其最廣泛意義使用。如本文所用之「生物樣品」包括(但不限於)來自生物(living thing)或先前為生物之任何量的物質。該等生物包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、猴、狗、兔及其他動物。該等物質包括(但不限於)血液、血清、尿液、滑液、細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

I. 產生DVD結合蛋白

本發明係關於能夠結合一或多個標靶之雙可變區域結合蛋白及其製備方法。在一實施例中，結合蛋白包含多肽鏈，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中VD1為第一可變區域，VD2為第二可變區域，C為恆定區域，X1表示胺基酸或多肽，X2表示Fc區，且n為0或1。本發明結合蛋白可使用多種技術產生。本發明提供產生結合

蛋白之表現載體、宿主細胞及方法。

A. 產生親本單株抗體

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

MAb可使用此項技術中已知之多種技術製備，包括使用融合瘤、重組及噬菌體呈現技術或其組合。舉例而言，可使用融合瘤技術產生mAb，包括此項技術中已知且例如在以下文獻中教示之彼等融合瘤技術：Harlow等人，Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第2版，1988)；Hammerling等人，Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)(該等參考文獻以全文引用的方式併入本文中)。如本文所用之術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。術語「單株抗體」係指來源於單一純系，包括任何真核、原核或噬菌體純系之抗體，而非產生其之方法。選擇融合瘤，選殖且針對包括旺盛融合瘤生長、高抗體產量及如下文實例1論述之所要抗體特徵之所要特徵進一步篩選。融合瘤可在同基因型動物、缺乏免疫系統之動物(例如裸小鼠)中活體內培養及擴增或在細胞培養物中活體外培養及擴增。選擇、選殖及擴增融合瘤之方法為一般技術者所熟知。在一特定實施例中，融合瘤為小鼠融合瘤。在另一實施例中，融合瘤產生於非人類、非小鼠物種中，諸如大鼠、綿羊、豬、山羊、牛或馬。在另

一實施例中，融合瘤為人類融合瘤，其中將人類非分泌性骨髓瘤與表現能夠結合特異性抗原之抗體的人類細胞融合。

如美國專利第5,627,052號、PCT公開案WO 92/02551及Babcock, J.S.等人，(1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**:7843-7848中所述，亦使用此項技術中稱為選擇淋巴細胞抗體法(SLAM)之程序由單一經分離淋巴細胞產生重組mAb。在此方法中，鑑別分泌相關抗體之單個細胞(例如來源於經免疫動物之淋巴細胞)，且藉由反轉錄酶PCR自細胞救援重鏈及輕鏈可變區cDNA，且隨後可在適當免疫球蛋白恆定區(例如人類恆定區)之情形下，於諸如COS或CHO細胞之哺乳動物宿主細胞中表現此等可變區。隨後可例如藉由淘選經源自活體內選擇之淋巴細胞之經擴增免疫球蛋白序列轉染的宿主細胞以分離出表現針對相關抗原之抗體的細胞，對經轉染細胞於活體外進行進一步分析及選擇。經擴增免疫球蛋白序列可在活體外諸如藉由活體外親和力成熟法(諸如PCT公開案WO 97/29131及PCT公開案WO 00/56772中所述之方法)進一步操作。

單株抗體亦藉由以相關抗原使包含一些或全部人類免疫球蛋白基因座的非人類動物免疫產生。在一實施例中，非人類動物為XENOMOUSE轉殖基因小鼠，其為包含人類免疫球蛋白基因座之大片段且缺乏小鼠抗體產生之經工程改造之小鼠品系。例如參看Green等人，*Nature Genetics* 7:13-21 (1994)及美國專利第5,916,771號、第5,939,598

號、第5,985,615號、第5,998,209號、第6,075,181號、第6,091,001號、第6,114,598號及第6,130,364號。亦參看1991年7月25日公開之WO 91/10741、1994年2月3日公開之WO 94/02602、1996年10月31日公開之WO 96/34096及WO 96/33735、1998年4月23日公開之WO 98/16654、1998年6月11日公開之WO 98/24893、1998年11月12日公開之WO 98/50433、1999年9月10日公開之WO 99/45031、1999年10月21日公開之WO 99/53049、2000年2月24日公開之WO 00 09560及2000年6月29日公開之WO 00/037504。XENOMOUSE轉殖基因小鼠產生完全人類抗體之成年樣人類譜系且產生抗原特異性人類單株抗體。XENOMOUSE轉殖基因小鼠經由引入人類重鏈基因座及x輕鏈基因座之百萬鹼基(megabase)規模的生殖系構型YAC片段而含有約80%之人類抗體譜系。參看Mendez等人，*Nature Genetics* 15:146-156 (1997)，Green及Jakobovits *J. Exp. Med.* 188:483-495 (1998)，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

亦可使用活體外方法來製備親本抗體，其中篩選抗體庫以鑑別具有所要結合特異性之抗體。該篩選重組抗體庫之方法為此項技術中所熟知且包括例如以下文獻中所述之方法：Ladner等人，美國專利第5,223,409號；Kang等人，PCT公開案第WO 92/18619號；Dower等人，PCT公開案第WO 91/17271號；Winter等人，PCT公開案第WO 92/20791號；Markland等人，PCT公開案第WO 92/15679號；

Breitling等人，PCT公開案第WO 93/01288號；McCafferty等人，PCT公開案第WO 92/01047號；Garrard等人，PCT公開案第WO 92/09690號；Fuchs等人，(1991) *Bio/Technology* **9**:1370-1372；Hay等人，(1992) *Hum Antibod Hybridomas* **3**:81-85；Huse等人，(1989) *Science* **246**:1275-1281；McCafferty等人，*Nature* (1990) **348**:552-554；Griffiths等人，(1993) *EMBO J* **12**:725-734；Hawkins等人，(1992) *J Mol Biol* **226**:889-896；Clackson等人，(1991) *Nature* **352**:624-628；Gram等人，(1992) *PNAS* **89**:3576-3580；Garrad等人，(1991) *Bio/Technology* **9**:1373-1377；Hoogenboom等人，(1991) *Nuc Acid Res* **19**:4133-4137；及Barbas等人，(1991) *PNAS* **88**:7978-7982，美國專利申請公開案20030186374及PCT公開案第WO 97/29131號，其各自之內容以引用的方式併入本文中。

亦可使用此項技術中已知的多種噬菌體呈現法產生本發明之親本抗體。在噬菌體呈現法中，功能性抗體區域呈現於載有編碼其之聚核苷酸序列之噬菌體粒子表面上。詳言之，可利用該噬菌體呈現由譜系或組合抗體庫(例如人類或鼠類)表現之抗原結合區域。可用抗原，例如使用經標記抗原或結合或捕捉於固體表面或珠粒上之抗原來選擇或鑑別表現結合相關抗原之抗原結合區域的噬菌體。此等方法中所用之噬菌體通常為絲狀噬菌體，該噬菌體包括自Fab、Fv或二硫化物穩定之Fv抗體區域與噬菌體基因III或基因VIII蛋白質重組融合之噬菌體表現的fd及M13結合區

域。可用於製備本發明抗體之噬菌體呈現法之實例包括以下文獻中揭示之方法：Brinkman等人，J. Immunol. Methods 182:41-50 (1995)；Ames等人，J. Immunol. Methods 184:177-186 (1995)；Kettleborough等人，Eur. J. Immunol. 24:952-958 (1994)；Persic等人，Gene 187 9-18 (1997)；Burton等人，Advances in Immunology 57:191-280 (1994)；PCT申請案第PCT/GB91/01134號；PCT公開案WO 90/02809；WO 91/10737；WO 92/01047；WO 92/18619；WO 93/11236；WO 95/15982；WO 95/20401；及美國專利第5,698,426號；第5,223,409號；第5,403,484號；第5,580,717號；第5,427,908號；第5,750,753號；第5,821,047號；第5,571,698號；第5,427,908號；第5,516,637號；第5,780,225號；第5,658,727號；第5,733,743號及第5,969,108號；其各自以全文引用的方式併入本文中。

如本文參考文獻中所述，在噬菌體選擇後，可自噬菌體分離抗體編碼區且將其用於產生包括人類抗體之完整抗體或任何其他所要抗原結合片段，且例如下文詳細描述，使其於包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母及細菌之任何所要宿主中表現。舉例而言，亦可使用此項技術中已知之方法使用重組產生Fab、Fab'及F(ab')2片段之技術，諸如PCT公開案WO 92/22324；Mullinax等人，BioTechniques 12(6):864-869 (1992)；及Sawai等人，AJRI 34:26-34 (1995)；及Better等人，Science 240:1041-1043

(1988)中揭示之方法(該等參考文獻以全文引用的方式併入)。可用於產生單鏈Fv及抗體之技術的實例包括美國專利4,946,778及5,258, 498；Huston等人，Methods in Enzymology 203:46-88 (1991)；Shu等人，PNAS 90:7995-7999 (1993)；及Skerra等人，Science 240:1038-1040 (1988)中所述之技術。

可應用此項技術中已知之篩選大型組合庫之其他方法替代用噬菌體呈現篩選重組抗體庫來鑑別親本抗體。一種類型之替代表現系統為如以下文獻中所述重組抗體庫表現為RNA-蛋白質融合體之表現系統：Szostak及Roberts之PCT公開案第WO 98/31700號，及Roberts, R.W.及Szostak, J.W. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**:12297-12302。在此系統中，在mRNA與其藉由活體外轉譯在3'端具有嘌呤黴素(一種肽基受體抗生素)之合成mRNA而編碼之肽或蛋白質之間形成共價融合體。因此，可基於所編碼之肽或蛋白質(例如抗體或其部分)之特性(諸如抗體或其部分與雙重特異性抗原之結合)，自mRNA之複雜混合物(例如組合庫)中富集特異性mRNA。可藉由如本文所述之重組方式(例如在哺乳動物宿主細胞中)表現自該等庫篩選回收之編碼抗體或其部分之核酸序列，且此外，可藉由再進行幾輪已在最初選擇之序列中引入突變之mRNA-肽融合體的篩選或藉由如本文所述使重組抗體活體外親和力成熟之其他方法使該等核酸序列進行進一步親和力成熟。

在另一方法中，亦可使用此項技術中已知的酵母呈現法

產生親本抗體。在酵母呈現法中，使用遺傳學方法將抗體區域繫栓於酵母細胞壁且使其在酵母表面上呈現。詳言之，可利用該酵母來呈現由譜系或組合抗體庫(例如人類或鼠類)表現之抗原結合區域。可用於製備親本抗體之酵母呈現法的實例包括以引入的方式併入本文中的Wittrup等人之美國專利第6,699,658號中所揭示之方法。

本文所述之抗體可經進一步修飾產生CDR移植抗體及人類化親本抗體。CDR移植親本抗體包含來自人類抗體之重鏈及輕鏈可變區序列，其中V_H及/或V_L的一或多個CDR區經能夠結合相關抗原之鼠類抗體之CDR序列置換。來自任何人類抗體之構架序列可用作CDR移植之模板。然而，該構架上之直鏈置換通常導致對抗原之結合親和力在一定程度上損失。人類抗體與初始鼠類抗體之同源性愈高，組合鼠類CDR與人類構架在CDR中引入可能降低親和力的失真之可能性愈小。因此，在一實施例中，經選擇以置換除CDR之外的鼠類可變構架之人類可變構架與鼠類抗體可變區構架具有至少65%序列一致性。在一實施例中，人類與鼠類可變區除CDR之外具有至少70%序列一致性。在一特定實施例中，人類與鼠類可變區除CDR之外具有至少75%序列一致性。在另一實施例中，人類與鼠類可變區除CDR之外具有至少80%序列一致性。此項技術中已知產生該等抗體之方法(參看EP 239,400；PCT公開案WO 91/09967；美國專利第5,225,539號；第5,530,101號及第5,585,089)；面飾或表面重塑(EP 592,106；EP 519,596；Padlan,

Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka 等人，Protein Engineering 7(6):805-814 (1994)；Roguska 等人，PNAS 91:969-973 (1994))；及鏈改組(美國專利第5,565,352號)；及抗個體基因型抗體。

人類化抗體為來自結合所要抗原之非人類物種抗體的抗體分子，其具有一或多個來自非人類物種之互補決定區(CDR)及來自人類免疫球蛋白分子之構架區。已知人類Ig序列揭示於例如www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez-/query.fcgi；www.atcc.org/phage/hdb.html；www.sciquest.com/；www.abcam.com/；www.antibodyresource.com/onlinecomp.html；www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html；www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html；www.whfreeman.com/immunology/CH-05/kuby05.htm；www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html；www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/；www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html；www.antibodyresource.com/；mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html.www.immunologylink.com/；pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.-html；www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/；www.pebio.com/pa/340913/340913.html-；www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/；www.m.ehime-u.acjp/.about.yasuhito-/Elisa.html；www.biodesign.com/table.asp；www.icnet.uk/axp/facs/davies/lin-ks.html；www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html；www.isac-net.org/sites_geo.html；aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP-Start.html；baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/linksl.html；www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/；

www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/pu-blic/INTRO.html；www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html；imgt.cnusc.fr:8104/；www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html；antibody.bath.ac.uk/；abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html；www.unizh.ch/.about.honegger/AHOseminar/Slide01.html；www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/；www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm；www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/h-umanisation/TAHHP.html；www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html；www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html；www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.abo-ut.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html；www.jerini.de/fr roducts.htm；www.patents.ibm.com/ibm.html；Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)中，各以全文引用的方式併入本文中。該等輸入序列可用於降低免疫原性或降低、增強或改變結合、親和力、締合速率、解離速率、親和性、特異性、半衰期或如此項技術中已知之任何其他適合特徵。

可用來自CDR供體抗體之相應殘基取代人類構架區中之構架殘基以改變、例如改良抗原結合。此等構架取代係由此項技術中熟知之方法鑑別，例如藉由建立CDR與構架殘基相互作用模型以鑑別對抗原結合重要之構架殘基以及進行序列比較以鑑別特定位置之異常構架殘基。(例如參看Queen等人，美國專利第5,585,089號；Riechmann等人，Nature 332:323 (1988)，其以全文引用的方式併入本文中。)三維免疫球蛋白模型為常用的且為熟習此項技術者所熟悉。可利用說明及顯示所選候選免疫球蛋白序列之可

能三維構形結構的電腦程式。對此等顯示之檢驗准許分析殘基在候選免疫球蛋白序列發揮功能過程中的可能作用，亦即，分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可自共同及輸入序列選擇FR殘基且將其組合以便達成所要之抗體特徵，諸如對標靶抗原之親和力增加。一般而言，CDR殘基直接且最大程度上參與影響抗原結合。可使用此項技術中已知之多種技術使抗體人類化，諸如(但不限於)以下文獻中所述之技術：Jones等人，Nature 321:522 (1986)；Verhoeyen等人，Science 239:1534 (1988))，Sims等人，J. Immunol. 151: 2296 (1993)；Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)，Carter等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)；Presta等人，J. Immunol. 151:2623 (1993), Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka等人，Protein Engineering 7(6):805-814 (1994)；Roguska.等人，PNAS 91:969-973 (1994)；PCT公開案WO 91/09967、PCT/: US 98/16280、US 96/18978、US 91/09630、US 91/05939、US 94/01234、GB 89/01334、GB 91/01134、GB 92/01755；WO 90/14443、WO 90/14424、WO 90/14430、EP 229246、EP 592,106；EP 519,596、EP 239,400、美國專利第5,565,332號、第5,723,323號、第5,976,862號、第5,824,514號、第5,817,483號、第5,814,476號、第5,763,192號、第5,723,323號、第5,766,886號、第5,714,352號、第6,204,023號、第6,180,370號、第

5,693,762 號 、 第 5,530,101 號 、 第 5,585,089 號 、 第 5,225,539號；第4,816,567號，其各以全文引用的方式併入本文中(包括其中引用之參考文獻)。

B. 選擇親本單株抗體之準則

本發明之一實施例係關於選擇具有DVD-Ig分子所要之至少一或多種特性的親本抗體。在一實施例中，所要特性係選自一或多種抗體參數。在另一實施例中，抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別、穩定性、溶解度、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

B1. 對抗原之親和力

治療性mAb之所要親和力可視抗原性質及所要治療終點而定。在一實施例中，當單株抗體阻斷細胞激素-細胞激素受體相互作用時，其具有較高親和力(Kd=0.01-0.50 pM)，因為該等相互作用通常為高親和力相互作用(例如<pM-<nM範圍)。在該等情形下，mAb對其標靶之親和力應等於或高於細胞激素(配位體)對其受體之親和力。另一方面，親和力較小(>nM範圍)之mAb可在治療上有效用於例如清除循環之潛在病原性蛋白質，該mAb例如結合、螯合及清除A-β類澱粉蛋白之循環物質的單株抗體。在其他情形下，藉由定點突變誘發降低現有高親和力mAb之親和力或使用對標靶具有較低親和力之mAb可用於避免潛在副作用，例如高親和力mAb可螯合/中和其所有預期標靶，從

而完全消耗/消除所靶向之蛋白質的功能。在此情形下，低親和力mAb可螯合/中和標靶中可能造成疾病症狀(病理性或過度產生之含量)之部分，從而使標靶之一部分可繼續執行其正常生理功能。因此，有可能降低Kd以調整劑量及/或降低副作用。親本mAb之親和力可能在適當靶向細胞表面分子方面起作用以實現所要治療結果。舉例而言，若標靶以高密度表現於癌細胞上且以低密度表現於正常細胞上，則較低親和力mAb將在腫瘤細胞上結合比在正常細胞上數目多之標靶，使得經由ADCC或CDC引起腫瘤細胞消除，且因此可能產生所要治療效應。因此，選擇具有所要親和力之mAb可能與可溶性標靶與表面標靶兩者均相關。

受體在與其配位體相互作用後引起之信號傳導可視受體-配位體相互作用之親和力而定。類似地，可設想mAb對表面受體之親和力可決定細胞內信號傳導之性質及mAb可傳遞促效劑信號還是傳遞拮抗劑信號。mAb介導之信號傳導的基於親和力之性質可影響其副作用概況。因此，需要藉由活體外及活體內實驗仔細確定治療性單株抗體之所要親和力及所要功能。

結合蛋白(例如抗體)之所要Kd可視所要治療結果以實驗方式確定。在一實施例中，選擇對特定抗原之親和力(Kd)等於或大於DVD-Ig對同一抗原之所要親和力的親本抗體。藉由Biacore或另一類似技術評估抗原結合親和力及動力學。在一實施例中，各親本抗體對其抗原之解離常數(Kd)選自由以下組成之群：至多約10^{-7} M；至多約10^{-8}

M；至多約10^{-9} M；至多約10^{-10} M；至多約10^{-11} M；至多約10^{-12} M；及至多10^{-13} M。獲得VD1之第一親本抗體及獲得VD2之第二親本抗體可對各別抗原具有類似或不同親和力(K_D)。如表面電漿共振所量測，各親本抗體對抗原之締合速率常數(Kon)選自由以下組成之群：至少約10^2 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^3 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^4 $M^{-1}s^{-1}$；至少約10^5 $M^{-1}s^{-1}$；及至少約10^6 $M^{-1}s^{-1}$。獲得VD1之第一親本抗體及獲得VD2之第二親本抗體可對各別抗原具有類似或不同之締合速率常數(Kon)。在一實施例中，如表面電漿共振所量測，各親本抗體對抗原之解離速率常數(Koff)選自由以下組成之群：至多約10^{-3} s^{-1}；至多約10^{-4} s^{-1}；至多約10^{-5} s^{-1}；及至多約10^{-6} s^{-1}。獲得VD1之第一親本抗體及獲得VD2之第二親本抗體可對各別抗原具有類似或不同解離速率常數(Koff)。

B2. 效能

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

若VDI及VD2結合相同抗原但結合不同抗原決定基，則DVD-Ig將含有4個結合相同抗原之位點，因此增大親和性

且從而增大DVD-Ig之表觀kd。在一實施例中，選擇kd等於或小於DVD-Ig之所要kd的親本抗體。對親本mAb之親和力考慮因素亦可視DVD-Ig是否含有4個或4個以上相同抗原結合位點(亦即來自單個mAb之DVD-Ig)而定。在此情況下，由於親和性故表觀kd大於mAb。該等DVD-Ig可用於使表面受體交聯、增大中和效能、增強對病理性蛋白的清除等。

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

B3. 生物功能

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

表1：治療性抗體的一些潛在應用

標靶(類別)	作用機制(標靶)
可溶性(細胞激素、其他)	中和活性(例如細胞激素) 增強清除(例如Aβ寡聚物) 增加半衰期(例如GLP 1)
細胞表面(受體、其他)	促效劑(例如GLP1 R；EPO R等) 拮抗劑(例如整合素等) 細胞毒素(CD 20等)

蛋白質沈積物	增強清除/降解(例如Aβ斑塊、類澱粉蛋白沈積物)

可選擇具有本文實例中於表1中所述之不同功能的MAb以實現所要治療結果。接著可以DVD-Ig形式使用兩種或兩種以上所選親本單株抗體以在單一DVD-Ig分子中實現兩種不同功能。舉例而言，可藉由選擇中和特定細胞激素功能之親本mAb及選擇增強對病理性蛋白之清除的親本mAb來產生DVD-Ig。類似地，可選擇識別兩種不同細胞表面受體之兩種親本單株抗體，一種mAb對一種受體具有促效劑功能，且另一種mAb對另一受體具有拮抗劑功能。此等兩種各具有不同功能之所選單株抗體可用於建構單一DVD-Ig分子，在單一分子中具有所選單株抗體之兩種不同功能(促效劑及拮抗劑)。類似地，兩種各阻斷各別受體配位體(例如EGF及IGF)之結合的針對細胞表面受體具有拮抗性之單株抗體可以DVD-Ig形式使用。相反，可選擇拮抗性抗受體mAb(例如抗EGFR)及中和抗可溶介體(例如抗IGF1/2)mAb來製備DVD-Ig。

B4. 抗原決定基識別：

蛋白質之不同區可執行不同功能。舉例而言，細胞激素之特定區與細胞激素受體相互作用以引起受體活化，而蛋白質之其他區可能為使細胞激素穩定所需。在此情形下，可選擇特異性結合至細胞激素上之受體互相作用區之mAb且因此阻斷細胞激素-受體相互作用。在一些情況下，例如某些結合多個配位體之趨化因子受體情況下，可選擇結

合於僅與一種配位體相互作用之抗原決定基(趨化因子受體上之區)的mAb。在其他情形下，雖然單株抗體可結合於標靶上不直接負責蛋白質生理功能之抗原決定基，但使mAb與此等區結合會干擾蛋白質的生理功能(位阻)或改變蛋白質構形，使得蛋白質不能起作用(mAb與具有多個配位體之受體結合會改變受體構形，使得任何一個配位體皆無法結合)。亦已鑑別出不阻斷細胞激素與其受體結合但阻斷信號轉導之抗細胞激素單株抗體(例如125-2H，一種抗IL-18 mAb)。

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

在一實施例中，親本mAb需要靶向適當抗原決定基以實現最大功效。該抗原決定基在DVD-Ig中應為保守的。mAb之結合抗原決定基可由若干方法來確定，包括共結晶術、mAb-抗原複合物之限制性蛋白質水解加上質譜肽圖分析(mass spectrometric peptide mapping)(Legros V.等人，2000 Protein Sci. 9:1002-10)、噬菌體呈現肽庫(O'Connor KH等人，2005 J Immunol Methods. 299:21-35)以及突變誘發(Wu C.等人，2003 J Immunol 170:5571-7)。

B5.物理化學及醫藥特性：

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

B5.1.穩定性：

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

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

異質性及聚集體形成：抗體之穩定性可使調配物可顯示低於約10%，且在一實施例中，低於約5%，在另一實施例中，低於約2%，或在一實施例中，處於0.5%至1.5%之範圍內或更少之GMP抗體物質以聚集體形式存在。尺寸排阻層析為一種靈敏、可再現且極穩固之偵測蛋白質聚集體的方法。

除低聚集體含量之外，在一實施例中，抗體必需化學穩定。化學穩定性可由離子交換層析(例如陽離子或陰離子交換層析)、疏水性相互作用層析或諸如等電聚焦或毛細

管電泳之其他方法來測定。舉例而言，抗體之化學穩定性可使得在2-8℃下儲存至少12個月後，相較於儲存測試前之抗體溶液，陽離子交換層析中表示未經修飾之抗體的峰值可能增加至多20%，在一實施例中，增加至多10%，或在另一實施例中，增加至多5%。

在一實施例中，親本抗體呈現結構完整性、正確二硫鍵形成及正確摺疊：歸因於抗體二次或三次結構變化之化學不穩定性可影響抗體活性。舉例而言，如由抗體活性所指示之穩定性可使得在2-8℃下儲存至少12個月後，相較於儲存測試前之抗體溶液，抗體活性可降低至多50%，在一實施例中，降低至多30%或甚至至多10%，或在一實施例中，降低至多5%或1%。可使用適合抗原結合檢定來測定抗體活性。

B5.2.溶解度：

mAb之「溶解度」與正確摺疊之單體IgG的產生相關。因此，可藉由HPLC評估IgG之溶解度。舉例而言，可溶(單體)IgG將在HPLC層析譜上產生單峰，而不溶(例如多聚體及聚集體)IgG將產生複數個峰。因此熟習此項技術者將能夠使用常規HPLC技術偵測IgG溶解度的增加或降低。關於可用於分析溶解度之分析技術的更全面列舉(參看Jones, A. G. Dep. Chem. Biochem. Eng., Univ. Coll. London, London, UK. 編者：Shamlou, P. Ayazi, Process. Solid-Liq. Suspensions (1993), 93-117.出版商：Butterworth-Heinemann, Oxford, UK及Pearlman, Rodney; Nguyen, Tue H, Advances

in Parenteral Sciences (1990), 4 (Pept. Protein Drug Delivery), 247-301)。治療性mAb之溶解度對於調配成足量給藥通常所要之高濃度而言至關重要。如本文所概述，可能需要大於100 mg/mL之溶解度以適應有效抗體給藥。舉例而言，抗體溶解度在研究初期可能不低於約5 mg/mL，在一實施例中，在過程科學後期不低於約25 mg/mL，或在一實施例中，不低於約100 mg/mL，或在一實施例中，不低於約150 mg/mL。熟習此項技術者顯而易見，蛋白質分子之固有特性對於蛋白質溶液之物理化學特性(例如穩定性、溶解度、黏度)而言為重要的。然而，熟習此項技術者應瞭解存在多種可用作添加劑以有利影響最終蛋白質調配物之特徵的賦形劑。此等賦形劑可包括：(i)液體溶劑、共溶劑(例如醇類，諸如乙醇)；(ii)緩衝劑(例如磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、胺基酸緩衝液)；(iii)糖或糖醇(例如蔗糖、海藻糖、果糖、棉子糖、甘露糖醇、山梨糖醇、聚葡萄糖)；(iv)界面活性劑(例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆(poloxamer))；(v)等張性調節劑(例如，諸如NaCl之鹽、糖、糖醇)；及(vi)其他賦形劑(例如防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、螯合物質(例如EDTA)、生物可降解聚合物、載劑分子(例如HSA、PEG))。

黏度為與抗體製造及抗體加工(例如透濾/超濾)、填充-精整製程(泵送態樣、過濾態樣)及傳遞態樣(可注射性、完善裝置傳遞)有關之極重要參數。低黏度使抗體之液體溶

液能夠具有較高濃度。此使得可能以較小體積投與相同劑量。小注射體積固有注射疼痛感覺較小之優勢，且溶液不一定必需為等張的以減輕患者注射時之疼痛。抗體溶液之黏度可使得在100 (1/s)之剪切速率下，抗體溶液黏度低於200 mPa s，在一實施例中，低於125 mPa s，在另一實施例中，低於70 mPa s，且在另一實施例中，低於25 mPa s或甚至低於10 mPa s。

B5.3.產生效率

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

在哺乳動物細胞中抗體及Ig融合蛋白之產生受若干因素影響。經由併入強啟動子、強化子及選擇標誌對表現載體進行工程改造，可使相關基因自整合載體複本之轉錄最大化。對允許高度基因轉錄之載體整合位點的鑑別可增加蛋白質自載體表現(Wurm等人，2004, Nature Biotechnology, 2004，第22卷/第11期/第(1393-1398)頁)。此外，產生含量受抗體重鏈與輕鏈之比率及蛋白質組裝與分泌過程中之各種步驟影響(Jiang等人，2006, Biotechnology Progress,

2006年1-2月，第22卷，第1號，第313-8頁)。

B6. 免疫原性

投與治療性mAb可能引起特定免疫反應發生(亦即形成針對治療性mAb之內源性抗體)。在選擇親本單株抗體期間應分析可能誘導免疫原性之潛在元件，且可採取降低該風險之步驟以在DVD-Ig建構前最佳化親本單株抗體。已發現來源於小鼠之抗體在患者中具有高度免疫原性。包含小鼠可變區及人類恆定區之嵌合抗體的產生為降低治療性抗體免疫原性之下一合乎邏輯之步驟(Morrison及Schlom, 1990)。或者，如由Riechmann等人，1988關於治療性抗體所述，可藉由將鼠類CDR序列轉移至人類抗體構架中(重塑/CDR移植/人類化)來降低免疫原性。另一方法稱為「表面重塑」或「面飾」，其以齧齒動物可變輕鏈區域及可變重鏈區域起始，僅將表面可及之構架胺基酸變為人類之構架胺基酸，同時CDR及內埋之胺基酸仍來自親本齧齒動物抗體(Roguska等人，1996)。在另一類人類化中，一種技術僅移植「特異性決定區」(SDR)而非移植整個CDR，該等SDR定義為抗體與其標靶之結合中所涉及之CDR殘基子集(Kashmiri等人，2005)。此使得有必要經由分析抗體-標靶複合物之可利用三維結構或對抗體CDR殘基進行突變分析以確定與標靶相互作用之殘基來鑑別SDR。或者，相較於鼠類、嵌合或人類化抗體，完全人類抗體可具有降低之免疫原性。

另一降低治療性抗體之免疫原性的方法為消除某些經預

測具有免疫原性之特異性序列。在一方法中，在人類中測試第一代生物製劑且發現其具有不可接受之免疫原性後，可對B細胞抗原決定基進行定位且接著進行改變以避免免疫偵測。另一方法使用預測及移除潛在T細胞抗原決定基之方法。已開發出計算方法來掃描且鑑別有可能結合於MHC蛋白質之生物治療劑之肽序列(Desmet等人，2005)。或者，可使用基於人類樹突狀細胞之方法鑑別潛在蛋白質過敏原中之$CD4^+$ T細胞抗原決定基(Stickler等人，2005；S.L. Morrison及J. Schlom, *Important Adv. Oncol.* (1990)，第3-18頁；Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H.及Winter, G.「*Reshaping human antibodies for therapy.*」Nature (1988) 332: 323-327；Roguska-M-A, Pedersen-J-T, Henry-A-H, Searle-S-M, Roja-C-M, Avery-B, Hoffee-M, Cook-S, Lambert-J-M, Blättler-W-A, Rees-A-R, Guild-B-C. A comparison of two murine mAbs humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing, Protein engineering, {Protein-Eng}, 1996，第9卷，第895-904頁；Kashmiri-Syed-V-S, De-Pascalis-Roberto, Gonzales-Noreen-R, Schlom-Jeffrey. SDR grafting--a new approach to antibody humanization. Methods (San Diego Calif.), {Methods}, 2005年5月，第36卷，第1號，第25-34頁；Desmet-Johan, Meersseman-Geert, Boutonnet-Nathalie, Pletinckx-Jurgen, De-Clercq-Krista, Debulpaep-Maja, Braeckman-Tessa, Lasters-Ignace. Anchor profiles of HLA-

specific peptides: analysis by a novel affinity scoring method and experimental validation. Proteins, 2005，第58卷，第53-69頁；Stickler-M-M, Estell-D-A, Harding-F-A. CD4+ T-cell epitope determination using unexposed human donor peripheral blood mononuclear cells. Journal of immunotherapy 2000，第23卷，第654-60頁)。

B7. 活體內功效

為產生具有所要活體內功效之DVD-Ig分子，重要的是產生且選擇在以組合形式給予時具有類似所要活體內功效的mAb。然而，在一些情況下，DVD-Ig可能展現2種獨立mAb之組合無法實現的活體內功效。舉例而言，DVD-Ig可使2個標靶緊密鄰近，從而產生由2個獨立mAb之組合無法實現的活性。其他所要生物功能描述於本文**B3**章節中。具有DVD-Ig分子中所要之特徵的親本抗體可基於諸如藥物動力學t½；組織分佈；可溶性標靶相對於細胞表面標靶；及標靶濃度(可溶性)/密度(表面)之因素來選擇。

B8. 活體內組織分佈

為產生具有所要活體內組織分佈之DVD-Ig分子，在一實施例中，必需選擇具有類似所要之活體內組織分佈概況之親本mAb。或者，基於雙重特異性靶向策略之機制，在其他情形下可能不需要選擇在以組合形式給予時具有同樣所要之活體內組織分佈的親本mAb。舉例而言，在一結合組分使DVD-Ig靶向一特異性位點，從而將第二結合組分引至同一標靶位點之DVD-Ig的情況下即如此。舉例而

言，DVD-Ig之一結合特異性可靶向胰臟(胰島細胞)，且另一特異性可將GLP1引至胰臟以誘導胰島素。

B9. 同型：

在一實施例中，為了產生具有所要特性(包括(但不限於)同型、效應功能及循環半衰期)之DVD-Ig分子，視治療效用及所要治療終點而定選擇具有適當Fc效應功能之親本mAb。存在5個主要重鏈類別或同型，其中一些具有若干次型且此等類別或同型決定抗體分子之效應功能。此等效應功能存在於抗體分子之鉸鏈區、CH2及CH3區域中。然而，抗體分子之其他部分中之殘基亦可能對效應功能有影響。鉸鏈區Fc效應功能包括：(i)抗體依賴性細胞毒性；(ii)補體(C1q)結合、活化及補體依賴性細胞毒性(CDC)；(iii)對抗原-抗體複合物之吞噬/清除；及(iv)在一些情形下，細胞激素釋放。抗體分子之此等Fc效應功能係經由Fc區與一組類別特異性細胞表面受體之相互作用來介導。IgG1同型抗體最具活性，而IgG2及IgG4具有最小效應功能或不具有效應功能。IgG抗體之效應功能係經由與3種結構上同源之細胞Fc受體類型(及次型)(FcgR1、FcgRII及FcgRIII)相互作用來介導。可藉由使下游鉸鏈區中為FcgR及C1q結合所要之特定胺基酸殘基(例如L234A、L235A)突變來消除IgG1之此等效應功能。Fc區(尤其CH2-CH3區域)中之胺基酸殘基亦決定抗體分子之循環半衰期。此Fc功能係經由Fc區與新生兒Fc受體(FcRn)之結合來介導，該結合負責使抗體分子自酸性溶酶體再循環回全身循環中。

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

a) 若所要終點為功能性中和可溶性細胞激素，則可使用非活性同型；

b) 若所要結果為清除病理性蛋白，則可使用活性同型；

c) 若所要結果為清除蛋白質聚集體，則可使用活性同型；

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

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

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

親本mAb之Fc效應功能可由此項技術中熟知之各種活體外方法來測定。

如所論述，對同型之選擇，及從而對效應功能之選擇將視所要治療終點而定。在需要簡單中和循環標靶(例如阻斷受體-配位體相互作用)之情況下，可能不需要效應功能。在該等情形下，抗體之消除效應功能之同型或Fc區中之突變為合乎需要的。在消除標靶細胞為治療終點(例如消除腫瘤細胞)之其他情形下，增強效應功能之同型或Fc區中之突變或去岩藻糖基化(de-fucosylation)為合乎需要的(Presta GL, Adv. Drug Delivery Rev. 58:640-656, 2006；

Satoh M., Iida S., Shitara K. Expert Opinion Biol. Ther. 6:1161-1173, 2006)。類似地，視治療效用而定，抗體分子之循環半衰期可藉由在Fc區中引入特定突變來調節抗體-FcRn相互作用而縮短/延長(Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. J. Biol. Chem. 281:23514-23524, 2006；Petkova SB., Akilesh S., Sproule TJ.等人，Internat. Immunol. 18:1759-1769, 2006；Vaccaro C., Bawdon R., Wanjie S等人，PNAS 103:18709-18714, 2007)。

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

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

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

Fc受體及C1q研究：抗體與細胞膜上任何過度表現之標靶複合所引起的不合需要之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)之可能性可由(例

如L234A、L235A)鉸鏈區突變消除。預期存在於mAb之IgG1鉸鏈區中此等取代之胺基酸會使mAb與人類Fc受體(非FcRn)之結合減少，因為FcgR結合被認為發生於IgG1鉸鏈區上之重疊位點內。mAb之此特徵可使其安全概況比含有野生型IgG之抗體改良。mAb與人類Fc受體之結合可由流動式細胞計數實驗使用細胞株(例如THP-1、K562)及表現FcgRIIb(或其他FcgRs)之經工程改造之CHO細胞株測定。相較於IgG1對照單株抗體，mAb顯示與FcgRI及FcgRIIa之結合降低，而與FcgRIIb之結合不受影響。抗原/IgG免疫複合物結合及活化C1q引發典型補體級聯及後續發炎及/或免疫調節反應。已定位IgGs上之C1q結合位點在IgG鉸鏈區內之殘基。藉由C1q ELISA評估C1q與遞增濃度之mAb的結合。結果表明，如所預期，當與野生型對照IgG1之結合相比時，mAb不能結合C1q。總之，L234A、L235A鉸鏈區突變消除mAb與FcgRI、FcgRIIa及C1q之結合，但不影響mAb與FcgRIIb之相互作用。此資料表明在活體內具有突變Fc之mAb通常與抑制性FcgRIIb相互作用，但可能無法與活化FcgRI及FcgRIIa受體或C1q相互作用。

人類FcRn結合：新生兒受體(FcRn)負責運送IgG穿過胎盤且控制IgG分子之分解代謝半衰期。可能需要增加抗體之終末半衰期以改良功效，降低投藥之劑量或頻率，或改良對標靶之定位。或者，可能適宜進行相反操作，亦即縮短抗體之終末半衰期以降低全身暴露或改良標靶與非標靶

結合比。調整IgG與其救助受體FcRn之間的相互作用可提供增加或縮短IgG之終末半衰期的方式。循環中蛋白質(包括IgG)在流體相中經由某些細胞(諸如血管內皮之細胞)之微胞飲作用吸收。IgG在內體中在略微酸性之條件(pH 6.0-6.5)下可結合FcRn且可再循環至細胞表面，在細胞表面上在幾乎中性條件(pH 7.0-7.4)下釋放。FcRn80、16、17上Fc區結合位點之圖譜顯示物種之間保守之2個組胺酸殘基His310及His435負責此相互作用之pH依賴性。使用噬菌體呈現技術，鑑別增加與FcRn之結合且延長小鼠IgG之半衰期的小鼠Fc區突變(參看Victor, G.等人；Nature Biotechnology (1997), 15(7), 637-640)。亦已鑑別在pH 6.0而非pH 7.4增加人類IgG對FcRn之結合親和力的Fc區突變(參看Dall'Acqua William F等人，Journal of Immunology (2002), 169(9), 5171-80)。此外，在一種情況下，對於恆河猴FcRn亦觀測到類似之pH依賴性結合增加(高達27倍)，且此使得恆河猴之血清半衰期相較於親本IgG增加兩倍(參看Hinton, Paul R.等人，Journal of Biological Chemistry (2004), 279(8), 6213-6216)。此等研究結果指示藉由調整Fc區與FcRn之相互作用來延長抗體治療劑之血漿半衰期為可行的。相反，減弱與FcRn之相互作用的Fc區突變可縮短抗體半衰期。

B.10 藥物動力學(PK)：

在一實施例中，為產生具有所要藥物動力學概況之DVD-Ig分子，選擇具有類似所要之藥物動力學概況之親

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

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

選擇具有所要PK特徵(及如本文所述之其他所要功能特性)之親本單株抗體之後，建構DVD-Ig。因為DVD-Ig分子含有兩個來自兩種親本單株抗體之抗原結合區域，所以亦評估DVD-Ig之PK特性。因此，在測定DVD-Ig之PK特性時，可使用基於來源於2種親本單株抗體之2個抗原結合區域之功能性來測定PK概況的PK檢定。可如實例1.2.2.3.A中所述測定DVD-Ig之PK概況。可影響DVD-Ig之PK概況的其他因素包括抗原結合區域(CDR)取向、連接子尺寸及Fc/FcRn相互作用。親本抗體之PK特徵可藉由評估以下參數來評價：吸收、分佈、代謝及排泄。

吸收：迄今為止，治療性單株抗體係經由非經腸途徑

(例如靜脈內[IV]、皮下[SC]或肌肉內[IM])投與。在SC或IM投與後，mAb主要經由淋巴路徑自胞間隙吸收至體循環中。可飽和之體循環前蛋白水解降解可在血管外投與後產生可變之絕對生物可用性。通常，由於在較高劑量下蛋白水解容量飽和，所以可觀測到絕對生物可用性隨單株抗體劑量增加而增加。因為淋巴流體緩慢排入血管系統中，所以mAb之吸收過程通常相當緩慢，且吸收持續時間可歷經數小時至數天。單株抗體在SC投與後之絕對生物可用性一般處於50%至100%之範圍內。

分佈：在IV投與之後，單株抗體通常遵循以快速分佈相開始，繼之以緩慢消除相之兩相血清(或血漿)濃度-時間概況。一般而言，雙指數藥物動力學模型最佳描述此種藥物動力學概況。mAb於中央室(Vc)中之分佈體積通常等於或略高於血漿體積(2公升-3公升)。其他非經腸投藥途徑(諸如IM或SC)的血清(血漿)濃度相對於時間之概況的獨特兩相模式可能不明顯，因為血清(血漿)濃度-時間曲線之分佈相由長吸收部分掩蓋。包括物理化學特性、位點特異性及標靶定向受體介導之吸收、組織結合能力及mAb劑量之多種因素可影響mAb之生物分佈。一些此等因素可造成mAb生物分佈之非線性。

代謝及排泄：完整單株抗體由於分子尺寸而無法經由腎臟排泄至尿中。其主要藉由代謝(例如分解代謝)而失活。對於基於IgG之治療性單株抗體，半衰期通常在數小時或1-2天至20天以上之範圍內。mAb之消除可受多種因素影

響，包括(但不限於)對FcRn受體之親和力、mAb之免疫原性、mAb之糖基化程度、mAb對蛋白質水解之敏感性及受體介導之消除。

B.11 人類及毒理學物種之組織交叉反應性模式：

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

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

準則1：免疫及/或抗體選擇通常使用重組或合成抗原(蛋白質、碳水化合物或其他分子)。結合於天然對應物及針對無關抗原之反篩選通常為用於治療性抗體之篩選漏斗的一部分。然而，針對大量抗原進行篩選通常不切實際。因此，使用來自所有主要器官之人類組織進行組織交叉反應性研究可用於避免抗體與任何無關抗原之不合需要之結合。

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

類及動物組織之結合重合度最高的動物物種。

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

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

輸尿管、膀胱及子宮)進行完全交叉反應性研究。通常以最少2個劑量進行研究。

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

簡言之，在物鏡上固定在屍體解剖或活組織檢查時獲得之人類組織冷凍切片(約5 μm)，且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。首先(在預複合偵測系統之情況下)，將測試物品與經生物素標記之二次抗人類IgG一起培育且形成免疫複合物。將測試物品之最終濃度為2 μg/mL及10 μg/mL之免疫複合物添加至物鏡上的組織切片上，且接著使組織切片與抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶套組反應30分鐘。隨後，塗覆DAB(3,3'-二胺基聯苯胺)(過氧化酶反應之受質)，歷時4分鐘以進行組織染色。抗原-瓊脂糖珠粒係用作陽性對照組織切片。

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

若發現2種所選抗體滿足選擇準則(即組織染色適合、人類與毒理學動物特定組織之間的染色匹配)，則可選擇其

用於DVD-Ig產生。

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

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

B.12 特異性及選擇性：

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

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

將極大簡化。

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

抗原-抗體相互作用研究可採取多種形式，包括多種典型蛋白質-蛋白質相互作用研究，包括ELISA(酶聯免疫吸附檢定)、質譜、化學交聯、結合光散射之SEC、平衡透析、凝膠滲透、超濾、凝膠層析、大區域分析型SEC、微量製備級超速離心(沈降平衡)、光譜法、滴定微量熱法、沈降平衡(在分析型超速離心機中)、沈降速度(在分析型離心機中)、表面電漿共振(包括BIAcore)。相關參考文獻包括John Wiley & Sons Inc.出版之「Current Protocols in Protein Science」, John E. Coligan, Ben M. Dunn, David W. Speicher, Paul T, Wingfield (編)第3卷，第19及20章，及其中所包括之參考文獻，及John Wiley & Sons Inc出版之「Current Protocols in Immunology」, John E. Coligan, Barbara E. Bierer, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober (編)，及其中包括之相關參考文獻。

全血中之細胞激素釋放：可藉由細胞激素釋放檢定研究mAb與人類血球的相互作用(Wing, M. G. Therapeutic Immunology (1995), 2(4), 183-190；John Wiley & Sons Inc出版之「Current Protocols in Pharmacology」, S.J. Enna, Michael Williams, John W. Ferkany, Terry Kenakin, Paul Moser, (編)；Madhusudan, S. Clinical Cancer Research

(2004), 10(19), 6528-6534；Cox, J. Methods (2006), 38(4), 274-282；Choi, I. European Journal of Immunology (2001), 31(1), 94-106)。簡言之，各種濃度之mAb與人類全血一起培育24小時。所測試之濃度應涵蓋包括模擬患者體內典型血液含量之最終濃度的寬範圍(包括(但不限於)100 ng/ml-100 μg/ml)。培育後，分析上清液及細胞溶解產物中IL-1Rα、TNF-α、IL-1b、IL-6及IL-8之存在。比較mAb產生之細胞激素濃度概況與陰性人類IgG對照組及陽性LPS或PHA對照組產生之概況。來自細胞上清液及細胞溶解產物之mAb呈現之細胞激素概況與對照人類IgG之概況相當。在一實施例中，單株抗體不與人類血球相互作用以自發釋放發炎性細胞激素。

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

B.13 與用於毒物學研究之其他物種的交叉反應性：

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

親本mAb可選自能夠結合特異性標靶且在此項技術中熟知之各種mAb。此等包括(但不限於)抗TNF抗體(美國專利第6,258,562號)、抗IL-12抗體及/或抗IL-12p40抗體(美國專利第6,914,128號)、抗IL-18抗體(US 2005/0147610 A1)、抗C5、抗CBL、抗CD147、抗gp120、抗VLA-4、抗CD11a、抗CD18、抗VEGF、抗CD40L、抗CD-40(例如參看WO 2007124299)、抗Id、抗ICAM-1、抗CXCL13、抗CD2、抗EGFR、抗TGF-β2、抗HGF、抗cMet、抗DLL-4、抗NPR1、抗PLGF、抗ErbB3、抗E選擇素、抗Fact VII、抗Her2/neu、抗F gp、抗CD11/18、抗CD14、抗ICAM-3、抗RON、抗CD-19、抗CD80(例如參看WO 2003039486)、抗CD4、抗CD3、抗CD23、抗β2-整合素、抗α4β7、抗

CD52、抗HLA DR、抗CD22(例如參看美國專利第5,789,554號)、抗CD20、抗MIF、抗CD64 (FcR)、抗TCR αβ、抗CD2、抗Hep B、抗CA 125、抗EpCAM、抗gp120、抗CMV、抗gpIIbIIIa、抗IgE、抗CD25、抗CD33、抗HLA、抗IGF1,2、抗IGFR、抗IGF1R、抗RGMa、抗破傷風類毒素、抗VNR整合素、抗IL-1α、抗IL-1β、抗IL-1受體、抗IL-2受體、抗IL-4、抗IL-4受體、抗IL5、抗IL-5受體、抗IL-6、抗IL-8、抗IL-9、抗IL-13、抗IL-13受體、抗IL-17及抗IL-23(參看Presta LG. 2005 Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies J Allergy Clin Immunol. 116:731-6 及 http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html)。

親本mAb亦可選自各種批准使用、正經臨床試驗、或正經開發供臨床使用之治療性抗體。該等治療性抗體包括(但不限於)利妥昔單抗(rituximab，Rituxan®，IDEC/Genentech/Roche)(例如參看美國專利第5,736,137號)，一種批准用於治療非霍奇金氏淋巴瘤之嵌合抗CD20抗體；HuMax-CD20，一種當前正由Genmab開發之抗CD20，一種在美國專利第5,500,362號中描述之抗CD20抗體；AME-133(Applied Molecular Evolution)、hA20(Immunomedics, Inc.)、HumaLYM(Intracel)及PRO70769(PCT/US2003/040426，標題為「Immunoglobulin Variants and Uses Thereof」)；曲妥珠單抗(trastuzumab，Herceptin®，Genentech)(例如參看美國專利第5,677,171號)，一種批准

用於治療乳癌之人類化抗Her2/neu抗體；當前正由Genentech開發之帕妥珠單抗(pertuzumab，rhuMab-2C4，Omnitarg®)；美國專利第4,753,894中所述之抗Her2抗體；西妥昔單抗(cetuximab，Erbitux®，Imclone)(美國專利第4,943,533號；PCT WO 96/40210)，一種在臨床試驗中之用於多種癌症之嵌合抗EGFR抗體；當前正由Abgenix-Immunex-Amgen開發之ABX-EGF(美國專利第6,235,883號)；當前正由Genmab研發之HuMax-EGFr(美國第10/172,317號)；425、EMD55900、EMD62000及EMD72000(Merck KGaA)(美國專利第5,558,864號；Murthy等人，1987, Arch Biochem Biophys. 252(2):549-60；Rodeck等人，1987, J Cell Biochem. 35(4):315-20；Kettleborough等人，1991, Protein Eng. 4(7):773-83)；ICR62(Institute of Cancer Research)(PCT WO 95/20045；Modjtahedi等人，1993, J. Cell Biophys. 1993, 22(1-3):129-46；Modjtahedi等人，1993, Br J Cancer. 1993, 67(2):247-53；Modjtahedi等人，1996, Br J Cancer, 73(2):228-35；Modjtahedi等人，2003, Int J Cancer, 105(2):273-80)；TheraCIM hR3(YM Biosciences, Canada and Centro de Immunologia Molecular, Cuba)(美國專利第5,891,996號；美國專利第6,506,883號；Mateo 等人，1997, Immunotechnology, 3(1):71-81)；mAb-806(Ludwig Institue for Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering)(Jungbluth等人，2003, Proc Natl Acad Sci USA. 100(2):639-44)；KSB-102(KS Biomedix)；

MR1-1(IVAX，National Cancer Institute)(PCT WO 0162931A2)；及SC100(Scancell)(PCT WO 01/88138)；阿來組單抗(alemtuzumab，Campath®，Millenium)，一種當前批准用於治療B細胞慢性淋巴細胞性白血病之人類化mAb；莫羅莫那-CD3(muromonab-CD3，Orthoclone OKT3®)，一種由Ortho Biotech/Johnson & Johnson開發之抗CD3抗體；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan，Zevalin®)，一種由IDEC/Schering AG開發之抗CD20抗體；吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin，Mylotarg®)，一種由Celltech/Wyeth開發之抗CD33 (p67蛋白)抗體；阿法賽特(alefacept，Amevive®)，一種由Biogen開發之抗LFA-3 Fc融合體；由Centocor/Lilly開發之阿昔單抗(abciximab，ReoPro®)；由Novartis開發之巴利昔單抗(basiliximab，Simulect®)；由Medimmune開發之帕利珠單抗(palivizumab，Synagis®)；英利昔單抗(infliximab，Remicade®)，一種由Centocor開發之抗TNFα抗體；阿達木單抗(adalimumab，Humira®)，一種由Abbott開發之抗TNFα抗體；Humicade®，一種由Celltech開發之抗TNFα抗體；戈利木單抗(golimumab，CNTO-148)，一種由Centocor開發之完全人類TNF抗體；依那西普(etanercept，Enbrel®)，一種由Immunex/Amgen開發之p75 TNF受體Fc融合體；來那西普(lenercept)，一種先前由Roche開發之p55TNF受體Fc融合體；ABX-CBL，一種正由Abgenix開發之抗CD147抗體；ABX-IL8，一種正由Abgenix開發之抗IL8抗體；ABX-MA1，一種正由Abgenix

開發之抗MUC18抗體；帕姆替珠單抗(Pemtumomab，R1549，90Y-muHMFG1)，一種由Antisoma開發之抗MUC1；塞來克斯(Therex)(R1550)，一種正由Antisoma開發之抗MUC1抗體；正由Antisoma開發之安吉奧單抗(AngioMab)(AS1405)；正由Antisoma開發之HuBC-1；正由Antisoma開發之硫鉑(Thioplatin)(AS1407)；Antegren®(那他珠單抗(natalizumab))，一種正由Biogen開發之抗α-4-β-1(VLA-4)及α-4-β-7抗體；VLA-1 mAb，一種正由Biogen開發之抗VLA-1整合素抗體；LTBR mAb，一種正由Biogen開發之抗淋巴毒素β受體(LTBR)抗體；CAT-152，一種正由Cambridge Antibody Technology開發之抗TGF-β2抗體；ABT 874 (J695)，一種正由Abbott開發之抗IL-12 p40抗體；CAT-192，一種正由Cambridge Antibody Technology及Genzyme開發之抗TGFβ1抗體；CAT-213，一種正由Cambridge Antibody Technology開發之抗Eotaxin1抗體；LymphoStat-B®，一種正由Cambridge Antibody Technology及Human Genome Sciences Inc.開發之抗Blys抗體；TRAIL-R1mAb，一種正由Cambridge Antibody Technology及Human Genome Sciences, Inc.開發之抗TRAIL-R1抗體；Avastin®貝伐單抗(Avastin® bevacizumab，rhuMAb-VEGF)，一種正由Genentech開發之抗VEGF抗體；正由Genentech開發之抗HER受體家族抗體；抗組織因子(ATF)，一種正由Genentech開發之抗組織因子抗體；Xolair®(奧馬珠單抗(Omalizumab))，一種正由Genentech

開發之抗IgE抗體；Raptiva®(依法利珠單抗(Efalizumab))，一種正由Genentech及Xoma開發之抗CD11a抗體；正由Genentech及Millenium Pharmaceuticals開發之MLN-02抗體(先前為LDP-02)；HuMax CD4，一種正由Genmab開發之抗CD4抗體；HuMax-IL15，一種正由Genmab及Amgen開發之抗IL15抗體；正由Genmab及Medarex開發之HuMax-Inflam；HuMax-Cancer，一種正由Genmab及Medarex及Oxford GcoSciences開發之抗I型肝素酶抗體；正由Genmab及Amgen開發之HuMax-Lymphoma；正由Genmab開發之HuMax-TAC；正由IDEC Pharmaceuticals開發之IDEC-131及抗CD40L抗體；IDEC-151(克立昔單抗(Clenoliximab))，一種正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗CD4抗體；IDEC-114，一種正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗CD80抗體；IDEC-152，一種正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗CD23；正由IDEC Pharmaceuticals開發之抗巨噬細胞遷移因子(MIF)抗體；BEC2，一種正由Imclone開發之抗個體基因型抗體；IMC-1C11，一種正由Imclone開發之抗KDR抗體；DC101，一種正由Imclone開發之抗flk-1抗體；一種正由Imclone開發之抗VE鈣黏素抗體；CEA-Cide®(拉貝珠單抗(labetuzumab))，一種正由Immunomedics開發之抗癌胚抗原(CEA)抗體；LymphoCide®(依帕珠單抗(Epratuzumab))，一種正由Immunomedics開發之抗CD22抗體；正由Immunomedics開發之AFP-Cide；正由Immunomedics開發之MyelomaCide；正由Immunomedics開發之LkoCide；正

由Immunomedics開發之ProstaCide；MDX-010，一種正由Medarex開發之抗CTLA4抗體；MDX-060，一種正由Medarex開發之抗CD30抗體；正由Medarex開發之MDX-070；正由Medarex開發之MDX-018；正由Medarex及Immuno-Designed Molecules開發之Osidem®(IDM-1)及抗Her2抗體；HuMax®-CD4，一種正由Medarex及Genmab開發之抗CD4抗體；HuMax-IL15，一種正由Medarex及Genmab開發之抗IL15抗體；CNTO 148，一種正由Medarex及Centocor/J&J開發之抗TNFα抗體；CNTO 1275，一種正由Centocor/J&J開發之抗細胞激素抗體；MOR101及MOR102，正由MorphoSys開發之抗細胞間黏附分子-1(ICAM-1)(CD54)抗體；MOR201，一種正由MorphoSys開發之抗纖維母細胞生長因子受體3(FGFR-3)抗體；Nuvion®(維西珠單抗(visilizumab))，一種正由Protein Design Labs開發之抗CD3抗體；HuZAF®，一種正由Protein Design Labs開發之抗γ干擾素抗體；正由Protein Design Labs開發之抗α5β1整合素；正由Protein Design Labs開發之抗IL-12；ING-1，一種正由Xoma開發之抗Ep-CAM抗體；Xolair®(奧馬珠單抗)，一種由Genentech及Novartis開發之人類化抗IgE抗體；及MLN01，一種正由Xoma開發之抗β2整合素抗體，本段中所有本文引用之參考文獻以引用的方式明確併入本文中。在另一實施例中，治療劑包括KRN330(Kirin)；huA33抗體(A33，Ludwig Institute for Cancer Research)；CNTO 95(αV整合素，

Centocor)；MEDI-522(αVβ3整合素，Medimmune)；伏洛昔單抗(volociximab)(αVβ1整合素，Biogen/PDL)；人類mAb 216(B細胞糖基化抗原決定基，NCI)；BiTE MT103(雙特異性CD19×CD3，Medimmune)；4G7xH22(雙特異性B細胞×FcγR1，Medarex/Merck KGa)；rM28(雙特異性CD28×MAPG，美國專利第EP 1444268號)；MDX447(EMD 82633)(雙特異性CD64×EGFR，Medarex)；卡妥索單抗(Catumaxomab，removab)(雙特異性EpCAM×抗CD3，Trion/Fres)；厄妥索單抗(Ertumaxomab)(雙特異性HER2/CD3，Fresenius Biotech)；奧戈伏單抗(oregovomab，OvaRex)(CA-125，ViRexx)；Rencarex®(WX G250)(碳酸酐酶IX，Wilex)；CNTO 888(CCL2，Centocor)；TRC105(CD105(endoglin)，Tracon)；BMS-663513(CD137促效劑，Brystol Myers Squibb)；MDX-1342(CD19，Medarex)；西利珠單抗(Siplizumab，MEDI-507)(CD2，Medimmune)；奧法木單抗(Ofatumumab，Humax-CD20)(CD20，Genmab)；利妥昔單抗(Rituxan)(CD20，Genentech)；維塔珠單抗(veltuzumab，hA20)(CD20，Immunomedics)；依帕珠單抗(CD22，Amgen)；魯昔單抗(lumiliximab，IDEC 152)(CD23，Biogen)；莫羅莫那-CD3(CD3，Ortho)；HuM291(CD3 fc受體，PDL Biopharma)；HeFi-1(CD30，NCI)；MDX-060(CD30，Medarex)；MDX-1401(CD30，Medarex)；SGN-30(CD30，Seattle Genentics)；SGN-33(林妥珠單抗(Lintuzumab))(CD33，Seattle Genentics)；紮木單抗

(Zanolimumab，HuMax-CD4)(CD4，Genmab)；HCD122(CD40，Novartis)；SGN-40(CD40，Seattle Genentics)；Campath1h(阿來組單抗)(CD52，Genzyme)；MDX-1411(CD70，Medarex)；hLL1(EPB-1)(CD74.38，Immunomedics)；加利昔單抗(Galiximab，IDEC-144)(CD80，Biogen)；MT293(TRC093/D93)(裂解之膠原蛋白，Tracon)；HuLuc63(CS1，PDL Pharma)；伊普利單抗(ipilimumab，MDX-010)(CTLA4，Brystol Myers Squibb)；川利木單抗(Tremelimumab，替西單抗(Ticilimumab)，CP-675,2)(CTLA4，Pfizer)；HGS-ETR1(馬帕木單抗(Mapatumumab))(DR4 TRAIL-R1促效劑，Human Genome Science/Glaxo Smith Kline)；AMG-655(DR5，Amgen)；阿普單抗(Apomab)(DR5，Genentech)；CS-1008(DR5，Daiichi Sankyo)；HGS-ETR2(來沙木單抗(lexatumumab))(DR5 TRAIL-R2促效劑，HGS)；西妥昔單抗(Erbitux)(EGFR，Imclone)；IMC-11F8(EGFR，Imclone)；尼妥珠單抗(Nimotuzumab)(EGFR，YM Bio)；帕尼單抗(Panitumumab，Vectabix)(EGFR，Amgen)；紮魯木單抗(Zalutumumab，HuMaxEGFr)(EGFR，Genmab)；CDX-110(EGFRvIII，AVANT Immunotherapeutics)；阿德木單抗(adecatumumab，MT201)(Epcam，Merck)；依決洛單抗(edrecolomab，Panorex，17-1A)(Epcam，Glaxo/Centocor)；MORAb-003(葉酸鹽受體a，Morphotech)；KW-2871(神經結醣脂GD3，Kyowa)；MORAb-009(GP-9，Morphotech)；CDX-1307

(MDX-1307)(hCGb，Celldex)；曲妥珠單抗(赫賽汀(Herceptin))(HER2，Celldex)；帕妥珠單抗(rhuMAb 2C4)(HER2(DI)，Genentech)；阿泊珠單抗(apolizumab)(HLA-DR β鏈，PDL Pharma)；AMG-479(IGF-1R，Amgen)；抗IGF-1R R1507(IGF1-R，Roche)；CP 751871(IGF1-R，Pfizer)；IMC-A12(IGF1-R，Imclone)；BIIB022(IGF-1R，Biogen)；Mik-β-1(IL-2Rb(CD122)，Hoffman LaRoche)；CNTO 328(IL6，Centocor)；抗KIR(1-7F9)(殺手細胞Ig樣受體(KIR)，Novo)；Hu3S193(Lewis (y)，Wyeth, Ludwig Institute of Cancer Research)；hCBE-11(LTβR，Biogen)；HuHMFG1(MUC1，Antisoma/NCI)；RAV12(N連接碳水化合物抗原決定基，Raven)；CAL(副甲狀腺激素相關蛋白(PTH-rP)，University of California)；CT-011(PD1，CureTech)；MDX-1106(ono-4538)(PD1，Medarex/Ono)；MAb CT-011(PD1，Curetech)；IMC-3G3(PDGFRa，Imclone)；巴維昔單抗(bavituximab)(磷脂醯絲胺酸，Peregrine)；huJ591(PSMA，Cornell Research Foundation)；muJ591(PSMA，Cornell Research Foundation)；GC1008(TGFb (pan)抑制劑(IgG4)，Genzyme)；英利昔單抗(Remicade)(TNFa，Centocor)；A27.15(轉鐵蛋白受體，Salk Institute，INSERN WO 2005/111082)；E2.3(轉鐵蛋白受體，Salk Institute)；貝伐單抗(阿瓦斯汀(Avastin))(VEGF，Genentech)；HuMV833(VEGF，Tsukuba Research Lab-WO/2000/034337, University of Texas)；IMC-18F1

(VEGFR1，Imclone)；IMC-1121(VEGFR2, Imclone)。

B. 建構DVD分子：

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

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

在一實施例中，使用重組DNA技術使第一及第二可變區域彼此直接連接。在另一實施例中，可變區域係經由連接子序列連接。在一實施例中，兩個可變區域連接。三個或三個以上可變區域亦可直接連接或經由連接子序列連接。可變區域可結合相同抗原或可結合不同抗原。本發明之DVD分子可包括1個免疫球蛋白可變區域及1個非免疫球蛋白可變區域(諸如受體之配位體結合區域、酶之活性區域)。DVD分子亦可包含2個或2個以上非Ig區域。

連接子序列可為單個胺基酸或多肽序列。在一實施例中，連接子序列係選自由以下組成之群：AKTTPKLEEGEFSEAR(SEQ ID NO: 1)；AKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID

NO: 2)；AKTTPKLGG(SEQ ID NO: 3)；SAKTTPKLGG (SEQ ID NO: 4)；SAKTTP(SEQ ID NO: 5)；RADAAP(SEQ ID NO: 6)；RADAAPTVS(SEQ ID NO: 7)；RADAAA AGGPGS(SEQ ID NO: 8)；RADAAAA$(G_4S)_4$(SEQ ID NO: 9)；SAKTTPKLEEGEFSEARV(SEQ ID NO: 10)；ADAAP (SEQ ID NO: 11)；ADAAPTVSIFPP(SEQ ID NO: 12)；TVAAP (SEQ ID NO: 13)；TVAAPSVFIFPP(SEQ ID NO: 14)； QPKAAP(SEQ ID NO: 15)；QPKAAPSVTLFPP(SEQ ID NO: 16)；AKTTPP(SEQ ID NO: 17)；AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 18)；AKTTAP(SEQ ID NO: 19)；AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 20)；ASTKGP(SEQ ID NO: 21)；ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22)；GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 23)；GENKVEYAPALMALS(SEQ ID NO: 24)；GPAKELT PLKEAKVS(SEQ ID NO: 25)；GHEAAAVMQVQYPAS(SEQ ID NO: 26)。基於對若干Fab分子之晶體結構分析選擇連接子序列。在Fab或抗體分子結構中，可變區域與CH1/CL恆定區域之間存在天然可撓性鍵聯　此天然鍵聯包含約10-12個胺基酸殘基，由來自V區域之C末端的4-6個殘基及來自CL/CH1區域之N末端的4-6個殘基提供。本發明之DVD Ig係分別使用CL或CH1之N末端5-6個胺基酸殘基或11-12個胺基酸殘基作為DVD-Ig之輕鏈及重鏈中之連接子產生。CL或CH1區域之N末端殘基(尤其前5-6個胺基酸殘基)採用環構形而無穩固二級結構，因此可用作2個可變區域之間的可撓性連接子。CL或CH1區域之N末端殘基由於其

為Ig序列之一部分而為可變區域之自然延長，因此在很大程度上使任何可能由連接子及接點引起之免疫原性降至最低。

其他連接子序列可包括CL/CH1區域之任何長度之任何序列，但非CL/CH1區域之所有殘基，例如CL/CH1區域的前5-12個胺基酸殘基；輕鏈連接子可來自Cκ或Cλ；且重鏈連接子可來源於任何同型之CH1，包括Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4、Cα1、Cα2、Cδ、Cε及Cμ。連接子序列亦可來源於其他蛋白質，諸如Ig樣蛋白(例如TCR、FcR、KIR)；基於G/S之序列(例如G4S重複序列)；來源於鉸鏈區之序列；及來自其他蛋白質之其他天然序列。

在一實施例中，使用重組DNA技術使恆定區域連接至2個連接之可變區域上。在一實施例中，包含連接之重鏈可變區域的序列係連接至重鏈恆定區域而包含連接之輕鏈可變區域的序列係連接至輕鏈恆定區域。在一實施例中，恆定區域分別為人類重鏈恆定區域及人類輕鏈恆定區域。在一實施例中，DVD重鏈係進一步連接至Fc區。Fc區可為原生序列Fc區或變異Fc區。在另一實施例中，Fc區為人類Fc區。在另一實施例中，Fc區包括來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE或IgD之Fc區。

在另一實施例中，兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽經組合形成DVD-Ig分子。表2列出適用於治療疾病(例如治療癌症)之標靶的例示性抗體之VH及VL區的胺基酸序列。在一實施例中，本發明提供包含任何取向之表2中所

列VH及/或VL區中至少兩者的DVD。

表2：用於產生DVD-Ig之抗體的VH及VL區之胺基酸序列清單

SEQ ID No.	ABT 唯一ID	蛋白質區	序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
27	AB002VH	VH CD3	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQR PGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
28	AB002VL	VL CD3	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSG TSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEINR
29	AB005VH	VH RON	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNNYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
30	AB005VL	VL RON	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGFNYVDW YLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIRR
31	AB011VH	VH IGF1R	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
32	AB011VL	VL IGF1R	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYCLQHNSYPCSFGQGTKLEIKR
33	AB012VH	VH HGF	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFDYWGQGTLVTV SS
34	AB012VL	VL HGF	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVEIKR

SEQ ID No.	ABT 唯一ID	蛋白質區	序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
35	AB014VH	VH VEGF (序列1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQA PGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAY LQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVT VSS
36	AB014VL	VL VEGF (序列1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKP GKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR
37	AB015VH	VH DLL-4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQA PGKGLEWVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLVTVSS
38	AB015VL	VL DLL-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATTYYCQQSYTGTVTFGQGTKVEIKR
39	AB033VH	VH EGFR (序列1)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS PGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF KMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
40	AB033VL	VL EGFR (序列1)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRT NGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKR
41	AB047VL	VH PLGF	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLA PGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAY MQLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
42	AB047VH	VL PLGF	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLNSGMRKSFLA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLT ISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR
43	AB059VH	VH-RGMa	EVQLVESGGGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMNWIRQA PKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTVSS
44	AB059VL	VL-RGMa	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSDGYTFLEW FLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFIGSGSGTDFTLKI SRVEPEDLGVYYCFQATHDPLTFGSGTKLEIKR

SEQ ID No.	ABT 唯一ID	蛋白質區	序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
45	AB062VH	VH ErbB3 (序列1)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQP PGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
46	AB062VL	VL ErbB3 (序列1)	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLA WYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
47	AB063VH	VH ErbB3 (序列2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQA PGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVTVSS
48	AB063VL	VL ErbB3 (序列2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLEIKR
49	AB064VH	VH EGFR (序列2)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
50	AB064VL	VL EGFR (序列2)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR
51	AB067VH	VH ErbB3 (序列3)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQA PGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLVTVSS
52	AB067VL	VL ErbB3 (序列3)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVVSWYQQ HPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG
53	AB070VH	VH VEGF (序列2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQA PGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSS
54	AB070VL	VL VEGF (序列2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID No.	ABT 唯一ID	蛋白質區	序列 12345678901234567890123456789012345678901234567890
55	AB071VH	VH VEGF (序列3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQA PGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVS S
56	AB071VL	VL VEGF (序列3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKP GKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKR
57	AB059VH	VH-RGMa	EVQLVESGGGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMNWIRQA PKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTVSS
58	AB059VL	VL-RGMa	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSDGYTFLEW FLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFIGSGSGTDFTLKI SRVEPEDLGVYYCFQATHDPLTFGSGTKLEIKR
323	AB122VH	VH EGFR (序列3)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCATAGRGFPYWGQGTLVTVSS
324	AB122VL	VL EGFR (序列3)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCVQYGQFPWTFGGGTKLEIKR
325	AB123VH	VH EGFR (序列4)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWMGYISYSANTRYNPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCATAGRGFPYWGQGTLVTVSS
326	AB123VL	VL EGFR (序列4)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDISSNIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCVQYGQFPWTFGGGTKLEIKR
327	AB124VH	VH EGFR (序列5)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYNPSLRSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCATAGRGFPYWGQGTLVTVSS
328	AB124VL	VL EGFR (序列5)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCVQYGQFPWTFGGGTKLEIKR

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

C. DVD蛋白之產生

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

表現本發明重組抗體之例示性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞(包括dhfr-CHO細胞，其係描述於Urlaub及Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**: 4216-4220中，例如如R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* **159**: 601-621中所述，其係與DHFR可選標誌一起使用)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞、SP2及PER.C6細胞。當將編碼DVD蛋白之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由培養宿主細胞歷時足以使DVD蛋白在宿主細胞中表現或足以將DVD蛋白分泌至使宿主細胞生長之培養基中的時段來產生DVD蛋白。可使用標準蛋白質純化方

法自培養基回收DVD蛋白。

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

DVD-Ig之重要特徵在於其可以與習知抗體類似之方式產生及純化。DVD-Ig之產生形成具有所要雙重特異性活性之均質單一主要產物，而無對恆定區之任何序列修飾或任何種類之化學修飾。其他先前所述之產生「雙特異性」、「多特異性」及「多特異性多價」全長結合蛋白之方法不產生單一主產物，而是引起細胞內產生或分泌產生經組裝之非活性、單特異性、多特異性、多價全長結合蛋白及具有不同結合位點組合之多價全長結合蛋白的混合物。舉例而言，基於Miller及Presta(PCT公開案WO 2001/077342

(A1))所述之設計，存在重鏈與輕鏈之16種可能組合。因此，僅6.25%蛋白質可能呈所要之活性形式，而與其他15種可能組合相比，並非為單一主要產物或單一主產物。使用通常用於大規模製造之標準層析技術分離蛋白質之所要完全活性形式與蛋白質之非活性及部分活性形式仍有待證實。

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

至少50%、至少75%及至少90%之經組裝及經表現之雙可變區域免疫球蛋白分子為所要雙重特異性四價蛋白質。本發明之此態樣尤其增進本發明之商業效用。因此，本發明包括使雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈在單細胞中表現以產生「雙重特異性四價全長結合蛋白」作為單一主產物的方法。

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

本發明提供使雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈在單細胞中表現以產生「雙重特異性四價全長結合蛋白」作為單一「主產物」的方法，其中該「主產物」佔所有包含雙可變區域輕鏈及雙可變區域重鏈之經組裝蛋白質之75%以上。

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

II. 衍生之DVD結合蛋白：

一實施例提供本發明之結合蛋白經衍生化或連接於另一功能分子(例如另一肽或蛋白質)的經標記結合蛋白。舉例而言，可藉由將本發明之結合蛋白與一或多個其他分子實體功能性連接(例如藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他方式)來衍生本發明之經標記結合蛋白，該一或多個其他分子實體諸如另一抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測劑、細胞毒性劑、醫藥劑及/或可介導結合蛋白與另一分子(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區或聚組胺酸標籤)締合之蛋白質或肽。

可用來衍生本發明之結合蛋白之適用可偵測劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測劑包括螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅素及其類似物。亦可用諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶及其類似酶之可偵測酶衍生結合蛋白。當用可偵測酶衍生結合蛋白時，藉由添加其他試劑(酶使用該等試劑來產生可偵測反應產物)對其加以偵測。舉例而言，當存在可偵測劑辣根過氧化酶時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺會產生可偵測之有色反應產物。亦可以生物素衍生結合蛋白，且

經由間接量測抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合來偵測。

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

本發明之結晶結合蛋白可按照此項技術中已知之方法及如以引用的方法併入本文中的WO 02072636中所揭示產生。

本發明之另一實施例提供一種糖基化結合蛋白，其中抗體或其抗原結合部分包含一或多個碳水化合物殘基。初期活體內蛋白質產生可經歷稱為轉譯後修飾之進一步加工。詳言之，可酶促添加糖(糖基)殘基，此過程稱為糖基化。所得具有共價連接之寡醣側鏈之蛋白質稱為糖基化蛋白質或醣蛋白。抗體為在Fc區域以及可變區域中具有一或多個碳水化合物殘基之醣蛋白。Fc區域中之碳水化合物殘基對Fc區域之效應功能具有重要影響，而對抗體之抗原結合或半衰期影響極小(R. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* **21** (2005)，第11-16頁)。相對而言，可變區域之糖基化可對抗體之抗原結合活性產生影響。可變區域中之糖基化可能由於位阻作用而可能對抗體結合親和力具有負面影響(Co, M.S.等人，Mol. Immunol. (1993) 30:1361-1367)或導致對抗原之親和力增加(Wallick, S.C.等人，Exp. Med. (1988) 168: 1099-1109；Wright, A.等人，EMBO J. (1991) 10:2717

2723)。

本發明之一態樣係關於產生結合蛋白之O連接或N連接糖基化位點已突變之糖基化位點突變體。熟習此項技術者可使用標準熟知技術產生該等突變體。保留生物活性但具有增加或減小之結合活性的糖基化位點突變體為本發明之另一目標。

在另一實施例中，本發明之抗體或抗原結合部分之糖基化經修飾。舉例而言，可製備去糖基化之抗體(亦即缺乏糖基化之抗體)。糖基化可經改變以例如增加抗體對抗原之親和力。該等碳水化合物修飾可藉由例如改變抗體序列中之一或多個糖基化位點實現。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，其導致消除一或多個可變區糖基化位點從而消除彼位點處之糖基化。該去糖基化可增加抗體對抗原之親和力。該種方法進一步詳細描述於PCT公開案WO 2003016466A2及美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

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

產生糖基化改變之抗體之宿主細胞。例如參看Shields, R. L.等人，(2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740；Umana等人，(1999) Nat. Biotech. 17:176-1以及歐洲專利第EP 1,176,195號；PCT公開案WO 03/035835；WO 99/5434280，其各自以全文引用的方式併入本文中。

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

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

特定糖基化組成及模式(例如與人類細胞或預定個體動物之物種特異性細胞中所產生者相同或至少類似的糖基化組成及模式)之治療性蛋白質。

表現不同於宿主細胞之糖基化蛋白質的糖基化蛋白質可藉由基因修飾宿主細胞以表現異源糖基化酶來實現。使用此項技術中已知之技術，醫師可產生展現人類蛋白質糖基化之抗體或其抗原結合部分。舉例而言，已對酵母菌株進行基因修飾以表現非天然存在之糖基化酶，以使得此等酵母菌株中所產生之糖基化蛋白質(醣蛋白)展現與動物細胞(尤其人類細胞)之蛋白質糖基化相同的蛋白質糖基化(美國專利申請案20040018590及20020137134及PCT公開案WO 2005100584 A2)。

除結合蛋白外，本發明亦係關於對本發明之該等結合蛋白具有特異性之抗個體基因型(抗Id)抗體。抗Id抗體為識別一般與另一抗體之抗原結合區締合之獨特決定子的抗體。可藉由以結合蛋白或其含CDR之區域使動物免疫來製備抗Id。經免疫動物將識別且回應免疫抗體之個體基因型決定子且產生抗Id抗體。顯而易見，可能較易於產生併入DVD-Ig分子中之兩種或兩種以上親本抗體的抗個體基因型抗體；且藉由此項技術中充分瞭解之方法(例如BIAcore、ELISA)確認結合研究以驗證針對各親本抗體之個體基因型具有特異性之抗個體基因型抗體在DVD-Ig之情形下亦識別個體基因型(例如抗原結合位點)。針對DVD-Ig之兩個或兩個以上抗原結合位點中每一者具有特異性之抗

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

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

III. DVD-Ig之用途

鑒於本發明之結合蛋白結合於兩個或兩個以上抗原之能力，可使用該等結合蛋白以使用諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、放射免疫檢定(RIA)或組織免疫組織化學之習知免疫檢定偵測抗原(例如諸如血清或血漿之生物樣品中)。

DVD-Ig經可偵測物質直接或間接標記以便於偵測結合或未結合抗體。適合可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質。適合酶之實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；適合輔基複合物之實例包括抗生蛋白鏈菌素/生物素及抗生物素蛋白/生物素；適合螢光物質之實例包括繖酮(umbelliferone)、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、二氯三嗪基胺螢光素、丹醯氯或藻紅素；發光物質之實例包括魯米諾(luminol)；且適合放射性物質之實例包括^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm。

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

如本文所用之術語「抗原活性有害之病症」意欲包括以下疾病及其他病症，其中已展示或懷疑罹患該病症之個體中存在抗原為造成該病症之病理生理的原因，或為促使該病症惡化之因素。因此，抗原活性有害之病症為預期降低抗原活性會緩解病症之症狀及/或進展的病症。該等病症可藉由例如罹患該病症之個體之生物流體中抗原濃度增加

(例如個體之血清、血漿、滑液等中抗原濃度增加)來證實。可用本發明結合蛋白治療之病症的非限制性實例包括下文及與本發明抗體之醫藥組合物相關之章節中所論述的彼等病症。

本發明之DVD-Ig可結合一個抗原或多個抗原。該等抗原包括(但不限於)以下資料庫中所列之標靶，該等資料庫以引用的方式併入本文中。此等標靶資料庫包括下文所列之彼等：

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

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

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

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

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

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

癌症標靶(http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi)；

作為潛在抗體標靶之分泌蛋白(http://spd.cbi.pku.edu.cn/)；

蛋白激酶(http://spd.cbi.pku.edu.cn/)及

人類CD標記(http://content.labvelocity.com/tools/6/

1226/CD_table_final_locked.pdf) 及 (Zola H, 2005 CD molecules 2005: human cell differentiation molecules Blood, 106:3123-6)。

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

此外，當DVD-Ig經設計以靶向同一受體上兩個不同抗原決定基時，其可用於引發受體叢集及活化。此有益於製備促效性及拮抗性抗GPCR治療劑。在此情況下，DVD-Ig可用於靶向一個細胞上的兩個不同抗原決定基(包括環區及細胞外區域兩者上之抗原決定基)以實現叢集/信號傳導(兩個細胞表面分子)或信號傳導(一個分子上)。類似地，DVD-Ig分子可經設計以藉由靶向CTLA-4細胞外區域之兩個不同抗原決定基(或同一抗原決定基之2個複本)引發CTLA-4接合及負信號，導致免疫反應下調。CTLA-4為用於治療性處理多種免疫學病症的經臨床驗證之標靶。CTLA-4/B7相互作用藉由削弱細胞週期進展、IL-2產生及T細胞在活化後的增殖負調控T細胞活化，且CTLA-4(CD152)嚙合可下調T細胞活化及促進誘導免疫耐受。然

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

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

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

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

(細胞激素、細胞表面標記(諸如CD34)等)且以另一組結合位點結合於裝置上塗有之標靶(包括蛋白質，任何種類之抗原決定基，包括(但不限於)脂質、多醣及聚合物)。此技術具有擴展經塗佈植入物之適用性的優勢。

A. DVD-Ig在各種疾病中之用途

本發明之DVD-Ig分子亦適用作治療各種疾病之治療性分子。該等DVD分子可結合特定疾病中所涉及之一或多種標靶。各種疾病中之該等標靶之實例描述如下。

1. 人類自體免疫及發炎反應

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

SCYE1(內皮單核細胞活化細胞激素)、SPP1、TNF、TNFSF5、IFNA2、IL10RA、IL10RB、IL13、IL13RA1、IL5RA、IL9、IL9R、ABCF1、BCL6、C3、C4A、CEBPB、CRP、ICEBERG、IL1R1、IL1RN、IL8RB、LTB4R、TOLLIP、FADD、IRAK1、IRAK2、MYD88、NCK2、TNFAIP3、TRADD、TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF4、TRAF5、TRAF6、ACVR1、ACVR1B、ACVR2、ACVR2B、ACVRL1、CD28、CD3E、CD3G、CD3Z、CD69、CD80、CD86、CNR1、CTLA4、CYSLTR1、FCER1A、FCER2、FCGR3A、GPR44、HAVCR2、OPRD1、P2RX7、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、BLR1、CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL13、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CX3CL1、CX3CR1、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCR4、GPR2、SCYE1、SDF2、XCL1、XCL2、XCR1、AMH、AMHR2、BMPR1A、BMPR1B、BMPR2、C19orf10(IL27w)、CER1、CSF1、CSF2、CSF3、DKFZp451J0118、FGF2、GFI1、IFNA1、IFNB1、IFNG、IGF1、IL1A、IL1B、IL1R1、IL1R2、IL2、IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL3、IL4、IL4R、IL5、

IL5RA、IL6、IL6R、IL6ST、IL7、IL8、IL8RA、IL8RB、IL9、IL9R、IL10、IL10RA、IL10RB、IL11、IL11RA、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL13、IL13RA1、IL13RA2、IL15、IL15RA、IL16、IL17、IL17R、IL18、IL18R1、IL19、IL20、KITLG、LEP、LTA、LTB、LTB4R、LTB4R2、LTBR、MIF、NPPB、PDGFB、TBX21、TDGF1、TGFA、TGFB1、TGFB1I1、TGFB2、TGFB3、TGFBI、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TH1L、TNF、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF7、TNFRSF8、TNFRSF9、TNFRSF11A、TNFRSF21、TNFSF4、TNFSF5、TNFSF6、TNFSF11、VEGF、ZFPM2及RNF110(ZNF144)。在一態樣中，提供能夠結合一或多個本文所列標靶之DVD-Ig。

2. 哮喘

過敏性哮喘特徵在於存在嗜伊紅血球增多、杯狀細胞化生、上皮細胞改變、氣管過度反應(AHR)以及Th2及Th1細胞激素表現以及血清IgE含量升高。目前廣泛認可氣管炎症為哮喘發病機制之關鍵因素，涉及諸如T細胞、B細胞、嗜伊紅血球、肥大細胞及巨噬細胞之發炎性細胞及其分泌之介體(包括細胞激素及趨化因子)的複雜相互作用。皮質類固醇為當今用於哮喘之最重要的消炎治療劑，然而其作用機制不具特異性，且存在安全性問題，尤其在青少年患者群體中更是如此。因此有必要開發更具特異性及靶向性之治療。愈來愈多跡象表明小鼠中之IL-13模擬許多哮喘

特徵，包括AHR、黏液分泌過多及氣管纖維化，而與嗜伊紅血球發炎無關(Finotto等人，International Immunology (2005), 17(8), 993-1007；Padilla等人，Journal of Immunology (2005), 174(12), 8097-8105)。

已暗示IL-13在引起與哮喘相關之病理學反應中起關鍵作用。降低IL-13在肺中之效應的抗IL-13 mAb療法之發展為激勵人心的新方法，其作為哮喘之新穎治療具有相當大的前景。然而，哮喘發病機制中亦涉及具有差異免疫球蛋白路徑之其他介體，且除IL-13之外亦阻斷此等介體可提供額外治療益處。該等標靶對包括(但不限於)IL-13及促炎性細胞激素，諸如腫瘤壞死因子-α(TNF-α)。TNF-α可增強哮喘之發炎反應，且可能與疾病嚴重程度相關聯(McDonnell等人，Progress in Respiratory Research (2001), 31(New Drugs for Asthma, Allergy and COPD), 247-250)。此表明阻斷IL-13及TNF-α兩者可能具有有益作用，尤其在嚴重氣管疾病中更是如此。在另一實施例中，本發明之DVD-Ig結合標靶IL-13及TNFα，且用於治療哮喘。

可評估炎症及AHR之動物模型(諸如OVA誘導哮喘之小鼠模型)在此項技術中已知，且可用於測定各種DVD-Ig分子治療哮喘之能力。用於研究哮喘之動物模型揭示於Coffman等人，Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1875-1879；Lloyd等人，Advances in Immunology (2001), 77, 263-295；Boyce等人，Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1869-1873；及Snibson等人，

Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (2005), 35(2), 146-52中。除對此等標靶對之常規安全性評估以外，可能有必要針對免疫抑制度進行特定測試且其有助於選擇最佳標靶對(參看Luster等人，Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43；Descotes等人，Developments in biological standardization (1992), 77 99-102；Hart等人，Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257)。

基於本文揭示之基本原理且使用功效及安全性之相同評價模型，可測定DVD-Ig分子可結合且適用於治療哮喘之其他標靶對。在一實施例中，該等標靶包括(但不限於)IL-13與IL-1β，因為IL-1β亦涉及於哮喘之發炎反應中；IL-13與炎症中涉及之細胞激素及趨化因子，諸如IL-13與IL-9；IL-13與IL-4；IL-13與IL-5；IL-13與IL-25；IL-13與TARC；IL-13與MDC；IL-13與MIF；IL-13與TGF-β；IL-13與LHR促效劑；IL-13與CL25；IL-13與SPRR2a；IL-13與SPRR2b；及IL-13與ADAM8。本發明亦提供能夠結合哮喘中涉及之一或多個標靶的DVD-Ig，該(等)標靶選自由以下組成之群：CSF1(MCSF)、CSF2(GM-CSF)、CSF3(GCSF)、FGF2、IFNA1、IFNB1、IFNG、組織胺及組織胺受體、IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL4、IL5、IL6、IL7、IL8、IL9、IL10、IL11、IL12A、IL12B、IL13、IL14、IL15、IL16、IL17、IL18、IL19、KITLG、PDGFB、IL2RA、IL4R、IL5RA、IL8RA、

IL8RB、IL12RB1、IL12RB2、IL13RA1、IL13RA2、IL18R1、TSLP、CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL13、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL22、CCL24、CX3CL1、CXCL1、CXCL2、CXCL3、XCL1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CX3CR1、GPR2、XCR1、FOS、GATA3、JAK1、JAK3、STAT6、TBX21、TGFB1、TNF、TNFSF6、YY1、CYSLTR1、FCER1A、FCER2、LTB4R、TB4R2、LTBR及殼質酶。

3. 類風濕性關節炎

類風濕性關節炎(RA)為一種全身性疾病，其特徵在於關節滑膜中之慢性發炎反應，且與軟骨退化及近關節骨磨損有關。患病關節中表現包括TNF、趨化因子及生長因子之許多促炎性細胞激素。向RA小鼠模型全身性投與抗TNF抗體或sTNFR融合蛋白顯示消炎及關節保護。藉由靜脈內投與英利昔單抗(Harriman G, Harper LK, Schaible TF. 1999 Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. Ann Rheum Dis 58增刊1:I61-4)(一種嵌合抗TNF mAb)阻斷RA患者之TNF活性的臨床研究已提供跡象表明TNF調控IL-6、IL-8、MCP-1及VEGF產生、免疫及發炎性細胞至關節中之募集、血管生成及降低基質金屬蛋白酶1及3血液含量。類風濕性關節炎之發炎路徑的較佳理解導致鑑別類風濕性關節炎中涉及的其他治療標靶。過去幾年中，已在隨機對照試驗中測試

有前景之治療劑，諸如介白素-6拮抗劑(由Chugai, Roche開發之IL-6受體抗體MRA)(參看Nishimoto, Norihiro等人，Arthritis & Rheumatism (2004), 50(6), 1761-1769)、CTLA4Ig(阿巴西普(abatacept)，Genovese Mc等人，2005 Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 353:1114-23.)及抗B細胞療法(利妥昔單抗，Okamoto H, Kamatani N. 2004 Rituximab for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 351:1909)。已鑑別出其他細胞激素，且已顯示其在動物模型中具有益處，包括介白素-15(治療性抗體HuMax-IL_15、AMG 714，參看Baslund, Bo等人，Arthritis & Rheumatism (2005), 52(9), 2686-2692)、介白素-17及介白素-18，且目前正在進行此等試劑之臨床試驗。雙重特異性抗體療法組合抗TNF及另一介體在提高臨床功效及/或患者覆蓋範圍方面具有極大潛力。舉例而言，阻斷TNF及VEGF可能根除炎症及血管生成，其皆涉及於RA病理生理學中。亦涵蓋以特異性DVD Ig阻斷RA中涉及之其他標靶對，包括(但不限於)TNF與IL-18；TNF與IL-12；TNF與IL-23；TNF與IL-1β；TNF與MIF；TNF與IL-17；TNF與IL-15。除對此等標靶對之常規安全性評估以外，可能有必要針對免疫抑制度進行特定測試且其有助於選擇最佳標靶對(參看Luster等人，Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43；Descotes等人，Developments in biological standardization (1992), 77 99-102；Hart等人，Journal of Allergy and

Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257)。可使用臨床前動物RA模型(諸如膠原蛋白誘導關節炎之小鼠模型)評估DVD Ig分子是否將適用於治療類風濕性關節炎。其他適用模型亦為此項技術中所熟知(參看Brand DD., Comp Med. (2005) 55(2):114-22)。基於人類及小鼠直系同源物之親本抗體之交叉反應性(例如人類及小鼠TNF、人類及小鼠IL-15等之反應性)，可以「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig分子進行小鼠CIA模型中之驗證研究；簡言之，基於兩個(或兩個以上)小鼠標靶特異性抗體之DVD-Ig可在可能的程度上匹配用於人類DVD-Ig建構之親本人類抗體或人類化抗體之特徵(類似親和力、類似中和效能、類似半衰期等)。

4. SLE

SLE之免疫病原性特點為多株B細胞活化，此導致高球蛋白血症、產生自體抗體及形成免疫複合物。基本異常似乎為T細胞由於全身性T細胞功能障礙而無法抑制禁忌B細胞純系。此外，若干細胞激素(諸如IL-10)以及起始第二信號之協同刺激分子(諸如CD40及CD40L、B7及CD28及CTLA-4)促進B細胞與T細胞相互作用。此等相互作用以及免疫複合物及細胞凋亡物質的吞噬細胞清除受損使免疫反應及由此導致之組織損傷持續。以下標靶可涉及於SLE中且可潛在地用於供治療性干預的DVD-Ig方法中：B細胞靶向療法：CD-20、CD-22、CD-19、CD28、CD4、CD80、HLA-DRA、IL10、IL2、IL4、TNFRSF5、TNFRSF6、

TNFSF5、TNFSF6、BLR1、HDAC4、HDAC5、HDAC7A、HDAC9、ICOSL、IGBP1、MS4A1、RGS1、SLA2、CD81、IFNB1、IL10、TNFRSF5、TNFRSF7、TNFSF5、AICDA、BLNK、GALNAC4S-6ST、HDAC4、HDAC5、HDAC7A、HDAC9、IL10、IL11、IL4、INHA、INHBA、KLF6、TNFRSF7、CD28、CD38、CD69、CD80、CD83、CD86、DPP4、FCER2、IL2RA、TNFRSF8、TNFSF7、CD24、CD37、CD40、CD72、CD74、CD79A、CD79B、CR2、IL1R2、ITGA2、ITGA3、MS4A1、ST6GAL1、CD1C、CHST10、HLA-A、HLA-DRA及NT5E.；協同刺激信號：CTLA4或B7.1/B7.2；抑制B細胞存活：BlyS、BAFF；補體失活：C5；細胞激素調節：關鍵原理在於任何組織中之淨生物反應均係促炎性細胞激素或消炎細胞激素局部含量之間的平衡結果(參看Sfikakis PP等人2005 Curr Opin Rheumatol 17:550-7)。SLE視作Th-2驅動之疾病，已證實其血清IL-4、IL-6、IL-10升高。亦涵蓋能夠結合一或多種選自由以下組成之群之標靶的DVD-Ig：IL-4、IL-6、IL-10、IFN-α及TNF-α。本文所述之標靶組合將增強針對SLE之治療功效，其可在多種狼瘡臨床前模型中得以測試(參看Peng SL (2004) Methods Mol Med.; 102:227-72)。基於人類及小鼠直系同源物之親本抗體之交叉反應性(例如人類及小鼠CD20、人類及小鼠干擾素α等之反應性)，可以「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig分子進行小鼠狼瘡模型中之驗證研究；簡言之，基於兩個

(或兩個以上)小鼠標靶特異性抗體之DVD-Ig可在可能之程度上匹配用於人類DVD-Ig建構之親本人類抗體或人類化抗體之特徵(類似親和力、類似中和效能、類似半衰期等)。

5. 多發性硬化症

多發性硬化症(MS)為病因基本上未知之一種複雜的人類自體免疫型疾病。在整個神經系統中髓鞘鹼性蛋白(MBP)的免疫破壞為多發性硬化症之主要病理。MS為具有涉及CD4+及CD8+ T細胞浸潤之複雜病理及中樞神經系統內之反應之疾病。細胞激素、反應性氮物質及協同刺激分子在CNS中之表現皆已在MS中描述。主要考慮因素為促進產生自體免疫的免疫機制。詳言之，抗原表現、細胞激素與白血球相互作用及有助於平衡/調節其他T細胞(諸如Th1及Th2細胞)之調控性T細胞為治療標靶鑑別之重要方面。

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

TWEAK為TNF家族之成員，其組成性表現於中樞神經系統(CNS)中，視細胞類型而定具有促炎性、增殖性或細胞凋亡效應。其受體Fn14係由內皮細胞、反應性星形膠質細胞及神經元表現於CNS中。在實驗性自體免疫腦脊髓炎

(EAE)期間，脊髓中之TWEAK及Fn14 mRNA表現增加。對C57BL/6小鼠之髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)誘發之EAE進行抗TWEAK抗體治療在預致敏階段後治療小鼠時會引起疾病嚴重度及白血球浸潤降低。

本發明之一態樣係關於能夠結合一或多種(例如兩種)選自由以下組成之群之標靶的DVD Ig分子：IL-12、TWEAK、IL-23、CXCL13、CD40、CD40L、IL-18、VEGF、VLA-4、TNF、CD45RB、CD200、IFNγ、GM-CSF、FGF、C5、CD52及CCR2。一實施例包括雙重特異性抗IL-12/TWEAK DVD Ig作為有益於治療MS之治療劑。

若干用於評估DVD分子治療MS之適用性的動物模型為此項技術所已知(參看Steinman L等人，(2005) Trends Immunol. 26(11):565-71；Lublin FD.等人，(1985) Springer Semin Immunopathol. 8(3):197-208；Genain CP等人，(1997) J Mol Med. 75(3):187-97；Tuohy VK等人，(1999) J Exp Med. 189(7):1033-42；Owens T等人，(1995) Neurol Clin. 13(1):51-73；及't Hart BA等人，(2005) J Immunol 175(7):4761-8)。基於人類及動物物種直系同源物之親本抗體交叉反應性(例如人類及小鼠IL-12、人類及小鼠TWEAK等之反應性)，可以「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig分子進行小鼠EAE模型中之驗證研究；簡言之，基於兩個(或兩個以上)小鼠標靶特異性抗體之DVD-Ig可在可能的程度上匹配用於人類DVD-Ig構築體之親本人類抗體

或人類化抗體之特徵(類似親和力、類似中和效能、類似半衰期等)。相同概念適用於其他非齧齒動物物種之動物模型，其中將選擇「匹配之替代抗體」產生之DVD-Ig用於預期藥理學且可能的安全性研究。除對此等標靶對之常規安全性評估以外，有必要針對免疫抑制度進行特定測試且其適用於選擇最佳標靶對(參看Luster等人，Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43；Descotes等人，Developments in biological standardization (1992), 77 99-102；Jones R. 2000 Rovelizumab (ICOS Corp). IDrugs.3(4):442-6)。

6. 敗血症

敗血症之病理生理係由革蘭氏陰性生物體(脂多醣[LPS]、脂質A、內毒素)及革蘭氏陽性生物體(脂磷壁酸(lipoteichoic acid)、肽聚糖)之外膜組分起始。此等外膜組分能夠結合於單核細胞表面上之CD14受體。根據最近描述之toll樣受體，接著將信號傳遞至細胞，導致最終產生促炎性細胞激素腫瘤壞死因子-α(TNF-α)及介白素-1(IL-1)。嚴重發炎及免疫反應為敗血性休克之基本特徵，且在由敗血症誘導之組織損傷、多器官衰竭及死亡之發病機制中起重要作用。細胞激素(尤其腫瘤壞死因子(TNF)及介白素(IL-1))已經展示為敗血性休克之關鍵介體。此等細胞激素對組織具有直接毒性作用；其亦活化磷脂酶A2。此等及其他效應導致血小板活化因子濃度增加、促進氧化氮合成酶活性、促進嗜中性白血球之組織浸潤及促進嗜中性白血球活性。

對敗血症及敗血性休克之治療仍為臨床難題，且以針對發炎反應之生物反應調節劑(亦即抗TNF、抗MIF)進行之新近前瞻性試驗僅展示中等臨床益處。最近，關注轉向目的在於逆轉免疫抑制伴發期之治療。對實驗動物及危重患者之研究已表明淋巴器官及一些實質組織之細胞凋亡增強促成此免疫抑制、無反應性及器官系統功能障礙。在敗血症症候群期間，淋巴細胞細胞凋亡可由缺乏IL-2或由釋放糖皮質激素、顆粒酶或所謂之「死亡」細胞激素(即腫瘤壞死因子α或Fas配位體)引發。細胞凋亡經由胞內及/或粒線體卡斯蛋白酶之自體活化繼續進行，該自體活化可受Bcl-2家族之促細胞凋亡及抗細胞凋亡成員影響。在實驗動物中，用細胞凋亡抑制劑治療不僅可防止淋巴細胞之細胞凋亡；其亦可改善結果。儘管對抗細胞凋亡劑之臨床試驗在很大程度上歸因於與其投藥及組織靶向相關之技術困難而難以進行，但抑制淋巴細胞細胞凋亡代表用於敗血症患者之有吸引力的治療標靶。同樣，靶向發炎性介體及細胞凋亡介體之雙重特異性藥劑可具有額外益處。本發明之一態樣係關於能夠結合一或多種選自由以下組成之群的涉及於敗血症中之標靶(在一實施例，兩種標靶)的DVD-Ig：TNF、IL-1、MIF、IL-6、IL-8、IL-18、IL-12、IL-23、FasL、LPS、Toll樣受體、TLR-4、組織因子、MIP-2、ADORA2A、CASP1、CASP4、IL-10、IL-1B、NFKB1、PROC、TNFRSF1A、CSF3、CCR3、IL1RN、MIF、NFKB1、PTAFR、TLR2、TLR4、GPR44、HMOX1、中期

因子(midkine)、IRAK1、NFKB2、SERPINA1、SERPINE1及TREM1。該等DVD Ig對於敗血症之功效可在此項技術中已知之臨床前動物模型中評估(參看Buras JA等人，(2005) Nat Rev Drug Discov. 4(10):854-65及Calandra T等人，(2000) Nat Med. 6(2):164-70)。

7. 神經病症

7.1. 神經退化性疾病

慢性神經退化性疾病通常為年齡相關性疾病，其特徵在於神經元功能進行性喪失(神經元細胞死亡、脫髓鞘)、運動性喪失及記憶力喪失。關於慢性神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病)之基礎之機制的新興知識展示複雜病源學且已認可多種因素造成其產生及進展，例如年齡、血糖狀況、類澱粉蛋白產生及多聚化、晚期糖基化終點產物(AGE)(其結合其受體RAGE(AGE之受體))積聚、腦氧化應激增加、腦血流量減少、包括發炎性細胞激素及趨化因子之釋放的神經炎症、神經元功能障礙及微神經膠質細胞活化。因此，此等慢性神經退化性疾病代表多種細胞類型與介體之間的複雜相互作用。針對該等疾病之治療策略有限且主要為用非特異性消炎劑(例如皮質類固醇、COX抑制劑)阻斷發炎過程或使用防止神經元喪失及/或突觸功能之藥劑。此等治療不能終止疾病進展。新近研究表明更具靶向性之療法(諸如針對可溶性A-b肽(包括A-b寡聚形式)之抗體)不僅可有助於終止疾病進展且亦可有助於維持記憶力。此等初步觀測結果表明靶向一種以上疾病介體(例如

A-b及促炎性細胞激素(諸如TNF))之特異性療法對慢性神經退化性疾病所提供的治療功效甚至比靶向單一疾病機制(例如單獨可溶性A-b)所觀測到之治療功效更好(參看C.E. Shepherd等人，Neurobiol Aging. 2005年10月24日；Nelson RB., Curr Pharm Des. 2005; 11:3335；William L. Klein.; Neurochem Int. 2002; 41:345；Michelle C Janelsins等人，J Neuroinflammation. 2005; 2:23；Soloman B., Curr Alzheimer Res. 2004; 1:149；Igor Klyubin等人，Nat Med. 2005; 11:556-61；Arancio O等人，EMBO Journal (2004) 1-10；Bornemann KD等人，Am J Pathol. 2001; 158:63；Deane R等人，Nat Med. 2003; 9:907-13；及Eliezer Masliah等人，Neuron. 2005;46:857)。

本發明之DVD-Ig分子可結合一或多種涉及於諸如阿茲海默氏病之慢性神經退化性疾病中的標靶。該等標靶包括(但不限於)涉及於AD發病機制中之任何可溶性或細胞表面介體，例如AGE(S100 A、兩性黴素)、促炎性細胞激素(例如IL-1)、趨化因子(例如MCP 1)、抑制神經再生之分子(例如Nogo、RGM A)、增強神經突生長之分子(神經營養素(neurotrophin))。DVD-Ig分子之功效可在諸如過度表現類澱粉前驅蛋白或RAGE且形成阿茲海默氏病樣症狀之轉殖基因小鼠的臨床前動物模型中得以驗證。此外，可建構DVD-Ig分子且測試其在動物模型中之功效，且可選擇最佳治療性DVD-Ig在人類患者中進行測試。DVD-Ig分子亦可用於治療其他神經退化性疾病，諸如帕金森氏病。α-突

觸核蛋白(Alpha-Synuclein)涉及於帕金森氏病的病理中。能夠靶向α-突觸核蛋白及發炎性介體(諸如TNF、IL-1、MCP-1)之DVD-Ig可證明為帕金森氏病之有效療法且涵蓋於本發明中。

7.2 神經元再生及脊髓損傷

儘管對病理機制的認識增加，但脊髓損傷(SCI)仍為一種破壞性病狀且代表特徵在於高醫藥需求之醫學適應症。大多數脊髓損傷為挫傷或壓傷且原發性損傷後通常為使初始損傷惡化且引起病變區域顯著擴大有時10倍以上之繼發性損傷機制(發炎性介體，例如細胞激素及趨化因子)。SCI中之此等原發性及繼發性機制與其他方式(例如中風)引起之腦損傷之機制極類似。不存在令人滿意之治療且高劑量快速注射甲潑尼龍(methylprednisolone)(MP)為唯一在損傷後8小時之窄時間窗內使用之治療。然而，此治療僅意欲預防繼發性損傷而不引起任何顯著功能恢復。其由於缺乏明確功效且不利作用嚴重(如免疫抑制伴有後續感染及嚴重組織病理學肌肉改變)而受到嚴厲批評。無其他刺激內源再生潛能之藥物、生物劑或小分子獲批准，但近年來有前景之治療原理及藥物候選物已在SCI動物模型中展示功效。在很大程度上，人類SCI功能恢復之缺乏係由抑制病變部位處、疤痕組織中、髓鞘中以及損傷相關細胞上之神經突生長之因子所引起。該等因子為髓鞘相關蛋白NogoA、OMgp及MAG、RGM A、疤痕相關CSPG(硫酸軟骨素蛋白聚糖)及反應性星形膠質細胞上之抑制因子(一些

信號蛋白(semaphorin)及蝶素(ephrin))。然而，在病變部位處不僅發現生長抑制性分子且亦發現神經突生長刺激因子(如神經營養素、層黏連蛋白、L1及其他因子)。神經突生長抑制性分子及生長促進分子之此組合可解釋阻斷如NogoA或RGM A之單一因子會在齧齒動物SCI模型中引起顯著功能恢復，因為減小抑制性影響可使平衡自生長抑制作用轉向生長促進作用。然而，在阻斷單一神經突外生長抑制分子下觀測到之恢復不完全。為實現更快且更顯著之恢復，可能需要阻斷兩種神經突外生長抑制分子(例如Nogo及RGM A)，或阻斷神經突外生長抑制分子且增強神經突外生長增強分子(例如Nogo與神經營養素)之功能，或阻斷神經突外生長抑制分子(例如Nogo)及促炎性分子(例如TNF)(參看McGee AW等人，Trends Neurosci. 2003; 26:193；Marco Domeniconi等人，J Neurol Sci. 2005; 233:43；Milan Makwana1等人，FEBS J. 2005; 272:2628；Barry J. Dickson, Science. 2002; 298:1959；Felicia Yu Hsuan Teng等人，J Neurosci Res. 2005; 79:273；Tara Karnezis等人，Nature Neuroscience 2004; 7, 736；Gang Xu等人，J. Neurochem.2004; 91; 1018)。

在一態樣中，提供能夠結合以下標靶對之DVD-Ig：諸如NgR與RGM A；NogoA與RGM A；MAG與RGM A；OMGp與RGM A；RGM A與RGM B；CSPG與RGM A；聚集蛋白聚糖(aggrecan)、中期因子、神經蛋白聚糖(neurocan)、多功能蛋白聚糖(versican)、磷酸蛋白聚糖

(phosphacan)、Te38與TNF-α；與促進樹突及軸突萌芽之抗體組合之Aβ球聚體特異性抗體。樹突病理為AD之極早徵兆且已知NOGO A限制樹突生長。可將該類型之ab與SCI-候選物(髓鞘-蛋白質)Ab中之任一者組合。其他DVD-Ig標靶可包括NgR-p75、NgR-Troy、NgR-Nogo66(Nogo)、NgR-Lingo、Lingo-Troy、Lingo-p75、MAG或Omgp之任何組合。此外，標靶亦可包括涉及抑制神經突之任何可溶性或細胞表面之介體，例如Nogo、Ompg、MAG、RGM A、信號蛋白、蝶素、可溶A-b、促炎性細胞激素(例如IL-1)、趨化因子(例如MIP 1a)、抑制神經再生之分子。抗nogo/抗RGM A或類似DVD-Ig分子之功效可在脊髓損傷之臨床前動物模型中得以驗證。此外，可建構此等DVD-Ig分子且測試其在動物模型中之功效，且可選擇最佳治療性DVD-Ig在人類患者中進行測試。此外，可建構靶向單一受體(例如結合三種配位體Nogo、Ompg及MAG之Nogo受體以及結合A-b及S100 A之RAGE)上之兩個不同配位體結合位點的DVD-Ig分子。此外，在如多發性硬化症之免疫疾病中，例如nogo及nogo受體之神經突外生長抑制劑亦在防止神經再生中起作用。對nogo-nogo受體相互作用之抑制已在多發性硬化症之動物模型中展示增強之恢復。因此，可阻斷一種免疫介體(例如細胞激素，如IL-12)及神經突外生長抑制分子(例如nogo或RGM)功能的DVD-Ig分子之功效可提供比單獨阻斷免疫或神經突外生長抑制分子之功效更快且更大之功效。

8. 腫瘤病症

單株抗體療法已顯現為癌症之重要治療模式(von Mehren M等人，2003 Monoclonal antibody therapy for cancer. Annu Rev Med.;54:343-69)。抗體可藉由誘導細胞凋亡、重導向細胞毒性、干擾配位體-受體相互作用或阻止對贅生性表型關鍵之蛋白質表現來發揮抗腫瘤作用。此外，抗體可靶向腫瘤微環境之組分，擾亂重要結構，諸如腫瘤相關血管結構形成。抗體亦可靶向配位體為生長因子之受體，諸如表皮生長因子受體。抗體因此抑制刺激細胞生長之天然配位體結合於靶向之腫瘤細胞。或者，抗體可誘導抗個體基因型網狀物、補體介導之細胞毒性或抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。使用靶向兩種各別腫瘤介體之雙重特異性抗體相較於單特異性療法將可能提供額外益處。亦涵蓋能夠結合以下標靶對來治療腫瘤疾病之DVD Ig：IGF1及IGF2；IGF1/2及HER-2；VEGFR及EGFR；CD20及CD3；CD138及CD20；CD38及CD20；CD38及CD138；CD40及CD20；CD138及CD40；CD38及CD40；CD-20及CD-19；CD-20及EGFR；CD-20及CD-80；CD-20及CD-22；CD-3及HER-2；CD-3及CD-19；EGFR及HER-2；EGFR及CD-3；EGFR及IGF1,2；EGFR及IGF1R；EGFR及RON；EGFR及HGF；EGFR及c-MET；HER-2及IGF1,2；HER-2及IGF1R；RON及HGF；VEGF及EGFR；VEGF及HER-2；VEGF及CD-20；VEGF及IGF1,2；VEGF及DLL4；VEGF及HGF；VEGF及RON；VEGF及NRP1；CD20及

CD3；VEGF及PLGF；DLL4及PLGF；ErbB3及EGFR；HGF及ErbB3；HER-2及ErbB3；c-Met及ErbB3；HER-2及PLGF；HER-2及HER-2；EGFR及EGFR；EGFR及DLL-4；EGFR及PLGF；EGFR及RGMa；EGFR及破傷風類毒素；VEGF及破傷風類毒素；及破傷風類毒素及破傷風類毒素。

在另一實施例中，本發明之DVD能夠結合VEGF及磷脂醯絲胺酸；VEGF及ErbB3；VEGF及PLGF；VEGF及ROBO4；VEGF及BSG2；VEGF及CDCP1；VEGF及ANPEP；VEGF及c-MET；HER-2及ERB3；HER-2及BSG2；HER-2及CDCP1；HER-2及ANPEP；EGFR及CD64；EGFR及BSG2；EGFR及CDCP1；EGFR及ANPEP；IGF1R及PDGFR；IGF1R及VEGF；IGF1R及CD20；CD20及CD74；CD20及CD30；CD20及DR4；CD20及VEGFR2；CD20及CD52；CD20及CD4；HGF及c-MET；HGF及NRP1；HGF及磷脂醯絲胺酸；ErbB3及IGF1R；ErbB3及IGF1,2；c-Met及Her-2；c-Met及NRP1；c-Met及IGF1R；IGF1,2及PDGFR；IGF1,2及CD20；IGF1,2及IGF1R；IGF2及EGFR；IGF2及HER2；IGF2及CD20；IGF2及VEGF；IGF2及IGF1R；IGF1及IGF2；PDGFRa及VEGFR2；PDGFRa及PLGF；PDGFRa及VEGF；PDGFRa及c-Met；PDGFRa及EGFR；PDGFRb及VEGFR2；PDGFRb及c-Met；PDGFRb及EGFR；RON及c-Met；RON及MTSP1；RON及MSP；RON及CDCP1；VGFR1及PLGF；VGFR1及RON；

VGFR1及EGFR；VEGFR2及PLGF；VEGFR2及NRP1；VEGFR2及RON；VEGFR2及DLL4；VEGFR2及EGFR；VEGFR2及ROBO4；VEGFR2及CD55；LPA及S1P；EPHB2及RON；CTLA4及VEGF；CD3及EPCAM；CD40及IL6；CD40及IGF；CD40及CD56；CD40及CD70；CD40及VEGFR1；CD40及DR5；CD40及DR4；CD40及APRIL；CD40及BCMA；CD40及RANKL；CD28及MAPG；CD80及CD40；CD80及CD30；CD80及CD33；CD80及CD74；CD80及CD2；CD80及CD3；CD80及CD19；CD80及CD4；CD80及CD52；CD80及VEGF；CD80及DR5；CD80及VEGFR2；CD22及CD20；CD22及CD80；CD22及CD40；CD22及CD23；CD22及CD33；CD22及CD74；CD22及CD19；CD22及DR5；CD22及DR4；CD22及VEGF；CD22及CD52；CD30及CD20；CD30及CD22；CD30及CD23；CD30及CD40；CD30及VEGF；CD30及CD74；CD30及CD19；CD30及DR5；CD30及DR4；CD30及VEGFR2；CD30及CD52；CD30及CD4；CD138及RANKL；CD33及FTL3；CD33及VEGF；CD33及VEGFR2；CD33及CD44；CD33及DR4；CD33及DR5；DR4及CD137；DR4及IGF1,2；DR4及IGF1R；DR4及DR5；DR5及CD40；DR5及CD137；DR5及CD20；DR5及EGFR；DR5及IGF1,2；DR5及IGFR；DR5及HER-2；EGFR及DLL4。其他標靶組合包括EGF/erb-2/erb-3家族中之一或多個成員。腫瘤疾病中所涉及的DVD Ig可結合之其他標靶(一或多種)包括(但不限

於)選自由以下組成之群的彼等：CD52、CD20、CD19、CD3、CD4、CD8、BMP6、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、IL24、INHA、TNF、TNFSF10、BMP6、EGF、FGF1、FGF10、FGF11、FGF12、FGF13、FGF14、FGF16、FGF17、FGF18、FGF19、FGF2、FGF20、FGF21、FGF22、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、GRP、IGF1、IGF2、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、INHA、TGFA、TGFB1、TGFB2、TGFB3、VEGF、CDK2、FGF10、FGF18、FGF2、FGF4、FGF7、IGF1R、IL2、BCL2、CD164、CDKN1A、CDKN1B、CDKN1C、CDKN2A、CDKN2B、CDKN2C、CDKN3、GNRH1、IGFBP6、IL1A、IL1B、ODZ1、PAWR、PLG、TGFB1I1、AR、BRCA1、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、E2F1、EGFR、ENO1、ERBB2、ESR1、ESR2、IGFBP3、IGFBP6、IL2、INSL4、MYC、NOX5、NR6A1、PAP、PCNA、PRKCQ、PRKD1、PRL、TP53、FGF22、FGF23、FGF9、IGFBP3、IL2、INHA、KLK6、TP53、CHGB、GNRH1、IGF1、IGF2、INHA、INSL3、INSL4、PRL、KLK6、SHBG、NR1D1、NR1H3、NR1I3、NR2F6、NR4A3、ESR1、ESR2、NR0B1、NR0B2、NR1D2、NR1H2、NR1H4、NR1I2、NR2C1、NR2C2、NR2E1、NR2E3、NR2F1、NR2F2、NR3C1、NR3C2、NR4A1、NR4A2、NR5A1、NR5A2、NR6A1、PGR、RARB、FGF1、FGF2、FGF6、KLK3、KRT1、APOC1、

BRCA1、CHGA、CHGB、CLU、COL1A1、COL6A1、EGF、ERBB2、ERK8、FGF1、FGF10、FGF11、FGF13、FGF14、FGF16、FGF17、FGF18、FGF2、FGF20、FGF21、FGF22、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、GNRH1、IGF1、IGF2、IGFBP3、IGFBP6、IL12A、IL1A、IL1B、IL2、IL24、INHA、INSL3、INSL4、KLK10、KLK12、KLK13、KLK14、KLK15、KLK3、KLK4、KLK5、KLK6、KLK9、MMP2、MMP9、MSMB、NTN4、ODZ1、PAP、PLAU、PRL、PSAP、SERPINA3、SHBG、TGFA、TIMP3、CD44、CDH1、CDH10、CDH19、CDH20、CDH7、CDH9、CDH1、CDH10、CDH13、CDH18、CDH19、CDH20、CDH7、CDH8、CDH9、ROBO2、CD44、ILK、ITGA1、APC、CD164、COL6A1、MTSS1、PAP、TGFB1I1、AGR2、AIG1、AKAP1、AKAP2、CANT1、CAV1、CDH12、CLDN3、CLN3、CYB5、CYC1、DAB2IP、DES、DNCL1、ELAC2、ENO2、ENO3、FASN、FLJ12584、FLJ25530、GAGEB1、GAGEC1、GGT1、GSTP1、HIP1、HUMCYT2A、IL29、K6HF、KAI1、KRT2A、MIB1、PART1、PATE、PCA3、PIAS2、PIK3CG、PPID、PR1、PSCA、SLC2A2、SLC33A1、SLC43A1、STEAP、STEAP2、TPM1、TPM2、TRPC6、ANGPT1、ANGPT2、ANPEP、ECGF1、EREG、FGF1、FGF2、FIGF、FLT1、JAG1、KDR、LAMA5、NRP1、

NRP2、PGF、PLXDC1、STAB1、VEGF、VEGFC、ANGPTL3、BAI1、COL4A3、IL8、LAMA5、NRP1、NRP2、STAB1、ANGPTL4、PECAM1、PF4、PROK2、SERPINF1、TNFAIP2、CCL11、CCL2、CXCL1、CXCL10、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL9、IFNA1、IFNB1、IFNG、IL1B、IL6、MDK、EDG1、EFNA1、EFNA3、EFNB2、EGF、EPHB4、FGFR3、HGF、IGF1、ITGB3、PDGFA、TEK、TGFA、TGFB1、TGFB2、TGFBR1、CCL2、CDH5、COL18A1、EDG1、ENG、ITGAV、ITGB3、THBS1、THBS2、BAD、BAG1、BCL2、CCNA1、CCNA2、CCND1、CCNE1、CCNE2、CDH1(E-鈣黏素)、CDKN1B(p27Kip1)、CDKN2A(p16INK4a)、COL6A1、CTNNB1(b-索煙素)、CTSB(組織蛋白酶B)、ERBB2(Her-2)、ESR1、ESR2、F3(TF)、FOSL1(FRA-1)、GATA3、GSN(膠溶素)、IGFBP2、IL2RA、IL6、IL6R、IL6ST(醣蛋白130)、ITGA6(a6整合素)、JUN、KLK5、KRT19、MAP2K7(c-Jun)、MKI67(Ki-67)、NGFB(NGF)、NGFR、NME1(NM23A)、PGR、PLAU(uPA)、PTEN、SERPINB5(乳腺絲抑蛋白)、SERPINE1(PAI-1)、TGFA、THBS1(血小板反應蛋白-1)、TIE(Tie-1)、TNFRSF6(Fas)、TNFSF6(FasL)、TOP2A(拓撲異構酶Iia)、TP53、AZGP1(鋅-a-醣蛋白)、BPAG1(網蛋白(plectin))、CDKN1A(p21Wap1/Cip1)、CLDN7(緊密連接蛋白-7(claudin-7))、CLU(凝聚素(clusterin))、ERBB2

(Her-2)、FGF1、FLRT1(纖維結合蛋白)、GABRP (GABAa)、GNAS1、ID2、ITGA6(a6整合素)、ITGB4(b 4整合素)、KLF5(GC Box BP)、KRT19(角蛋白19)、KRTHB6(毛髮特異性II型角蛋白)、MACMARCKS、MT3(金屬硫蛋白-III(metallothionectin-III))、MUC1(黏蛋白)、PTGS2 (COX-2)、RAC2(p21Rac2)、S100A2、SCGB1D2(親脂素B(lipophilin B))、SCGB2A1(乳腺珠蛋白2(mammaglobin 2))、SCGB2A2(乳腺珠蛋白1)、SPRR1B(Spr1)、THBS1、THBS2、THBS4、及TNFAIP2(B94)、RON、c-Met、CD64、DLL4、PLGF、CTLA4、磷脂醯絲胺酸、ROBO4、CD80、CD22、CD40、CD23、CD28、CD80、CD55、CD38、CD70、CD74、CD30、CD138、CD56、CD33、CD2、CD137、DR4、DR5、RANKL、VEGFR2、PDGFR、VEGFR1、MTSP1、MSP、EPHB2、EPHA1、EPHA2、EpCAM、PGE2、NKG2D、LPA、SIP、APRIL、BCMA、MAPG、FLT3、PDGFRα、PDGFRβ、ROR1、PSMA、PSCA、SCD1及CD59。

IV. 醫藥組合物

本發明亦提供包含本發明結合蛋白及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。包含本發明結合蛋白之醫藥組合物係用於(但不限於)診斷、偵測或監測病症；預防、治療、處理或改善病症或其一或多種症狀；及/或研究。在一特定實施例中，組合物包含一或多種本發明結合蛋白。在另一實施例中，醫藥組合物包含一或多種本發明結合蛋白及除

本發明結合蛋白以外的一或多種用於治療病症的預防劑或治療劑。在一實施例中，已知預防劑或治療劑適用於或已用於或目前正用於預防、治療、處理或改善病症或其一或多種症狀。根據此等實施例，組合物可進一步包含載劑、稀釋劑或賦形劑。

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

各種傳遞系統為已知的且可用於投與一或多種本發明抗體或一或多種本發明抗體與適用於預防、處理、治療或改善病症或其一或多種症狀之預防劑或治療劑的組合，例如囊封於脂質體、微粒、微膠囊中；能夠表現抗體或抗體片段之重組細胞；受體介導之內飲作用(例如參看Wu及Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987))；建構作為反轉錄病毒或其他載體之一部分之核酸等。投與本發明之預防劑或

治療劑的方法包括(但不限於)非經腸投與(例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內及皮下)、硬膜外投與、腫瘤內投與及黏膜投與(例如鼻內及經口途徑)。此外，可例如藉由使用吸入器或噴霧器及具有氣霧劑之調配物使用肺部投與。例如參看美國專利第6,019,968號；第5,985,320號；第5,985,309號；第5,934,272號；第5,874,064號；第5,855,913號；第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號；第WO 97/32572號；第WO 97/44013號；第WO 98/31346號；及第WO 99/66903號，其各自以全文引用的方式併入本文中。在一實施例中，使用Alkermes AIR® 肺部藥物傳遞技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投與本發明之結合蛋白、組合療法或本發明之組合物。在一特定實施例中，肌肉內、靜脈內、腫瘤內、經口、鼻內、肺部或皮下投與本發明之預防劑或治療劑。預防劑或治療劑可藉由任何適宜途徑，例如藉由輸注或快速注射、藉由經上皮或皮膚黏膜內層(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜等)吸收投與且其可與其他生物活性劑一起投與。投與可為全身性或局部投與。

在一特定實施例中，可能需要向需要治療之區域局部投與本發明之預防劑或治療劑；此可藉由例如(但不限於)局部輸注、注射或藉助於植入物(該植入物為多孔或非多孔材料，包括膜及基質，諸如矽橡膠膜(sialastic membrane)、聚合物、纖維基質(例如Tissuel®)或膠原蛋白基質)實現。在一實施例中，向個體之患病區域局部投與

有效量之一或多種本發明抗體拮抗劑以預防、治療、處理及/或改善病症或其症狀。在另一實施例中，向個體之患病區域局部投與有效量之一或多種本發明抗體與有效量之一或多種除本發明結合蛋白以外的療法(例如一或多種預防劑或治療劑)的組合以預防、治療、處理及/或改善病症或其一或多種症狀。

在另一實施例中，預防劑或治療劑可以控制釋放或持續釋放系統傳遞。在一實施例中，可使用泵來實現控制釋放或持續釋放(參看Langer，同上文；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20；Buchwald等人，1980, Surgery 88:507；Saudek等人，1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合材料來實現本發明治療之控制釋放或持續釋放(例如參看Medical Applications of Controlled Release, Langer及Wise (編)，CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及Ball (編)，Wiley, New York (1984)；Ranger及Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61；亦參看Levy等人，1985, Science 228:190；During等人，1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard等人，1989, J. Neurosurg. 7 1:105；美國專利第5,679,377號；美國專利第5,916,597號；美國專利第5,912,015號；美國專利第5,989,463號；美國專利第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號)。持續釋放

調配物中使用之聚合物的實例包括(但不限於)聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)及聚原酸酯。在一實施例中，持續釋放調配物中使用之聚合物為惰性的、不含可浸出雜質、儲存穩定、無菌且生物可降解。在另一實施例中，控制釋放或持續釋放系統可鄰近預防或治療標靶放置，因此僅需要全身劑量之一部分(例如參看Goodson, Medical Applications of Controlled Release，同上文，第2卷，第115-138頁(1984))。

控制釋放系統論述於Langer之綜述(1990, Science 249:1527-1533)中。可使用熟習此項技術者已知之任何技術製備包含一或多種本發明治療劑之持續釋放調配物。例如參看美國專利第4,526,938號；PCT公開案WO 91/05548；PCT公開案WO 96/20698；Ning等人，1996,「Intratumoral Radioimmunotheraphy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel,」Radiotherapy &Oncology 39:179-189；Song等人，1995,「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions,」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397；Cleek等人，1997,「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular

Application,」 Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854；及Lam等人，1997,「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery,」Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760，其各自以全文引用的方式併入本文中。

在一本發明組合物為編碼預防劑或治療劑之核酸的特定實施例中，可藉由將核酸建構為適當核酸表現載體之一部分，且例如藉由使用反轉錄病毒載體(參看美國專利第4,980,286號)或藉由直接注射或藉由使用微粒轟擊(例如基因槍；Biolistic, Dupont)或以脂質或細胞表面受體或轉染劑包覆，或藉由將其與已知進入核之同源盒樣肽連接投與(例如參看Joliot等人，1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868)將其投與以使其變為在細胞內，來活體內投與核酸以促進其所編碼之預防劑或治療劑表現。或者，可將核酸引入細胞內且藉由同源重組使其併入宿主細胞DNA中以供表現。

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

以減輕注射部位之疼痛。

若欲局部投與本發明組合物，則組合物可調配為軟膏、乳膏、經皮貼片、洗劑、凝膠、洗髮精、噴霧劑、氣霧劑、溶液、乳液之形式或熟習此項技術者熟知之其他形式。例如參看Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第19版，Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。在一實施例中，對於不可噴霧之局部劑型而言，使用包含與局部施用相容之載劑或一或多種賦形劑且動力黏度大於水之黏稠至半固體或固體形式。適合調配物包括(但不限於)溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、散劑、擦劑、油膏及其類似物，必要時將其滅菌或與影響諸如滲透壓之各種特性之助劑(例如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、緩衝液或鹽)混合。其他適合局部劑型包括可噴霧之氣霧劑製劑，其中在一實施例中，活性成分與固體或液體惰性載劑組合以與加壓揮發性物質(例如氣體推進劑，諸如氟利昂(freon))之混合物形式封裝或封裝於擠壓瓶(squeeze bottle)中。必要時，亦可向醫藥組合物及劑型中添加增濕劑或保濕劑。該等其他成分之實例為此項技術中所熟知。

若本發明方法包含鼻內投與組合物，則組合物可調配成氣霧劑形式、噴霧劑、薄霧或滴劑形式。詳言之，根據本發明使用之預防劑或治療劑可使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)以氣霧劑噴霧呈現形式自加壓包裝或噴霧器適

宜地傳遞。在加壓氣霧劑之情況下，可藉由提供閥門來確定劑量單位以傳遞計量之量。可調配含有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末基劑之粉末混合物的膠囊及藥筒(由例如明膠構成)用於吸入器或吹入器。

若本發明方法包含經口投與，則組合物可調配為經口之錠劑、膠囊、扁膠劑、膠囊錠(gelcap)、溶液、懸浮液及其類似物之形式。錠劑或膠囊可藉由習知方式用醫藥學上可接受之賦形劑製備，該等賦形劑諸如黏合劑(例如預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或矽石)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法塗覆。用於經口投與之液體製劑可採取(但不限於)溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可以在使用前以水或其他適合媒劑復原之乾燥產品形式提供。該等液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑來製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯、乙醇或經分餾之植物油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。適當時，製劑亦可含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。經口投與之製劑可經適當調配以供緩慢釋放、控制釋放或持續釋放預防劑或治療劑。

本發明方法可包含例如藉由使用吸入器或噴霧器肺部投

與與氣霧劑一起調配之組合物。例如參看美國專利第6,019,968號；第5,985,320號；第5,985,309號；第5,934,272號；第5,874,064號；第5,855,913號；第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號；第WO 97/32572號；第WO 97/44013號；第WO 98/31346號；及第WO 99/66903號，其各自以全文引用的方式併入本文中。在一特定實施例中，使用Alkermes AIR®肺部藥物傳遞技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)投與本發明結合蛋白、組合療法及/或本發明組合物。

本發明方法可包含藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸注)投與經調配用於非經腸投與之組合物。用於注射之調配物可以添加有防腐劑之單位劑型(例如於安瓿中或於多劑量容器中)提供。組合物可採取諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成分可為在使用前以適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

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

本發明方法涵蓋投與調配為中性或鹽形式之組合物。醫

藥學上可接受之鹽包括與陰離子形成之鹽，諸如衍生自鹽酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等之鹽；及與陽離子形成之鹽，諸如衍生自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因等之鹽。

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

詳言之，本發明亦提供一或多種本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物封裝於指示藥劑之量之密封容器(諸如安瓿或藥囊)中。在一實施例中，一或多種本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物係以乾燥無菌凍乾粉末或無水濃縮物形式於密封容器中提供且其可復原(例如用水或鹽水)成適當濃度以向個體投與。在一實施例中，一或多種本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物係以乾燥無菌凍乾粉末形式，以至少5 mg、至少10 mg、至少15 mg、至少25 mg、至少35 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少75 mg或至少100 mg之單位劑量於密封容器中提供。本發明之凍乾預防劑或治療劑或醫藥組合物應在其初始容器中在2℃與8℃之間儲存，且本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物應在復原後1週內，例如5天內、72小時內、48小時內、24小時

內、12小時內、6小時內、5小時內、3小時內或1小時內投與。在一替代性實施例中，一或多種本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物係以液體形式於指示藥劑之量及濃度的密封容器中提供。在一實施例中，所投與組合物之液體形式係以至少0.25 mg/ml、至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少2.5 mg/ml、至少5 mg/ml、至少8 mg/ml、至少10 mg/ml、至少15 mg/kg、至少25 mg/ml、至少50 mg/ml、至少75 mg/ml或至少100 mg/ml於密封容器中提供。液體形式應在其初始容器中於2℃與8℃之間儲存。

本發明之結合蛋白可併入適於非經腸投與之醫藥組合物中。在一實施例中，抗體或抗體部分將製備為含有0.1-250 mg/ml結合蛋白之可注射溶液。可注射溶液可由燧石或琥珀色小瓶、安瓿或預填充注射器中之液體或凍乾劑型構成。緩衝液可為L-組胺酸(1-50 mM)，最佳5-10 mM，pH值為5.0至7.0(最佳為pH 6.0)。其他適合緩衝液包括(但不限於)丁二酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉或磷酸鉀。可使用濃度為0-300 mM(對於液體劑型而言最佳為150 mM)之氯化鈉來調節溶液毒性。對於凍乾劑型而言可包括低溫保護劑，主要為0-10%蔗糖(最佳為0.5%-1.0%)。其他適合低溫保護劑包括海藻糖及乳糖。對於凍乾劑型而言可包括增積劑，主要為1%-10%甘露糖醇(最佳為2%-4%)。液體與凍乾劑型中均可使用穩定劑，主要為1-50 mM L-甲硫胺酸(最佳為5-10 mM)。其他適合增積劑包括甘胺酸、精胺酸，其可以0-0.05%包括；聚山梨醇酯-80(最佳為0.005%-

0.01%)。其他界面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯20及BRIJ界面活性劑。製備成用於非經腸投與之可注射溶液的包含本發明之結合蛋白的醫藥組合物可進一步包含適用作佐劑之藥劑，諸如用於增加治療性蛋白質(例如抗體)之吸收或分散的藥劑。尤其適用之佐劑為玻尿酸酶，諸如Hylenex®(重組人類玻尿酸酶)。在可注射溶液中添加玻尿酸酶在非經腸投與後，尤其皮下投與後改良人類生物可用性。其亦允許較高注射部位體積(亦即大於1 ml)以及使疼痛及不適較少，及注射部位反應發生率最低。(參看以引用的方式併入本文中之WO 2004078140及US 2006104968)。

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

治療組合物在製造及儲存條件下通常須無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。可藉由將所要量之活性化合物

(亦即抗體或抗體部分)連同本文列舉之一種成分或該等成分之組合併入適當溶劑中，接著根據需要過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將活性化合物併入含有基本分散介質及來自本文所列舉之成分之所要其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌凍乾粉末之情況下，製備方法為真空乾燥及噴霧乾燥，其產生活性成分加來自其先前無菌過濾之溶液的任何其他所要成分之粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之衣料，藉由維持所要粒度(在分散液情況下)，及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延緩吸收之藥劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成。

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

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

補充活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，將本發明之結合蛋白與一或多種適用於與本發明結合蛋白一起治療病症的其他治療劑共調配及/或共投與。舉例而言，可將本發明之結合蛋白與一或多種結合其他標靶之其他抗體(例如結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)共調配及/或共投與。此外，一或多種本發明抗體可與兩種或兩種以上上述治療劑組合使用。該等組合療法可適宜地利用較低劑量之所投與治療劑，從而避免與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。

在某些實施例中，將結合蛋白連接於此項技術中已知的延長半衰期之媒介。該等媒介包括(但不限於)Fc區域、聚乙二醇及聚葡萄糖。該等媒介描述於例如美國申請案第09/428,082號及公開之PCT申請案第WO 99/25044號中，其為任何目的以引用的方式併入本文中。

在一特定實施例中，投與編碼本發明結合蛋白或本發明

之另一預防劑或治療劑的核酸序列以藉助於基因療法治療、預防、處理或改善病症或其一或多種症狀。基因療法係指藉由向個體投與已表現或可表現之核酸執行之療法。在本發明之此實施例中，核酸產生介導預防或治療作用之其所編碼之本發明之抗體或預防劑或治療劑。

可根據本發明使用此項技術中可利用之用於基因療法的任何方法。基因療法之方法的綜述參看Goldspiel等人，1993, Clinical Pharmacy 12:488-505；Wu及Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, Science 260: 926-932 (1993)；及Morgan及Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217；1993年5月, TIBTECH 11(5):155-215。可使用之重組DNA技術之領域中通常已知的方法描述於Ausubel等人(編)，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley &Sons, NY (1993)；及Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)中。基因療法之各種方法的詳細描述揭示於以引用的方式併入本文中的US20050042664 A1中。

本發明之結合蛋白適用於治療該等結合蛋白所識別之標靶有害的各種疾病。該等疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴性糖尿病、甲狀腺炎、哮喘、過敏

性疾病、牛皮癬、皮炎硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥、與器官移植有關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、動脈粥樣硬化、散播性血管內凝血、川崎氏病、格雷氏病、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納氏肉芽腫病、亨偌-絲奇恩賴紫癜、腎顯微性血管炎、慢性活動型肝炎、葡萄膜炎、敗血性休克、中毒性休克徵候群、敗血症症候群、惡病質、傳染病、寄生蟲病、後天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病、偶發性I型多腺體分泌不足症及II型多腺體分泌不足症、施密特氏症候群、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑形脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎，披衣菌、耶氏桿菌及沙門氏菌相關之關節病，脊椎關節病、動脈粥樣瘤病/動脈硬化、異位性過敏、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、線狀IgA疾病、自體免疫溶血性貧血、庫姆氏陽性溶血性貧血、後天惡性貧血、青少年惡性貧血、肌痛腦炎/皇家自由病、慢性黏膜與皮膚念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化性肝炎、原因不明性自體免疫肝炎、後天免疫缺乏病症候群、後天免疫缺乏相關疾病、B型肝炎、C型肝炎、普通變異性免疫缺乏(普通變異性低γ球蛋白血症)、擴張型心肌病、雌性不孕症、卵巢功能衰竭、卵巢早衰、纖維變

性肺病、原因不明性纖維性肺泡炎、發炎後間質肺病、間質肺炎、結締組織疾病相關之間質肺病、混合型結締組織疾病相關之肺病、全身性硬化相關之間質肺病、類風濕性關節炎相關之間質肺病、全身性紅斑狼瘡相關之肺病、皮肌炎/多肌炎相關之肺病、休格連氏病相關之肺病、僵直性脊椎炎相關之肺病、血管炎擴散性肺病、含鐵血黃素沈積症相關之肺病、藥物誘發性間質肺病、纖維化、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球肺炎、淋巴球浸潤性肺病、感染後間質肺病、痛風性關節炎、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(典型自體免疫或類狼瘡肝炎)、2型自體免疫肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、伴有黑色棘皮症之B型胰島素抗性、副甲狀腺低能症、與器官移植有關之急性免疫疾病、與器官移植有關之慢性免疫疾病、非炎性骨關節病、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少病、自體免疫嗜中性球減少症、NOS型腎病、絲球體腎炎、腎顯微性血管炎、萊姆病、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS型男性不育症、精子自體免疫、多發性硬化(所有次型)、交感性眼炎、結締組織疾病繼發性肺循環血壓過高、古巴士德氏症候群、結節性多動脈炎之肺表現形式、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病、全身性硬化、休格連氏症候群、高安氏病/動脈炎、自體免疫血小板減少、特發性血小板減少、自體免疫甲狀腺病、甲狀腺機能亢進、甲狀腺腫性自體免疫甲狀腺低能症(橋本氏病)、萎縮性自體免疫

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

病(CML)、慢性酒精中毒、慢性發炎性病變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸中毒、結腸直腸癌、充血性心臟衰竭、結膜炎、接觸性皮膚炎、肺原性心臟病、冠狀動脈疾病、庫賈氏病、培養物陰性敗血症、囊腫性纖維化、細胞激素療法相關之病症、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、出血性登革熱、皮膚炎、皮膚病病狀、糖尿病、糖尿病性動脈硬化病、泛發性路易體疾病、擴張型充血性心肌病、基底神經節病症、中年唐氏症候群、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發之運動障礙、藥物敏感、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、會厭炎、EB病毒感染、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺植入排斥反應、弗里德賴希氏共濟失調、功能性周圍動脈病症、真菌敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、腎小球腎炎、任何器官或組織的移植物排斥、革蘭氏陰性敗血症、革蘭氏陽性敗血症、由細胞內生物體引起之肉芽腫、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏蒼白球色素退化症、喬本氏甲狀腺炎、枯草熱、心臟移植排斥、血色素沈著、血液透析、溶血性尿毒癥症候群/溶血栓血小板減少性紫癜、出血、A型肝炎、希氏束心律不整、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病、過動性運動病症、過敏反應、過敏性肺炎、高血壓、運動不足運動病症、下丘腦-垂體-腎上腺軸評價、特發性艾迪森氏病、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、衰弱、嬰兒脊髓性肌萎縮、主動脈發炎、a型流感、電離輻射曝

露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、缺血再灌注損傷、缺血性中風、青少年類風濕性關節炎、青少年脊髓性肌萎縮、卡波西氏肉瘤、腎移植排斥、退伍軍人病、利什曼體病、麻風病、皮質脊髓系統病變、脂性水腫、肝移植排斥反應、淋巴水腫、瘧疾、惡性淋巴瘤、惡性組織細胞增多病、惡性黑素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、代謝性/特發性疾病、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合型結締組織疾病、單株球蛋白病、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫)、重症肌無力、禽細胞內分枝桿菌、結核分枝桿菌、骨髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌局部缺血病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、神經退化性疾病、I型神經原性肌肉萎縮、嗜中性球減少性發熱、非霍奇金氏淋巴瘤、腹主動脈及其分支閉塞、閉塞性動脈病症、okt3療法、睾丸炎/副睾丸炎、睾丸炎/輸精管複通術、器官腫大、骨質疏鬆症、胰腺移植排斥、胰腺癌、副腫瘤症候群/惡性高鈣血症、副甲狀腺移植排斥、骨盆腔炎疾病、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周圍血管病症、腹膜炎、惡性貧血、卡氏肺囊蟲肺炎、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單株球蛋白病及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群、MI後心切開術症候群、子癇前症、進行性核上麻痺、原發性肺高血、放射療法、雷諾氏現象及疾病、雷諾氏病、雷弗素姆氏病、規則狹窄QRS心動過速、腎血管性高血壓、再灌注

損傷、限制型心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年癡呆、血清陰性關節病、休克、鐮狀細胞性貧血症、皮膚同種異體移植排斥、皮膚變化症候群、小腸移植排斥、實體腫瘤、特定心律不整、脊椎共濟失調、脊髓小腦退化、鏈球菌肌炎、小腦結構病變、亞急性硬化性全腦炎、昏厥、心血管系統梅毒、全身性過敏反應、全身性發炎反應症候群、全身性發作青少年類風濕性關節炎、T細胞或FAB ALL、毛細血管擴張、血栓閉塞性血管炎、血小板減少、毒性、移植、創傷/出血、III型過敏反應、IV型過敏、不穩定絞痛、尿毒癥、尿敗血病、蕁麻疹、心臟瓣膜病、靜脈曲張、血管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關之嗜血細胞症候群、韋尼克-科爾薩科夫症候群、威爾遜氏病、任何器官或組織的異種移植排斥。(參看Peritt等人，PCT公開案第WO 2002097048A2號；Leonard等人，PCT公開案第WO 9524918 A1號；及Salfeld等人，PCT公開案第WO 00/56772A1號)。

本發明之結合蛋白可用於治療罹患自體免疫疾病，尤其與炎症有關之彼等，包括類風濕性關節炎、脊椎炎、過敏症、自體免疫性糖尿病、自體免疫性葡萄膜炎之人類。在一實施例中，本發明之結合蛋白或其抗原結合部分係用於治療類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化症、胰島素依賴性糖尿病及牛皮癬。

在一實施例中，可以本發明之組合物及方法治療或診斷

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

在一實施例中，在單獨使用或與放射療法及/或其他化學治療劑組合使用時，本發明之抗體或其抗原結合部分用於治療癌症或用於預防自本文所述之腫瘤轉移。

本發明之抗體或其抗原結合部分可與包括(但不限於)以下之藥劑組合：抗贅生劑、放射療法、化學療法，諸如DNA烷化劑、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、抗微管蛋白劑、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇、小紅莓、吉西他濱(gemcitabine)、健擇(gemzar)、蒽環黴素、阿德力黴素(adriamycin)、拓撲異構酶I抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、5-氟尿嘧啶

(5-FU)、甲醯四氫葉酸、伊立替康(irinotecan)、受體酪胺酸激酶抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib))、COX-2抑制劑(例如塞內昔布(celecoxib))、激酶抑制劑及siRNA。

本發明之結合蛋白亦可與一或多種其他適用於治療各種疾病之治療劑一起投與。

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

應進一步瞭解，欲包括於本發明內之組合為適於其預定目的之彼等組合。下文陳述之藥劑係出於說明性目的且不欲具有限制性。作為本發明之一部分的組合可為本發明抗體及至少一種選自以下清單之額外藥劑。若組合使得所形成之組合物可執行其預定功能，則組合亦可包括一種以上額外藥劑，例如兩種或三種額外藥劑。

治療自體免疫及發炎疾病之組合為非類固醇消炎藥(亦稱作NSAID)，其包括如布洛芬之藥物。其他組合為皮質類固醇，包括潑尼龍；可藉由在與本發明之DVD Ig組合治療患者時逐漸減少所要之類固醇劑量來降低或甚至消除類固醇使用之熟知副作用。可與本發明之抗體或抗體部分組

合之用於類風濕性關節炎之治療劑的非限制性實例包括以下：細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；針對其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑，該等其他人類細胞激素或生長因子為例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF。本發明之結合蛋白或其抗原結合部分可與針對細胞表面分子之抗體組合，該等分子諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或其配位體，包括CD154(gp39或CD40L)。

治療劑之組合可在不同點干擾自體免疫及後續發炎性級聯；實例包括TNF拮抗劑(如嵌合、人類化或人類TNF抗體)、阿達木單抗(PCT公開案第WO 97/29131號)、CA2(Remicade™)、CDP 571及可溶性p55或p75 TNF受體、其衍生物(p75TNFR1gG(Enbrel™)或p55TNFR1gG(來那西普)；以及TNFα轉化酶(TACE)抑制劑；類似地IL-1抑制劑(介白素-1轉化酶抑制劑、IL-1RA等)可能由於相同原因而為有效的。其他組合包括介白素11。另一組合包括可與IL-12功能平行起作用、依賴於IL-12功能起作用或與IL-12功能協同起作用的自體免疫反應關鍵作用者；尤其為IL-18拮抗劑，包括IL-18抗體或可溶性IL-18受體，或IL-18結合蛋白。已顯示IL-12及IL-18具有重疊但不同之功能，且兩者之拮抗劑的組合可能最有效。另一組合為非消

耗性抗CD4抑制劑。其他組合包括協同刺激路徑CD80(B7.1)或CD86 (B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗性配位體。

本發明之結合蛋白亦可與以下藥劑組合：諸如甲胺喋呤、6-MP、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、奧沙拉嗪、氯喹/羥基氯喹、青黴胺(pencillamine)、硫代蘋果酸鹽(aurothiomalate)(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙鹼、皮質類固醇(經口、吸入及局部注射)、β-2腎上腺素受體促效劑(沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤(茶鹼(theophylline)、胺茶鹼(aminophylline))、色甘酸鹽(cromoglycate)、奈多羅米(nedocromil)、酮替酚(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)及氧托銨(oxitropium)、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、干擾促炎性細胞激素(諸如TNF-α或IL-1)信號傳導之藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TNFα轉化酶(TACE)抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™及p55TNFRIgG(來那西普))、

sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎性細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)、塞內昔布、葉酸、硫酸羥基氯喹、羅非考昔(rofecoxib)、依那西普、英利昔單抗、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、甲潑尼龍、美儂西康(meloxicam)、乙酸甲潑尼龍、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹靈(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、奧沙普嗪(oxaprozin)、鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)、氫可酮酒石酸氫鹽(hydrocodone bitartrate)/apap、雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、人類重組阿那白滯素(anakinra)、鹽酸曲馬多(tramadol hcl)、雙水楊酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、潑尼龍、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、鹽酸利多卡因、吲哚美辛(indomethacin)、硫酸葡糖胺(glucosamine sulf)/軟骨素(chondroitin)、鹽酸阿米替林(amitriptyline hcl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定(olopatadine hcl)、米索前列醇、萘普生鈉、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-18、

抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801及美索潘(Mesopram)。組合包括甲胺喋呤或來氟米特，且在中度或重度類風濕性關節炎情況下，包括環孢素。

亦可與結合蛋白組合用於治療類風濕性關節炎之非限制性其他藥劑包括(但不限於)以下：非類固醇消炎藥(NSAID)；細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；CDP-571/BAY-10-3356(人類化抗TNFα抗體；Celltech/Bayer)；cA2/英利昔單抗(嵌合抗TNFα抗體；Centocor)；75 kdTNFR-IgG/依那西普(75 kD TNF受體-IgG融合蛋白；Immunex；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1994)第37卷，S295；*J. Invest. Med.* (1996)第44卷，235A)；55 kdTNF-IgG(55 kD TNF受體-IgG融合蛋白；Hoffmann-LaRoche)；IDEC-CE9.1/SB 210396(非消耗性靈長類動物化抗CD4抗體；IDEC/SmithKline；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1995)第**38**卷，S185)；DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL-2(IL-2融合蛋白；Seragen；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1993)第**36**卷，1223)；抗Tac(人類化抗IL-2Rα；Protein Design Labs/Roche)；IL-4(消炎性細胞激素)；DNAX/Schering)；IL-10(SCH 52000；重組IL-10消炎性細胞激素；DNAX/Schering)；IL-4；IL-10及/或IL-4促效劑(例如促效劑抗體)；IL-1RA(IL-1受體拮抗劑；Synergen/Amgen)；阿那白滯素(Kineret®/Amgen)；TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合蛋白；例如參看*Arthritis &*

Rheumatism (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S284；*Amer. J. Physiol.-Heart and Circulatory Physiology* (1995)第**268**卷，第37-42頁)；R973401(IV型磷酸二酯酶抑制劑；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S282)；MK-966(COX-2抑制劑；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S81)；伊洛前列素(Iloprost)(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S82)；甲胺喋呤；沙立度胺(thalidomide)(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S282)及沙立度胺相關藥物(例如西爾金(Celgen))；來氟米特(消炎藥及細胞激素抑制劑；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S131；*Inflammation Research* (1996)第**45**卷，第103-107頁)；胺甲環酸(tranexamic acid)(纖維蛋白溶酶原活化抑制劑；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S284)；T-614(細胞激素抑制劑；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S282)；前列腺素E1(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S282)；替尼達普(Tenidap)(非類固醇消炎藥；例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S280)；萘普生(非類固醇消炎藥；例如參看*Neuro Report* (1996)第7卷，第1209-1213頁)；美儂西康(非類固醇消炎藥)；布洛芬(非類固醇消炎藥)；吡羅昔康(非類固醇消炎藥)；雙氯芬酸(非類固醇消炎藥)；吲哚美辛(非類

固醇消炎藥)；柳氮磺胺吡啶(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S281)；硫唑嘌呤(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S281)；ICE抑制劑(酶介白素-1β轉化酶之抑制劑)；zap-70及/或lck抑制劑(酪胺酸激酶zap-70或lck之抑制劑)；VEGF抑制劑及/或VEGF-R抑制劑(血管內皮細胞生長因子或血管內皮細胞生長因子受體之抑制劑；血管生成抑制劑)；皮質類固醇消炎藥(例如SB203580)；TNF轉化酶抑制劑；抗IL-12抗體；抗IL-18抗體；介白素-11(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S296)；介白素-13(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S308)；介白素-17抑制劑(例如參看*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9期(增刊)，S120)；金；青黴胺；氯喹；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；羥基氯喹；環孢素；環磷醯胺；全身淋巴照射；抗胸腺細胞球蛋白；抗CD4抗體；CD5毒素；經口投與之肽及膠原蛋白；氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)；細胞激素調控劑(CRA)HP228及HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；強的松(prednisone)；肝蛋白(orgotein)；葡糖胺聚糖多硫酸鹽(glycosaminoglycan polysulphate)；二甲胺四環素(minocycline)；抗IL2R抗體；海洋生物及植物脂質(魚及植物種子脂肪酸；例如參看DeLuca等人，(1995)

Rheum. Dis. Clin. North Am. **21**: 759-777)；金諾芬(auranofin)；苯基丁氮酮(phenylbutazone)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氟芬那酸(flufenamic acid)；靜脈內免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；阿紮立平(azaribine)；黴酚酸(mycophenolic acid)(RS-61443)；他克莫司(tacrolimus)(FK-506)；西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素)；胺普立糖(amiprilose)(鹽酸胺普立糖(therafectin))；克拉曲濱(cladribine)(2-氯去氧腺苷)；甲胺喋呤；bcl-2抑制劑(參看Bruncko, Milan等人，Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(4), 641-662)；抗病毒劑及免疫調節劑。

在一實施例中，結合蛋白或其抗原結合部分與一種以下藥劑組合投與以治療類風濕性關節炎：KDR之小分子抑制劑；Tie-2之小分子抑制劑；甲胺喋呤；強的松；塞內昔布；葉酸；硫酸羥基氯喹；羅非考昔；依那西普；英利昔單抗；來氟米特；萘普生；伐地考昔；柳氮磺胺吡啶；甲潑尼龍；布洛芬；美儂西康；乙酸甲潑尼龍；硫代蘋果酸金鈉；阿司匹靈；硫唑嘌呤；曲安奈德；萘磺酸丙氧芬/apap；葉酸鹽；萘丁美酮；雙氯芬酸；吡羅昔康；依託度酸；雙氯芬酸鈉；奧沙普嗪；鹽酸羥考酮；氫可酮酒石酸氫鹽/apap；雙氯芬酸鈉/米索前列醇；芬太尼；人類重組阿那白滯素；鹽酸曲馬多；雙水楊酯；舒林酸；氰鈷胺素/fa/吡哆醇；乙醯胺苯酚；阿侖膦酸鈉；潑尼龍；硫酸嗎啡；鹽酸利多卡因；吲哚美辛；硫酸葡糖胺/軟骨素；環孢素；鹽酸阿米替林；磺胺嘧啶；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯

酚；鹽酸奧洛他定；米索前列醇；萘普生鈉；奧美拉唑；黴酚酸嗎啉乙酯；環磷醯胺；利妥昔單抗；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-IG；IL-18 BP；IL-12/23；抗IL 18；抗IL 15；BIRB-796；SCIO-469；VX-702；AMG-548；VX-740；羅氟司特；IC-485；CDC-801；及美索潘。

可與本發明之結合蛋白組合用於發炎性腸病之治療劑的非限制性實例包括以下：布地奈德；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素；柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巯基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噠唑；脂質加氧酶抑制劑；美沙拉嗪；奧沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化劑；凝血脂素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1β mAbs；抗IL-6 mAb；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；針對其他人類細胞激素或生長因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與針對細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90)或其配位體之抗體組合。本發明之抗體或其抗原結合部分亦可與以下之藥劑組合：諸如甲胺喋呤；環孢素；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素激導劑；干擾促炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)信號傳導之藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或

MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶抑制劑；TNFα轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巯基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)；及消炎性細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)；及bcl-2抑制劑。

可與結合蛋白組合之用於克羅恩氏病之治療劑的實例包括以下：TNF拮抗劑(例如抗TNF抗體)、阿達木單抗(PCT公開案第WO 97/29131號；HUMIRA)、CA2(REMICADE)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRIgG(ENBREL)及p55TNFRIgG(來那西普))抑制劑及PDE4抑制劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與皮質類固醇(例如布地奈德及地塞米松(dexamethasone))組合。本發明之結合蛋白或其抗原結合部分亦可與以下之藥劑組合：諸如柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸及奧沙拉嗪，以及干擾諸如IL-1之促炎性細胞激素合成或作用的藥劑(例如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra)。本發明之抗體或其抗原結合部分亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如酪胺酸激酶抑制劑6-巯基嘌呤)一起使用。本發明之結合蛋白或其抗原結合部分可與IL-11組合。本發明之結合蛋白或其抗原結合部分可與以下組合：美沙拉嗪、強的松、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、英利昔單抗、甲潑尼龍丁二酸鈉、地芬諾酯(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulfate)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)、

甲胺喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、甲硝噠唑、硫柳汞(thimerosal)/硼酸、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、鹽酸環丙沙星、硫酸莨菪鹼(hyoscyamine sulfate)、鹽酸哌替啶(meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖(midazolam hydrochloride)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸普敏太定(promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim)、塞內昔布、聚卡波非(polycarbophil)、萘磺酸丙氧芬、氫化可的松(hydrocortisone)、多維生素劑(multivitamin)、巴柳氮二鈉、磷酸可待因(codeine phosphate)/apap、鹽酸考來維侖(colesevelam hcl)、氰鈷胺素、葉酸、左氧氟沙星(levofloxacin)、甲潑尼龍、那他珠單抗及干擾素-γ。

可與本發明之結合蛋白組合用於多發性硬化症之治療劑的非限制性實例包括以下：皮質類固醇；潑尼龍；甲潑尼龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢素；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紮尼定(tizanidine)；干擾素-β1a(AVONEX；Biogen)；干擾素-β1b(BETASERON；Chiron/Berlex)；干擾素α-n3(Interferon Sciences/Fujimoto)；干擾素-α(Alfa Wassermann/J&J)；干擾素β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)；聚乙二醇化干擾素α 2b(Enzon/Schering-Plough)；共聚物1(Cop-1；COPAXONE；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉曲濱(clabribine)；

針對其他人類細胞激素或生長因子及其受體(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-23、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑。本發明之結合蛋白可與針對細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90)或其配位體之抗體組合。本發明之結合蛋白亦可與以下之藥劑組合：諸如甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、干擾促炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)信號傳導之藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TACE抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎性細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-13及TGFβ)及bcl-2抑制劑。

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

本發明之結合蛋白亦可與以下之藥劑組合：諸如阿來組單抗、屈大麻酚(dronabinol)、尤利美(Unimed)、達利珠單抗、米托蒽醌、鹽酸紮利羅登(xaliproden hydrochloride)、胺吡啶(fampridine)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、那他珠單抗、西納吡哆(sinnabidol)、a-伊木諾金NNSO3(a-immunokine NNSO3)、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉胍素(calagualine)、CPI-1189、LEM(脂質體囊封之米托蒽醌)、THC.CBD(類大麻酚(cannabinoid)促效劑)、MBP-8298、美索潘(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗體、萘羅瓦西(neurovax)、吡非尼酮(pirfenidone)、阿羅曲普1258(allotrap 1258)(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑(例如TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ拮抗劑、IL-4促效劑。

可與本發明之結合蛋白組合用於心絞痛之治療劑的非限制性實例包括以下：阿司匹靈、硝化甘油(nitroglycerin)、單硝酸異山梨醇酯、丁二酸美托洛爾(metoprolol succinate)、阿替洛爾(atenolol)、酒石酸美托洛爾、苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)、鹽酸地爾硫卓(diltiazem hydrochloride)、二硝酸異山梨醇酯、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、硝苯地平(nifedipine)、阿托伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、氯化鉀、呋喃苯胺酸(furosemide)、辛伐他汀(simvastatin)、鹽酸維拉帕米

(verapamil hcl)、地高辛(digoxin)、鹽酸普萘洛爾、卡維地洛(carvedilol)、賴諾普利(lisinopril)、螺內酯(spironolactone)、氫氯苯噻噠嗪(hydrochlorothiazide)、順丁烯二酸依拉普利(enalapril maleate)、納多洛爾(nadolol)、雷米普利(ramipril)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉、纈沙坦(valsartan)、鹽酸索他洛爾(sotalol hydrochloride)、非諾貝特(fenofibrate)、依澤替米貝(ezetimibe)、布美他尼(bumetanide)、氯沙坦鉀(losartan potassium)、賴諾普利/氫氯苯噻噠嗪、非洛地平(felodipine)、卡托普利(captopril)、反丁烯二酸比索洛爾(bisoprolol fumarate)。

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

可與本發明之結合蛋白組合用於哮喘之治療劑的非限制性實例包括以下：沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特鈉(montelukast sodium)、丙酸氟替卡松、布地奈德(budesonide)、強的松、羥萘甲酸沙美特羅、鹽酸左旋沙丁胺醇(levalbuterol hcl)、硫酸沙丁胺醇/異丙托銨、潑尼龍磷酸鈉、曲安奈德、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、溴化異丙托銨、阿奇黴素(azithromycin)、

乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)、潑尼龍、無水茶鹼、甲潑尼龍丁二酸鈉、克拉黴素(clarithromycin)、紮魯司特(zafirlukast)、反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、甲潑尼龍、三水合阿莫西林(amoxicillin trihydrate)、氟尼縮松(flunisolide)、過敏注射液、色甘酸鈉、鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、氟尼縮松/薄荷腦、阿莫西林/棒酸鹽(clavulanate)、左氧氟沙星、吸入器輔助裝置、愈創甘油醚(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉、鹽酸莫西沙星(moxifloxacin hcl)、鹽酸多西環素(doxycycline hyclate)、愈創甘油醚/d-美沙芬(d-methorphan)、對麻黃素/cod/氯芬那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、羥萘甲酸沙美特羅、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢胺苄(cephalexin)、pe/氫可酮/氯芬那敏、鹽酸西替利嗪/假麻黃素(pseudoephed)、苯腎上腺素/cod/普敏太定、可待因/普敏太定、頭孢丙烯(cefprozil)、地塞米松、愈創甘油醚/假麻黃素、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)/氫可酮、奈多羅米鈉、硫酸特布他林、腎上腺素、甲潑尼龍、硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)。

可與本發明之結合蛋白組合用於COPD之治療劑的非限制性實例包括以下：硫酸沙丁胺醇/異丙托銨、溴化異丙托銨、沙美特羅/氟替卡松、沙丁胺醇、羥萘甲酸沙美特羅、丙酸氟替卡松、強的松、無水茶鹼、甲潑尼龍丁二酸

鈉、孟魯司特鈉、布地奈德、反丁烯二酸福莫特羅、曲安奈德、左氧氟沙星、愈創甘油醚、阿奇黴素、二丙酸倍氯米松、鹽酸左旋沙丁胺醇、氟尼縮松、頭孢曲松鈉(ceftriaxone sodium)、三水合阿莫西林、加替沙星、紮魯司特、阿莫西林/棒酸鹽、氟尼縮松/薄荷腦、氯芬尼拉明/氫可酮、硫酸間羥異丙腎上腺素、甲潑尼龍、糠酸莫美他松、對麻黃素/cod/氯芬那敏、乙酸吡布特羅、對麻黃素/洛拉他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴銨(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特羅、TgAAT、西洛司特(Cilomilast)、羅氟司特。

可與本發明之結合蛋白組合用於HCV之治療劑的非限制性實例包括以下：干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素α con1、干擾素α-n1、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、病毒唑(ribavirin)、聚乙二醇化干擾素α-2b+病毒唑、熊去氧膽酸(Ursodeoxycholic Acid)、甘草酸(Glycyrrhizic Acid)、胸腺法新(Thymalfasin)、二鹽酸組胺(Maxamine)、VX-497及藉由干預以下標靶用以治療HCV之任何化合物：HCV聚合酶、HCV蛋白酶、HCV解螺旋酶、HCV IRES(內部核糖體進入位點)。

可與本發明之結合蛋白組合用於特發性肺纖維化之治療劑的非限制性實例包括以下：強的松、硫唑嘌呤、沙丁胺醇、秋水仙鹼、硫酸沙丁胺醇、地高辛、γ干擾素、甲潑尼龍丁二酸鈉、勞拉西泮(lorazepam)、呋喃苯胺酸、賴諾普利、硝化甘油、螺內酯、環磷醯胺、溴化異丙托銨、放

線菌素d、阿替普酶(alteplase)、丙酸氟替卡松、左氧氟沙星、硫酸間羥異丙腎上腺素、硫酸嗎啡、鹽酸羥考酮、氯化鉀、曲安奈德、無水他克莫司、鈣、干擾素α、甲胺喋呤、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素γ-1β。

可與本發明之結合蛋白組合用於心肌梗塞之治療劑的非限制性實例包括以下：阿司匹靈、硝化甘油、酒石酸美托洛爾、依諾肝素鈉、肝素鈉、氯吡格雷硫酸氫鹽、卡維地洛、阿替洛爾、硫酸嗎啡、丁二酸美托洛爾、華法林鈉(warfarin sodium)、賴諾普利、單硝酸異山梨醇酯、地高辛、呋喃苯胺酸、辛伐他汀、雷米普利、替奈普酶(tenecteplase)、順丁烯二酸依拉普利、托西邁(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、氯沙坦鉀、鹽酸喹那普利(quinapril hcl)/mag carb、布美他尼、阿替普酶、依那普利拉(enalaprilat)、鹽酸乙胺碘呋酮(amiodarone hydrochloride)、m-水合鹽酸替羅非班(tirofiban hcl m-hydrate)、鹽酸地爾硫卓、卡托普利、厄貝沙坦(irbesartan)、纈沙坦、鹽酸普萘洛爾、福辛普利鈉(fosinopril sodium)、鹽酸利多卡因、埃替菲巴肽(eptifibatide)、頭孢唑林鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、胺基己酸、螺內酯、干擾素、鹽酸索他洛爾、氯化鉀、多庫酯鈉(docusate sodium)、鹽酸多巴酚丁胺(dobutamine hcl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀鈣、鹽酸咪達唑侖、鹽酸哌替啶、二硝酸異山梨醇酯、腎上腺素、鹽酸多

巴胺、比伐盧定(bivalirudin)、羅素他汀(rosuvastatin)、依澤替米貝/辛伐他汀、阿伐麥布(avasimibe)、卡立泊來德(cariporide)。

可與本發明之結合蛋白組合用於牛皮癬之治療劑的非限制性實例包括以下：KDR之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑、鈣泊三醇(calcipotriene)、丙酸氯氟美松(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、醋酸氟輕鬆、強化二丙酸倍他米松(betamethasone diprop augmented)、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、阿曲汀(acitretin)、植物性洗髮精(tar shampoo)、戊酸倍他米松、糠酸莫美他松、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因(pramoxine)/氟輕鬆、戊酸氫化可的松、氟氫縮松(flurandrenolide)、尿素、倍他米松、丙酸氯氟美松/潤膚劑、丙酸氟替卡松、阿奇黴素、氫化可的松、增濕配方(moisturizing formula)、葉酸、地奈德(desonide)、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油(coal tar)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、葉酸依那西普、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、hc/鹼式沒食子酸鉍(bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲潑尼龍、強的松、防曬劑、哈西奈德(halcinonide)、水楊酸、蒽三酚(anthralin)、特戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、煤提取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定(diazepam)、潤膚劑、醋酸氟輕鬆/

潤膚劑、礦物油/蓖麻油/na lact、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、皂類/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、環孢素、阿法賽特、依法利珠單抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺胺吡啶。

可與本發明之結合蛋白組合用於牛皮癬性關節炎之治療劑的非限制性實例包括以下：甲胺喋呤、依那西普、羅非考昔、塞內昔布、葉酸、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟米特、乙酸甲潑尼龍、吲哚美辛、硫酸羥基氯喹、強的松、舒林酸、強化二丙酸倍他米松、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮洛芬(ketoprofen)、美儂西康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美丁鈉(tolmetin sodium)、鈣泊三醇、環孢素、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、醋酸氟輕鬆、硫酸葡糖胺、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、布洛芬、利塞膦酸鈉(risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤(thioguanine)、伐地考昔、阿法賽特、依法利珠單抗及bcl-2抑制劑。

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

可與本發明之結合蛋白組合用於坐骨神經痛之治療劑的非限制性實例包括以下：氫可酮酒石酸氫鹽/apap、羅非考

昔、鹽酸環苯紮林(cyclobenzaprine hcl)、甲潑尼龍、萘普生、布洛芬、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、塞內昔布、伐地考昔、乙酸甲潑尼龍、強的松、磷酸可待因/apap、鹽酸曲馬多/乙醯胺苯酚、美他沙酮(metaxalone)、美儂西康、美索巴莫(methocarbamol)、鹽酸利多卡因、雙氯芬酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、地塞米松、肌安寧(carisoprodol)、酮咯酸胺丁三醇(ketorolac tromethamine)、吲哚美辛、乙醯胺苯酚、安定、萘丁美酮、鹽酸羥考酮、鹽酸替紮尼定、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、萘磺酸丙氧芬/apap、asa/oxycod/羥考酮ter、布洛芬/氫可酮酒石酸氫鹽、鹽酸曲馬多、依託度酸、鹽酸丙氧芬、鹽酸阿米替林、肌安寧/磷酸可待因/asa、硫酸嗎啡、多維生素、萘普生鈉、檸檬酸奧芬那君(orphenadrine citrate)、替馬西泮(temazepam)。

可與本發明之結合蛋白組合用於SLE(狼瘡)之治療劑的實例包括以下：NSAID，例如雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛；COX2抑制劑，例如塞內昔布、羅非考昔、伐地考昔；抗瘧劑，例如羥基氯喹；類固醇，例如強的松、潑尼龍、布地奈德、地塞米松；細胞毒性劑，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、甲胺喋呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如驍悉(Cellcept)。本發明之結合蛋白亦可與以下之藥劑組合：諸如柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、依木蘭(Imuran)及干擾促炎性細胞激素(諸如IL-1)合成、產生或作

用之藥劑，例如卡斯蛋白酶抑制劑，如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra。本發明之結合蛋白亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如酪胺酸激酶抑制劑)；或靶向T細胞活化分子之分子(例如CTLA-4-IgG或抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體)一起使用。本發明之結合蛋白可與IL-11或抗細胞激素抗體(例如芳妥珠單抗(fonotolizumab)(抗IFNg抗體))或抗受體之受體抗體(例如抗IL-6受體抗體)及針對B細胞表面分子之抗體組合。本發明之抗體或其抗原結合部分亦可與以下一起使用：LJP 394(阿貝莫司(abetimus))；消耗B細胞或使B細胞失活之藥劑，例如利妥昔單抗(抗CD20抗體)、貝利單抗(lymphostat-B)(抗BlyS抗體)；TNF拮抗劑，例如抗TNF抗體、阿達木單抗(PCT公開案第WO 97/29131號；HUMIRA)、CA2(REMICADE)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFRIgG(ENBREL)及p55TNFRIgG(來那西普)；及bcl-2抑制劑，由於已證實bcl-2在轉殖基因小鼠體內之過度表現產生狼瘡樣表型(參看Marquina, Regina等人，Journal of Immunology (2004), 172(11), 7177-7185)，因此預期抑制產生治療作用。

本發明之醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之本發明結合蛋白。「治療有效量」係指在必需劑量下且歷時必需時段有效達成所要治療效果之量。結合蛋白之治療有效量可由熟習此項技術者確定且可根據諸如疾病狀態、個體之年齡、性別及體重以及結合蛋白在個體中引起所要反應之能力的因素而變化。治療有效量亦為抗體

或抗體部分之治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。「預防有效量」係指在必需劑量下且歷時必需時段有效達成所要預防結果之量。通常，因為在疾病早期階段之前或在疾病早期階段時對個體使用預防劑量，所以預防有效量將小於治療有效量。

可調節給藥方案以提供最佳所要反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投與單次劑量，可隨時間投與若干分開劑量，或依治療情況之緊急性指示，可按比例減少或增加劑量。出於易於投與且劑量均一之目的，將非經腸組合物調配為單位劑型尤其適宜。如本文所用之單位劑型係指適合作為整體劑量用於欲治療哺乳動物個體的實體不連續單元；各單元含有經計算以產生所要治療作用之預定量的活性化合物與所要醫藥載劑之聯合。本發明之單位劑型的規格由以下因素規定且直接取決於以下因素：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療或預防作用；及(b)混配該活性化合物以達成個體之治療靈敏度之技術中所固有之限制。

本發明結合蛋白之治療或預防有效量之一例示性非限制範圍為0.1-20 mg/kg，例如1-10 mg/kg。應注意劑量值可能隨待緩解之病狀的類型及嚴重程度而變化。應進一步瞭解，對於任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及投與或監督組合物投與之人的專業判斷隨時間而加以調整，且本文所述之劑量範圍僅供例示，而並非意欲限制所主張之組合物的範疇或實施。

對於熟習此項技術者而言將顯而易見，本文中所述之本發明方法的其他適合修改及改適顯而易見且可使用不悖離本發明之範疇的適合等效物或本文所揭示之實施例進行。現已詳細描述本發明，參考以下實例將更清楚理解本發明，該等實例僅出於說明之目的包括在內且不欲限制本發明。

實例

實例1：DVD-Ig之設計、建構及分析

實例1.1：用於鑑別及表徵親本抗體及DVD-Ig之檢定

除非另外說明，否則實例全文中使用以下檢定鑑別及表徵親本抗體及DVD-Ig。

實例1.1.1：用於測定親本抗體及DVD-Ig針對其標靶抗原之結合及親和力之檢定

實例1.1.1.A：ELISA

篩選結合所要標靶抗原之抗體的酶聯免疫吸附檢定係如下進行。在4℃下，以每孔50 μL之含5 μg/ml Fc特異性山羊抗小鼠IgG (Pierce # 31170, Rockford, IL.)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)塗覆ELISA板(Corning Costar, Acton, MA)隔夜。以含有0.05% Tween-20之PBS洗滌板一次。在室溫下，藉由添加每孔200 μL在PBS中稀釋至2%的阻斷溶液(BioRad #170-6404, Hercules, CA.)阻斷板歷時1小時。在阻斷之後，以含有0.05% Tween-20之PBS洗滌板一次。

向如上文所述製備之ELISA板中添加每孔50微升稀釋於含有0.1%牛血清白蛋白(BSA)(Sigma, St. Louis, MO.)之

PBS中的例如小鼠血清、融合瘤上清液、或抗體或DVD-Ig製劑，且在室溫下培育1小時。以含有0.05% Tween-20之PBS洗滌孔三次。向各孔中添加50微升在含有0.1% BSA之PBS中稀釋至100 ng/mL的經生物素標記之重組經純化標靶抗原，且在室溫下培育1小時。以含有0.05% Tween-20之PBS洗滌板三次。抗生蛋白鏈菌素HRP(Pierce # 21126, Rockland, IL.)以1:20000稀釋於含有0.1% BSA之PBS中；每孔添加50 μL，且在室溫下培育該等板1小時。以含有0.05% Tween-20之PBS洗滌板三次。向各孔中添加50微升TMB溶液(Sigma # T0440, St. Louis, MO.)，且在室溫下培育10分鐘。藉由添加1 N硫酸停止反應。在450 nm之波長下以分光光度法對板讀數。結果於表3中顯示。

表3：具有EGFR(序列2)組合其他具有各種取向及連接子長度之序列的104 DVD構築體之直接結合ELISA

DVD-Ig ID	N末端VD序列ID	N末端VD EC50 (nM)	N末端參照抗體ID	N末端參照抗體EC50 (nM)	HC連接子	LC連接子	C末端VD序列ID	C末端VD EC50 (nM)	C末端參照抗體ID	C末端參照抗體EC50 (nM)
DVD321	EGFR(序列2)	6.83	AB064	3.63	S	S	EGFR (序列1)	6.83	AB033	1.8
DVD322	EGFR(序列1)	1.59	AB033	1.67	S	S	EGFR(序列2)	1.59	AB064	3.63
DVD325	EGFR(序列2)	5.96	AB064	6.86	S	S	RON	24.99	AB005	0.19
DVD326	RON	0.18	AB005	0.24	S	S	EGFR(序列2)	29.93	AB064	8.83
DVD327	EGFR(序列2)	3.98	AB064	3.45	S	S	ErbB3(序列1)	485.26	AB062	1.19
DVD328	ErbB3(序列1)	1.14	AB062	1.34	S	S	EGFR(序列2)	94.89	AB064	3.83
DVD329	EGFR(序列2)	3.82	AB064	4.37	S	S	ErbB3 (序列2)	481.28	AB063	0.86
DVD330	ErbB3(序列2)	1.29	AB063	1.11	S	S	EGFR(序列2)	224.44	AB064	4.17
DVD331	EGFR(序列2)	3.68	AB064	3.89	S	S	CD3	N/A	AB002	N/A
DVD332	CD3	N/A	AB002	N/A	S	S	EGFR(序列2)	62.09	AB064	3.95
DVD333	EGFR(序列2)	3.55	AB064	4.46	S	S	IGF1R	78.58	AB011	0.24
DVD334	IGF1R	0.19	AB011	0.26	S	S	EGFR(序列2)	137.12	AB064	4.28
DVD335	EGFR(序列2)	3.77	AB064	5.03	S	S	HGF	159.04	AB012	0.15
DVD336	HGF	0.15	AB012	0.19	S	S	EGFR(序列2)	332.05	AB064	5.40
DVD337	EGFR(序列2)	6.5	AB064	6.73	S	S	VEGF(序列1)	0.57	AB014	0.25
DVD338	VEGF(序列1)	0.24	AB014	0.26	S	S	EGFR(序列2)	205.54	AB064	7.84

DVD339	EGFR(序列2)	5.1	AB064	3.66	S	S	DLL-4	4.01	AB015	0.45
DVD340	DLL-4	0.32	AB015	0.40	S	S	EGFR(序列2)	189.14	AB064	3.8
DVD341	EGFR(序列2)	3.41	AB064	4.39	S	S	PLGF	0.74	AB047	0.21
DVD342	PLGF	0.2	AB047	0.25	S	S	EGFR(序列2)	119.88	AB064	3.77
DVD755	EGFR(序列2)	3.26	AB064	4.78	S	S	ErbB3 (序列3)	27.68	AB067	1.40
DVD756	ErbB3(序列3)	3.94	AB067	2.03	S	S	EGFR(序列2)	48.87	AB064	3.48
DVD757	EGFR(序列2)	14.51	AB064	10.69	S	S	VEGF(序列2)	528.26	AB070	5.12
DVD758	VEGF(序列2)	5.37	AB070	5.91	S	S	EGFR(序列2)	561.59	AB064	9.11
DVD759	EGFR(序列2)	7.01	AB064	10.25	S	S	VEGF (序列3)	127.91	AB071	1.68
DVD760	VEGF(序列3)	0.77	AB071	1.57	S	S	EGFR(序列2)	328.03	AB064	12.93
DVD765	EGFR(序列2)	4.48	AB064	3.63	L	L	EGFR (序列1)	4.48	AB033	1.67
DVD766	EGFR(序列1)	3.12	AB033	1.8	L	L	EGFR(序列2)	3.12	AB064	3.63
DVD767	EGFR(序列2)	5.97	AB064	6.86	L	L	RON	0.64	AB005	0.19
DVD768	RON	0.18	AB005	0.24	L	L	EGFR(序列2)	20.67	AB064	8.83
DVD769	EGFR(序列2)	3.59	AB064	3.45	L	L	ErbB3(序列1)	8.23	AB062	1.19
DVD770	ErbB3(序列1)	1.55	AB062	1.36	L	L	EGFR(序列2)	15.24	AB064	6.86
DVD771	EGFR(序列2)	4.43	AB064	4.37	L	L	ErbB3(序列2)	1.38	AB063	0.86
DVD772	ErbB3(序列2)	31.42	AB063	1.11	L	L	EGFR(序列2)	77.19	AB064	4.17
DVD773	EGFR(序列2)	4.96	AB064	3.89	L	L	CD3	N/A	AB002	N/A
DVD774	CD3	N/A	AB002	N/A	L	L	EGFR(序列2)	19.29	AB064	3.95
DVD775	EGFR(序列2)	3.59	AB064	4.46	L	L	IGF1R	2.77	AB011	0.24
DVD776	IGF1R	0.83	AB011	0.26	L	L	EGFR(序列2)	286.41	AB064	4.28
DVD777	EGFR(序列2)	5.13	AB064	5.03	L	L	HGF	0.96	AB012	0.15
DVD778	HGF	0.17	AB012	0.19	L	L	EGFR(序列2)	50.3	AB064	5.40
DVD779	EGFR(序列2)	10.57	AB064	6.73	L	L	VEGF(序列1)	0.24	AB014	0.25
DVD780	VEGF(序列1)	2.19	AB014	0.26	L	L	EGFR(序列2)	408.7	AB064	7.84
DVD781	EGFR(序列2)	4.19	AB064	3.66	L	L	DLL-4	0.42	AB015	0.45
DVD782	DLL-4	0.37	AB015	0.40	L	L	EGFR(序列2)	55.24	AB064	3.8
DVD783	EGFR(序列2)	3.88	AB064	4.39	L	L	PLGF	0.36	AB047	0.21
DVD784	PLGF	0.26	AB047	0.25	L	L	EGFR(序列2)	41.36	AB064	3.77
DVD787	EGFR(序列2)	3.78	AB064	4.78	L	L	ErbB3 (序列3)	14.38	AB067	1.40
DVD788	ErbB3 (序列3)	3.14	AB067	2.03	L	L	EGFR(序列2)	18.04	AB064	3.48
DVD789	EGFR(序列2)	14.61	AB064	10.69	L	L	VEGF(序列2)	45.95	AB070	5.12
DVD790	VEGF(序列2)	15.91	AB070	5.91	L	L	EGFR(序列2)	76.76	AB064	9.11
DVD791	EGFR(序列2)	8.24	AB064	10.25	L	L	VEGF (序列3)	11.62	AB071	1.68
DVD792	VEGF (序列3)	0.82	AB071	1.57	L	L	EGFR(序列2)	48.61	AB064	12.93
DVD795	EGFR(序列2)	6.21	AB064	3.63	L	S	EGFR (序列1)	6.21	AB033	1.67
DVD796	EGFR (序列1)	1.94	AB033	1.8	L	S	EGFR(序列2)	1.94	AB064	3.63
DVD797	EGFR(序列2)	4.56	AB064	6.86	L	S	RON	1.16	AB005	0.19
DVD798	RON	0.18	AB005	0.24	L	S	EGFR(序列2)	17.94	AB064	8.83
DVD799	EGFR(序列2)	5.76	AB064	3.45	L	S	ErbB3(序列1)	20.04	AB062	1.19
DVD800	ErbB3(序列1)	2.06	AB062	1.34	L	S	EGFR(序列2)	67.26	AB064	3.83
DVD801	EGFR(序列2)	3.91	AB064	4.37	L	S	ErbB3 (序列2)	3.28	AB063	0.86
DVD802	ErbB3(序列2)	11.13	AB063	1.11	L	S	EGFR(序列2)	726.39	AB064	4.17
DVD803	EGFR(序列2)	0.23	AB064	3.89	L	S	CD3	N/A	AB002	N/A
DVD804	CD3	N/A	AB002	N/A	L	S	EGFR(序列2)	157.62	AB064	3.95
DVD805	EGFR(序列2)	0.48	AB064	4.46	L	S	IGF1R	0.99	AB011	0.24

DVD806	IGF1R	0.4	AB011	0.26	L	S	EGFR(序列2)	53.79	AB064	4.28
DVD807	EGFR(序列2)	4.85	AB064	5.03	L	S	HGF	9.24	AB012	0.15
DVD808	HGF	0.14	AB012	0.19	L	S	EGFR(序列2)	96.36	AB064	5.40
DVD809	EGFR(序列2)	7.34	AB064	6.73	L	S	VEGF(序列1)	0.23	AB014	0.25
DVD810	VEGF(序列1)	0.33	AB014	0.26	L	S	EGFR(序列2)	227.99	AB064	7.84
DVD811	EGFR(序列2)	3.45	AB064	3.66	L	S	DLL-4	0.99	AB015	0.45
DVD812	DLL-4	0.39	AB015	0.40	L	S	EGFR(序列2)	77.26	AB064	3.8
DVD813	EGFR(序列2)	3.41	AB064	4.39	L	S	PLGF	0.44	AB047	0.21
DVD814	PLGF	0.23	AB047	0.25	L	S	EGFR(序列2)	50.43	AB064	3.77
DVD817	EGFR(序列2)	5.33	AB064	4.78	L	S	ErbB3(序列3)	18.82	AB067	1.40
DVD818	ErbB3(序列3)	3.32	AB067	2.03	L	S	EGFR(序列2)	19.32	AB064	3.48
DVD819	EGFR(序列2)	12.2	AB064	10.69	L	S	VEGF(序列2)	36.35	AB070	5.12
DVD820	VEGF(序列2)	4.08	AB070	5.91	L	S	EGFR(序列2)	106.81	AB064	9.11
DVD821	EGFR(序列2)	6.96	AB064	10.25	L	S	VEGF(序列3)	11.09	AB071	1.68
DVD822	VEGF(序列3)	0.72	AB071	1.57	L	S	EGFR(序列2)	90.03	AB064	12.93
DVD825	EGFR(序列2)	1.67	AB064	3.63	S	L	EGFR(序列1)	1.67	AB033	1.67
DVD826	EGFR(序列1)	2.27	AB033	1.8	S	L	EGFR(序列2)	2.27	AB064	3.63
DVD827	EGFR(序列2)	6.28	AB064	6.86	S	L	RON	6.57	AB005	0.19
DVD828	RON	0.2	AB005	0.24	S	L	EGFR(序列2)	19.83	AB064	8.83
DVD829	EGFR(序列2)	3.81	AB064	3.45	S	L	ErbB3(序列1)	41.4	AB062	1.19
DVD830	ErbB3(序列1)	1.43	AB062	1.34	S	L	EGFR(序列2)	42.71	AB064	3.83
DVD831	EGFR(序列2)	4.6	AB064	4.37	S	L	ErbB3(序列2)	1.42	AB063	0.86
DVD832	ErbB3(序列2)	1.19	AB063	1.11	S	L	EGFR(序列2)	62.39	AB064	4.17
DVD833	EGFR(序列2)	3.03	AB064	3.89	S	L	CD3	N/A	AB002	N/A
DVD834	CD3	N/A	AB002	N/A	S	L	EGFR(序列2)	26.7	AB064	3.95
DVD835	EGFR(序列2)	2.42	AB064	4.46	S	L	IGF1R	3.47	AB011	0.24
DVD836	IGF1R	0.51	AB011	0.26	S	L	EGFR(序列2)	56.83	AB064	4.28
DVD837	EGFR(序列2)	4.51	AB064	5.03	S	L	HGF	1.29	AB012	0.15
DVD838	HGF	0.19	AB012	0.19	S	L	EGFR(序列2)	57.66	AB064	5.40
DVD839	EGFR(序列2)	12.53	AB064	6.73	S	L	VEGF(序列1)	0.26	AB014	0.25
DVD840	VEGF(序列1)	0.18	AB014	0.26	S	L	EGFR(序列2)	69.77	AB064	7.84
DVD841	EGFR(序列2)	4.06	AB064	3.66	S	L	DLL-4	0.55	AB015	0.45
DVD842	DLL-4	0.36	AB015	0.40	S	L	EGFR(序列2)	51.68	AB064	3.8
DVD843	EGFR(序列2)	3.65	AB064	4.39	S	L	PLGF	0.37	AB047	0.21
DVD844	PLGF	0.23	AB047	0.25	S	L	EGFR(序列2)	45.51	AB064	3.77
DVD847	EGFR(序列2)	2.92	AB064	4.78	S	L	ErbB3(序列3)	12.93	AB067	1.40
DVD848	ErbB3(序列3)	3.23	AB067	2.03	S	L	EGFR(序列2)	16.74	AB064	3.48
DVD849	EGFR(序列2)	12.33	AB064	10.69	S	L	VEGF(序列2)	59.58	AB070	5.12
DVD850	VEGF(序列2)	10.17	AB070	5.91	S	L	EGFR(序列2)	71.83	AB064	9.11
DVD851	EGFR(序列2)	9.36	AB064	10.25	S	L	VEGF(序列3)	28.44	AB071	1.68
DVD852	VEGF(序列3)	0.78	AB071	1.57	S	L	EGFR(序列2)	68.11	AB064	12.93

所有DVD-Ig構築體之結合得以維持且與親本抗體相當。所有N末端可變區域以與親本抗體類似之高親和力結合，且DVD-Ig構築體DVD322、DVD337、DVD341、

DVD765、DVD766、DVD767、DVD771、DVD777、DVD779、DVD781、DVD783、DVD796、DVD803、DVD809、DVD811、DVD813、DVD825、DVD826、DVD831、DVD839、DVD841及DVD843之C末端可變區域亦以與親本抗體類似之高親和力結合。

實例1.1.1.B：使用BIACORE技術之親和力測定

BIACORE檢定(Biacore, Inc, Piscataway, NJ)以締合速率及解離速率常數之動力學量測測定抗體或DVD-Ig之親和力。在25℃下，藉由基於表面電漿共振之量測以Biacore® 3000儀器(Biacore® AB, Uppsala, Sweden)使用流動HBS-EP(10 mM HEPES [pH 7.4]、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.005%界面活性劑P20)測定抗體或DVD-Ig與標靶抗原(例如純化重組標靶抗原)之結合。所有化學品係獲自Biacore® AB(Uppsala, Sweden)或獲自本文中所述之不同來源。舉例而言，根據製造商說明書及程序使用標準胺偶合套組將25 μg/ml於10 mM乙酸鈉(pH 4.5)中稀釋之約5000 RU山羊抗小鼠IgG(Fcγ)片段特異性多株抗體(Pierce Biotechnology Inc, Rockford, IL)直接固定於CM5研究級生物感測器晶片上。生物感測器表面上之未反應部分以乙醇胺阻斷。流槽2及4中之經修飾羧甲基聚葡萄糖表面用作反應表面。流槽1及3中不具有山羊抗小鼠IgG之未經修飾之羧甲基聚葡萄糖用作參照表面。為進行動力學分析，使用Biaevaluation 4.0.1軟體將自1:1朗繆爾結合模型(1:1 Langmuir binding model)導出之速率方程式同時與所有8次

注射之締合相及解離相擬合(使用整體擬合分析)。經純化抗體或DVD-Ig稀釋於HEPES緩衝鹽水中以於整個山羊抗小鼠IgG特異性反應表面上捕捉。將待捕捉作為配位體之抗體(25 μg/ml)以5 μl/min之流動速率注射於反應基質上。在25 μl/min之連續流動速率下測定締合及解離速率常數$k_{on}(M^{-1}s^{-1})$及$k_{off}(s^{-1})$。速率常數係在10-200 nM範圍內之10種不同抗原濃度下進行動力學結合量測而產生。接著藉由下式自動力學速率常數計算抗體或DVD-Ig與標靶抗原之間的反應平衡解離常數(M)：$K_D=k_{off}/k_{on}$。記錄隨時間變化之結合，且計算動力學速率常數。在此檢定中，可量測到快達10^6 $M^{-1}s^{-1}$之締合速率及慢至10^{-6} s^{-1}之解離速率。

表4：親本抗體及DVD構築體之BIACORE分析

親本抗體或DVD-Ig ID	N末端可變區域(VD)	C末端可變區域(VD)	HC連接子	LC連接子	抗原	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	k_D (M)
AB033	EGFR(序列1)				FL-hEGFR	2.47E+05	1.13E-03	4.60E-09
AB064	EGFR(序列2)				FL-hEGFR	ND	ND	ND
DVD321	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	短	短	FL-hEGFR	5.46E+04	7.39E-04	1.40E-08
DVD322	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	短	短	FL-hEGFR	2.52E+05	1.04E-03	4.10E-09
DVD795	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	長	短	FL-hEGFR	1.29E+04	2.59E-04	2.00E-08
DVD796	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	長	短	FL-hEGFR	3.31E+05	1.21E-03	3.70E-09
DVD765	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	長	長	FL-hEGFR	3.07E+04	2.61E-04	8.50E-09
DVD766	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	長	長	FL-hEGFR	3.06E+05	1.21E-03	3.90E-09
DVD825	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	短	長	FL-hEGFR	1.16E+04	2.95E-04	2.60E-08
DVD826	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	短	長	FL-hEGFR	2.65E+05	1.10E-03	4.20E-09
AB033	EGFR(序列1)				d2-7 trunc	3.85E+05	1.06E-03	2.80E-09
AB064	EGFR(序列2)				d2-7 trunc	3.70E+04	6.82E-04	1.80E-08
DVD321	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	短	短	d2-7 trunc	5.32E+04	4.55E-04	8.50E-09
DVD322	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	短	短	d2-7 trunc	1.69E+05	5.70E-04	3.40E-09
DVD795	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	長	短	d2-7 trunc	5.65E+04	2.53E-04	4.50E-09
DVD796	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	長	短	d2-7 trunc	2.60E+05	5.02E-04	1.90E-09

親本抗體或DVD-Ig ID	N末端可變區域(VD)	C末端可變區域(VD)	HC連接子	LC連接子	抗原	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	k_D (M)
DVD765	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	長	長	d2-7 trunc	3.99E+04	2.16E-04	5.40E-09
DVD766	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	長	長	d2-7 trunc	2.06E+05	4.56E-04	2.20E-09
DVD825	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	短	長	d2-7 trunc	3.31E+04	2.40E-04	7.30E-09
DVD826	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	短	長	d2-7 trunc	2.05E+05	4.84E-04	2.40E-09
AB033	EGFR(序列1)				d-2-7 Cet	ND	ND	ND
AB064	EGFR(序列2)				d-2-7 Cet	2.03E+04	6.60E-04	3.30E-08
DVD321	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	短	短	d-2-7 Cet	2.49E+04	5.56E-04	2.20E-08
DVD322	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	短	短	d-2-7 Cet	1.04E+04	4.34E-04	4.20E-08
DVD795	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	長	短	d-2-7 Cet	2.42E+04	5.52E-04	2.30E-08
DVD796	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	長	短	d-2-7 Cet	1.43E+04	4.48E-04	3.10E-08
DVD765	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	長	長	d-2-7 Cet	2.65E+04	5.76E-04	2.20E-08
DVD766	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	長	長	d-2-7 Cet	1.08E+04	4.45E-04	4.10E-08
DVD825	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	短	長	d-2-7 Cet	2.56E+04	5.50E-04	2.20E-08
DVD826	EGFR(序列1)	EGFR(序列2)	短	長	d-2-7 Cet	1.18E+04	4.45E-04	3.80E-08

藉由Biacore技術表徵之所有DVD-Ig構築體的結合得以維持且與親本抗體相當。所有N末端可變區域以與親本抗體類似之高親和力結合。

實例1.1.2：用於測定親本抗體及DVD-Ig之功能活性的檢定

實例1.1.2.A：A431細胞結合

根據標準方法採集對數生長期A431細胞。在冷室中，將含有5×10^4個細胞(300 μL)之各樣品與DVD-Ig連續稀釋液一起培育1小時。接著將細胞以PE結合之山羊抗人類抗體(Jackson ImmunoResearch 目錄號109-115-098)(300 μL)染色，且在冷室中培育30分鐘。在FACSCalibur HTS(Becton Dickinson, San Jose)上分析經染色之細胞。以Prism(GraphPad Software, La Jolla)分析資料。資料於表5中展示。

實例1.1.2.B：細胞結合競爭檢定

5 nM FITC結合之EGFR(序列2)與DVD-Ig連續稀釋液一起在冰上培育15分鐘，且接著與5×10^4個所採集之對數生長期U87MG-de2-7細胞(300 μL)一起在冷室中培育1小時。將經染色之細胞在FACSCalibur HTS(Becton Dickinson, San Jose)上分析。以Prism(GraphPad Software, La Jolla)分析資料。資料於表5中展示。

實例1.1.2.C：西方墨點：總EGFR(受體下調)及pTyr

對數生長期A431或U87MG-de2-7細胞以每孔1×10^6個細胞(2 mL)接種於6孔板中。次日，使細胞血清饑餓歷時24小時。接著以100 nM各種抗體(30 μl)處理細胞1小時，且接著以15 nM EGF(0.5 μL)刺激10分鐘。接著採集細胞，且在冰上以RIPA緩衝液(每孔150 μL)(Sigma)溶解。根據標準方法在SDS-PAGE凝膠上分離細胞溶解產物，且接著轉移至PVDF膜(Invitrogen)。藉由西方墨點法使用各種抗體探針偵測蛋白質。資料於表5中展示。

實例1.1.2.D：細胞增殖(細胞群落)檢定

對數生長期A431細胞以每孔300個細胞(100 μL)接種於96孔板中。次日，以抗體連續稀釋液處理細胞，且培育7-10天。以3.7%三聚甲醛固定細胞20分鐘，且接著以0.1%結晶紫染色1小時。經染色之結晶紫以10%乙酸萃取1小時，且接著在OD590下定量。資料於表5中展示。

表4：篩選EGFR DVD-Ig

DVD ID	序列 ID	Pos.	HC 連接子	LC 連接子	其他 DVD 區域	A431 結合	EGFR 化合物	Ptyr 信號抑制	EGFR 受體下調	細胞增殖抑制
DVD322	EGFR (序列2)	C末端	短	短	EGFR (序列1)	+	-	+	-	ND
DVD321	EGFR (序列2)	N末端	短	短	EGFR (序列1)	-	+	-	+	ND
DVD766	EGFR (序列2)	C末端	長	長	EGFR (序列1)	+	+	+	-	ND
DVD765	EGFR (序列2)	N末端	長	長	EGFR (序列1)	+	+	+	+	+
DVD796	EGFR (序列2)	C末端	長	短	EGFR (序列1)	+	+	-	-	ND
DVD795	EGFR (序列2)	N末端	長	短	EGFR (序列1)	+	+	+	+	+
DVD826	EGFR (序列2)	C末端	短	長	EGFR (序列1)	+	+	-	-	ND
DVD825	EGFR (序列2)	N末端	短	長	EGFR (序列1)	+	+	-	-	ND

實例1.1.2.E：藉由MSD檢定測定之多種人類癌細胞株中之總EGFR下調

對數生長期細胞(A431、A431NS、A549或HN5)以每孔1×10^4個細胞(100 μL)接種於96孔板中。次日，在37℃下以100 nM之不同抗體(30 μL)處理細胞2小時。接著採集細胞，且根據製造商之方案使用全細胞溶解產物套組-總EGFR檢定(Meso Scale Discovery目錄號K151CKD-2)定量總EGFR含量。資料於表6中展示。

表6：藉由MSD檢定測定之多種人類癌細胞株中之總EGFR下調

對照百分比(100 nM)				
細胞株	EGFR(序列2)	EGFR(序列1)	DVD795	EGFR(序列2)+ EGFR(序列1)
A431	97	30	14	32
A431NS	98	44	24	43
A549	91	29	7	29
HN5	102	53	11	36
NCI-H1975	94	35	15	25
OVCAR5	94	34	12	36
PC3	108	57	20	72
U87MG	96	58	18	59
U87MG-EGFRwt	86	57	13	39
U87MG-de2-7	90	49	21	52

DVD795顯示所測試之所有人類癌細胞株中總EGFR下調。

實例1.1.2.G：細胞激素生物檢定

藉由測定抗體或DVD-Ig之抑制潛力來分析抗細胞激素親本抗體或含有抗細胞激素序列之DVD-Ig抑制或中和標靶細胞激素生物活性的能力。舉例而言，可使用抗IL-4抗體抑制IL-4介導之IgE產生的能力。舉例而言，藉由Ficoll-paque密度離心，隨後使用對人類sIgD FITC標記之山羊F(ab)2抗體具特異性的MACS珠粒(Miltenyi Biotech)繼之以抗FITC MACS珠粒磁力分離自外周血液(各別而言，白血球層)分離未經處理之人類B細胞。在37℃下在5% CO_2存在下培養10天期間，磁力分選之未經處理之B細胞在XV15中

調整至每毫升3×10^5個細胞，且以96孔板中每孔100 μl接種於板中心的6×6陣列中，周圍為以PBS填充的孔。每種欲測試抗體各製備一個板，各板由未經誘導對照物及經誘導對照物、以及抗體滴定液之一式五份重複，各3個孔組成，該等抗體滴定液自7 μg/ml起始且添加於50 μl四倍濃縮之預稀釋液中以3倍稀釋降至29 ng/ml最終濃度。為了誘導IgE產生，向各孔中添加20 ng/ml之rhIL-4加0.5 μg/ml最終濃度之抗CD40單株抗體(Novartis)(各50 μl)，且在培養期結束時藉由標準夾層式ELISA法測定IgE濃度。

實例1.1.2.H：細胞激素釋放檢定

分析親本抗體或DVD-Ig引起細胞激素釋放之能力。藉由靜脈穿刺自三名健康供者抽取外周血液，並置於肝素化真空採血管中。以RPMI-1640培養基1:5稀釋全血，且以每孔0.5 mL置於24孔組織培養板中。將抗細胞激素抗體(例如抗IL-4)稀釋於RPMI-1640中，且以每孔0.5 mL置於板中，獲得200、100、50、10及1 μg/mL之最終濃度。培養板中全血之最終稀釋度為1:10。LPS及PHA以2 μg/mL及5 μg/mL最終濃度添加至各別孔中作為細胞激素釋放之陽性對照。多株人類IgG用作陰性對照抗體。實驗一式兩份進行。將板在37℃下在5% CO_2下培育。24小時後，各孔之內容物轉移至試管中，且在1200 rpm下旋轉5分鐘。收集不含細胞之上清液，且冷凍用於細胞激素檢定。留在板上及試管中之細胞以0.5 mL溶胞溶液溶解，且置於-20℃下且解凍。添加0.5 mL培養基(使體積達到與無細胞之上清液

樣品相同之量)，且收集細胞製劑，且冷凍用於細胞激素檢定。藉由ELISA檢定無細胞之上清液及細胞溶解產物的細胞激素含量，例如IL-8、IL-6、IL-1β、IL-1RA、TNF-α之含量。

實例1.1.2.I：重導向細胞毒性(rCTL)檢定：基於FACS

藉由陰性選擇增濃管柱(R&D 目錄號HTCC-525)自先前經冷凍分離PBMC分離人類CD3+ T細胞。在塗覆有含10 μg/mL抗CD3(OKT-3，BD)及2 μg/mL抗CD28(CD28.2，Abcam)之完全RPMI培養基(L-麩醯胺酸，55 mM β-ME，Pen/Strep，10% FCS)之燒瓶中刺激T細胞4天。T細胞在用於檢定前在30 U/mL IL-2(Peprotech)中靜置隔夜。將DoHH2或Raji標靶細胞根據製造商說明書以PKH26(Sigma)標記。整個rCTL檢定中使用含有L-麩醯胺酸及10% FBS(Hyclone)之RPMI 1640培養基(無苯酚，Invitrogen)。

效應T細胞(E)及標靶(T)分別以每孔10^5個細胞及每孔10^4個細胞接種於96孔板(Costar #3799)中，產生10:1之E:T比。DVD-Ig分子經適當稀釋獲得濃度依賴性滴定曲線。培育隔夜之後，使細胞集結成球且以PBS洗滌一次，隨後再懸浮於100 μL含有0.1% BSA(Invitrogen)及0.5 μg/mL碘化丙錠(BD)之PBS中。在FACSCanto機(Becton Dickinson, San Jose)上收集FACS資料且在Flowjo(Treestar)中分析。

計算DVD-Ig處理之樣品中的活標靶百分比除以總標靶百分比(對照組，未處理)以測定特定溶解百分比。將資料繪圖表且在Prism(Graphpad Software, La Jolla)中計算

IC50。

實例1.1.重導向細胞毒性(rCTL)檢定：基於阻抗

如上製備T細胞。使表現EGFR之標靶細胞黏附於ACEA RT-CES 96孔板(ACEA Bio, San Diego)隔夜。效應T細胞(E)及標靶(T)接著以每孔2×10^5個細胞及每孔2×10^4個細胞接種，產生10:1之E:T比。DVD-Ig分子經適當稀釋獲得濃度依賴性滴定曲線。用DVD-Ig處理之樣品中的標靶細胞指數除以對照標靶(未處理)之細胞指數，計算特定溶解百分比。將資料繪圖表且在Prism(Graphpad Software, La Jolla)中計算IC50。資料於表7中展示。

表7：含有EGFR(序列2)之DVD-Ig的rCTL活性

DVD ID	序列ID	位置	HC連接子	LC連接子	其他DVD區域	rCTL活性IC50(pM)
DVD774	EGFR(序列2)	C末端	長	長	CD3	0.2
DVD773	EGFR(序列2)	N末端	長	長	CD3	16
DVD804	EGFR(序列2)	C末端	長	短	CD3	0.09
DVD803	EGFR(序列2)	N末端	長	短	CD3	42
DVD332	EGFR(序列2)	C末端	短	短	CD3	0.03
DVD331	EGFR(序列2)	N末端	短	短	CD3	>200 nM
DVD834	EGFR(序列2)	C末端	短	長	CD3	0.08
DVD833	EGFR(序列2)	N末端	短	長	CD3	12

所有在N末端或C末端位置含有來自AB002之VD的DVD-Ig在rCTL檢定中顯示殺死力。

實例1.1.2.C：細胞激素交叉反應性研究

分析針對相關細胞激素之抗細胞激素親本抗體或DVD-Ig與其他細胞激素交叉反應的能力。親本抗體或DVD-Ig固定於BIAcore生物感測器基質上。藉由首先以100

mM N-羥基丁二醯亞胺(NHS)及400 mM N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)活化基質上之羧基，使抗人類Fc mAb經游離胺基共價連接至聚葡萄糖基質。約50 μL濃度為25 μg/mL、稀釋於乙酸鈉中、pH 4.5的各抗體或DVD-Ig製劑注射至經活化生物感測器上，且蛋白質上之游離胺直接結合於經活化羧基。通常，固定5000共振單位(RU)。未反應之基質EDC酯藉由注射1 M乙醇胺失活。藉由使用標準胺偶合套組固定人類IgG1/K製備第二流槽作為參照標準。使用CM生物感測器晶片進行SPR量測。將所有欲在生物感測器表面上分析之抗原於含有0.01% P20之HBS-EP操作緩衝液中稀釋。

為了檢驗細胞激素結合特異性，將過量相關細胞激素(100 nM，例如可溶性重組人類細胞激素)注射至固定抗細胞激素親本抗體或DVD-Ig之整個生物感測器表面上(5分鐘接觸時間)。HBS-EP緩衝液在注射相關細胞激素之前及之後立即單獨流過各流槽。獲取基線值與對應於細胞激素注射完成後約30秒之點之間的信號淨差表示最終結合值。此外，反應以共振單位為量度。在觀測到結合作用時，在注射下一樣品之前，使用10 mM HCl使生物感測器基質再生，或在基質上注射操作緩衝液。亦同時在經固定小鼠IgG1/K參照表面上注射人類細胞激素(例如IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-22、IL-23、IL-27、TNF-α、

TNF-β及IFN-γ)以記錄任何非特異性結合背景。藉由製備參照及反應表面，Biacore可自動從反應表面資料減去參照表面資料，以消除大部分折射率變化及注射雜訊。因此，有可能確定歸因於抗細胞激素抗體或DVD-Ig結合反應的真結合反應。

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

實例1.1.2.D：組織交叉反應性

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

階段1：在物鏡上固定人類組織(在屍體解剖或活組織檢查時獲得之來自一個人類供者之32種組織(通常：腎上腺、胃腸道、前列腺、膀胱、心臟、骨骼肌、血細胞、腎、皮膚、骨髓、肝、脊髓、乳房、肺、脾臟、小腦、淋

巴結、睾丸、大腦皮質、卵巢、胸腺、結腸、胰腺、甲狀腺、內皮、副甲狀腺、輸尿管、眼、垂體、子宮、輸卵管及胎盤))的冷凍切片(約5 μm)且乾燥。使用抗生物素蛋白-生物素系統對組織切片進行過氧化酶染色。

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

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

將抗體或DVD-Ig與經生物素標記之二次抗人類IgG一起培育且形成免疫複合物。將抗體或DVD-Ig之最終濃度為2

μg/mL及10 μg/mL之免疫複合物添加至物鏡上的組織切片上，且接著使組織切片與抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶套組反應30分鐘。隨後，塗覆DAB(3,3'-二胺基聯苯胺)(一種過氧化酶反應之受質)，歷時4分鐘以用於組織染色。使用抗原-瓊脂糖珠粒作為陽性對照組織切片。標靶抗原及人類血清阻斷研究用作額外對照。將抗體或DVD-Ig之最終濃度為2 μg/mL及10 μg/mL之免疫複合物與標靶抗原(最終濃度為100 μg/ml)或人類血清(最終濃度10%)一起預培育30分鐘，且接著添加至物鏡上之組織切片上，且接著使組織切片與抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶套組反應30分鐘。隨後，塗覆DAB(3,3'-二胺基聯苯胺)(一種過氧化酶反應之受質)，歷時4分鐘以進行組織染色。

基於所討論之標靶抗原的已知表現來判斷任何特異性染色具有預期反應性(例如與抗原表現相符)或非預期反應性。針對強度及頻率，對任何經判斷具特異性之染色進行評分。階段2(人類組織)及階段3(石蟹獼猴組織)之間的組織染色經判斷為類似或不同。

實例1.1.2.E：親本抗體或DVD-Ig抗體的活體外殺腫瘤效應

可分析結合於腫瘤細胞上之標靶抗原的親本抗體或DVD-Ig的殺腫瘤活性。簡言之，將親本抗體或DVD-Ig稀釋於D-PBS-BSA(具有0.1% BSA之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffered saline))中且以0.01 μg/mL至100 μg/mL之最終濃度添加至人類腫瘤細胞中。將板在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育3天。根據製造商

說明書(Promega, Madison, WI)使用MTS試劑定量各孔中之活細胞數目，以測定腫瘤生長抑制百分比。無抗體處理之孔用作0%抑制之對照組，而認為無細胞之孔顯示100%抑制。

為了評估細胞凋亡，藉由以下方案測定卡斯蛋白酶-3活化：在室溫下在振盪下，將96孔板中經抗體處理之細胞溶解於120 µl 1×溶解緩衝液(1.67 mM Hepes，pH 7.4、7 mM KCl、0.83 mM $MgCl_2$、0.11 mM EDTA、0.11 mM EGTA、0.57% CHAPS、1 mM DTT、1x蛋白酶抑制劑混合錠劑；無EDTA；Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ)中歷時20分鐘。在細胞溶解後，添加80 µl卡斯蛋白酶-3反應緩衝液(48 mM Hepes，pH 7.5、252 mM蔗糖、0.1% CHAPS、4 mM DTT及20 µM Ac-DEVD-AMC受質；Biomol Research Labs, Inc., Plymouth Meeting, PA)，且將板在37℃下培育2小時。在1420 VICTOR Multilabel計數器(Perkin Elmer Life Sciences, Downers Grove, IL)上使用以下設定對板讀數：激發=360/40，發射=460/40。可見抗體處理之細胞之螢光單位相對於同型抗體對照組處理之細胞增加，此表明細胞凋亡。

實例1.1.2.F：藉由抗體或DVD-Ig活體外抑制受體活化

可測試結合於細胞受體或其配位體之親本抗體或DVD-Ig對受體活化之抑制作用。將稀釋於D-PBS-BSA(具有0.1% BSA之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水)中之親本抗體或DVD-Ig以0.01 µg/mL至100 µg/mL之最終濃度添加至人

類癌細胞中。將板在37℃下在含濕氣5% CO_2氛圍中培育1小時。向細胞中添加濃度為1-100 ng/mL之生長因子(例如IGF1或IGF2)歷時5-15分鐘，以刺激受體(例如IGF1R)自體磷酸化。無抗體處理之孔用作0%抑制之對照組，而認為無生長因子刺激之孔顯示100%抑制。藉由與細胞提取緩衝液(10 mM Tris，pH 7.4、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1 mM NaF、1 mM原釩酸鈉、1% Triton X-100、10%甘油、0.1% SDS及蛋白酶抑制劑混合物)一起培育製得細胞溶解產物。使用購自R&D System (Minneapolis, MN)之特定ELISA套組測定此等細胞溶解產物中之磷酸化IGF1R。

實例1.1.2.G：抗腫瘤細胞抗原抗體或DVD-Ig單獨或與化學療法組合對人類癌瘤異種移植物(皮下側位、正位或自發性轉移)生長之功效

使人類癌細胞在組織培養燒瓶中活體外生長至99%活力、85%匯合。對19-25公克之SCID雌性或雄性小鼠(Charles Rivers Labs)在耳朵上做標記且剃毛。接著，在研究第0天，以0.2 ml 2×10^6個人類腫瘤細胞(與基質膠(matrigel)成1:1)皮下接種至小鼠右側腹。在將平均腫瘤體積為約150至200 mm^3之小鼠按尺寸匹配分入至各別小鼠籠中之後起始投與(IP，每週Q3D)媒劑(PBS)、抗體或DVD-Ig、及/或化學療法。在接種後約第10天開始，藉由一對測徑規每週量測腫瘤兩次，且根據下式計算腫瘤體積：$V=L\times W^2/2$(V：體積，mm^3；L：長度，mm；W：寬

度，mm)。可見以單獨或與化學療法組合之抗體或DVD-Ig處理之動物的腫瘤體積相對於僅接收媒劑或同型對照mAb之動物的腫瘤有所減小。

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

自組織培養燒瓶收集過度表現相關細胞表面抗原之穩定細胞株或人類腫瘤細胞株，且再懸浮於含有5%胎牛血清之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)(PBS/FCS)中。在染色之前，將人類腫瘤細胞在冰上與含200 μg/ml人類IgG之PBS/FCS一起培育。在冰上，將1-5×10^5個細胞與含抗體或DVD-Ig(1-2 μg/mL)之PBS/FCS一起培育30-60分鐘。洗滌細胞2次，且添加100 μl山羊抗小鼠IgG-藻紅素(1:300稀釋於PBS/BSA中)(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA，目錄號115-115-164)。在冰上培育30分鐘後，將細胞洗滌2次且再懸浮於PBS/FCS中。使用Becton Dickinson FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA)量測螢光。資料於表8中展示。

表8：含有EGFR(序列2)之DVD-Ig的FACS結合

DVD ID	序列ID	位置	HC連接子	LC連接子	其他DVD區域	Jurkat FACS EC50(pM)	親本之U287IΔ2-7 FACS %
DVD774	EGFR(序列2)	C末端	長	長	CD3	890	70
DVD773	EGFR(序列2)	N末端	長	長	CD3	>10 nM	105
DVD804	EGFR(序列2)	C末端	長	短	CD3	650	70
DVD803	EGFR(序列2)	N末端	長	短	CD3	>10 nM	110
DVD332	EGFR(序列2)	C末端	短	短	CD3	775	40
DVD331	EGFR(序列2)	N末端	短	短	CD3	>50 nM	115
DVD834	EGFR(序列2)	C末端	短	長	CD3	700	65
DVD833	EGFR(序列2)	N末端	短	長	CD3	>10 nM	110

所有DVD-Ig均顯示結合於其細胞表面標靶。DVD-Ig之N末端區域與細胞表面上其標靶的結合與親本抗體一樣好或更佳。結合可藉由調整連接子長度來恢復或改良。

實例1.2：針對相關人類抗原之親本單株抗體之產生

如下獲得能夠結合及中和相關人類抗原及其突變體之親本小鼠mAb：

實例1.2.A：以相關人類抗原使小鼠免疫

在第1天，在5隻6-8週大Balb/C小鼠、5隻C57B/6小鼠及5隻AJ小鼠中皮下注射20微克與完全弗氏佐劑或Immunoeasy佐劑(Qiagen, Valencia, CA)混合之重組經純化人類抗原(例如IGF1、2)。在第24天、第38天及第49天，向相同小鼠皮下注射20微克與不完全弗氏佐劑或Immunoeasy佐劑混合之重組經純化人類抗原變異體。在第84天或第112天或第144天，向小鼠靜脈內注射1 μg相關之重組經純化人類抗原。

實例1.2.B：融合瘤之產生

根據Kohler, G.及Milstein, C. (1975) Nature 256: 495所述之確定方法使自實例1.2.A中所述之經免疫小鼠獲得之脾細胞與SP2/O-Ag-14細胞以5:1比率融合以產生融合瘤。以每孔2.5×10^6個脾細胞的密度將融合產物塗鋪於96孔板中含有偶氮絲胺酸及次黃嘌呤之選擇培養基中。融合後7至10天，觀測到肉眼可見之融合瘤群落。藉由ELISA測試來自含有融合瘤群落之各孔的上清液中針對相關抗原之抗體的存在(如實例1.2.A所述)。接著測試呈現抗原特異性活性

之上清液的活性(如實例1.1.2之檢定所述)，例如在生物檢定中中和相關抗原之能力(諸如實例1.1.2.A所述)。

實例1.2.C：針對相關人類標靶抗原之親本單株抗體之鑑別及表徵

實例1.2.C.1：分析親本單株抗體中和活性

檢定融合瘤上清液中結合相關抗原、根據實例1.2.A及1.2.B產生、且亦能夠結合相關抗原之變異體(「抗原變異體」)之親本抗體的存在。接著，在例如實例1.1.2.A之細胞激素生物檢定中測試在兩個檢定中呈抗體陽性之上清液的抗原中和效能。藉由有限稀釋按比例擴增且選殖在生物檢定中IC_{50}值小於1000 pM，在一實施例中小於100 pM的融合瘤產生抗體。融合瘤細胞擴增至含有10%低IgG胎牛血清(Hyclone #SH30151, Logan, UT.)之培養基中。收集平均250 mL各融合瘤上清液(來源於純系種群)，濃縮且藉由蛋白質A親和力層析純化，如Harlow, E.及Lane, D. 1988「Antibodies: A Laboratory Manual」中所述。例如使用如實例1.1.2.A所述之細胞激素生物檢定測定經純化mAb抑制其標靶抗原活性之能力。

實例1.2.C.2：分析親本單株抗體對相關石蟹獼猴標靶抗原之交叉反應性

為了測定本文所述之所選mAb是否識別相關石蟹獼猴抗原，使用重組石蟹獼猴標靶抗原如本文所述(實例1.1.1.B)進行BIACORE分析。此外，亦可在細胞激素生物檢定(實例1.1.2.A)中量測mAb針對相關重組石蟹獼猴抗原之中和

效能。選擇具有良好石蟹獼猴交叉反應性之MAb(在一實施例中，在針對人類抗原之反應性的5倍以內)用於進一步表徵。

實例1.2.D：測定各鼠類抗人類單株抗體之可變區胺基酸序列

如下進行重組抗人類小鼠mAb之cDNA分離、表現及表徵。對於各胺基酸序列測定，藉由離心分離約1×10^6個融合瘤細胞，且處理以根據製造商說明使用Trizol(Gibco BRL/Invitrogen, Carlsbad, CA.)分離全部RNA。根據製造商說明使用SuperScript第一股合成系統(Invitrogen, Carlsbad, CA)對全部RNA進行第一股DNA合成。使用寡(dT)引發第一股合成以選擇聚(A)+ RNA。接著藉由PCR使用經設計用於擴增鼠類免疫球蛋白可變區之引子(Ig-Primer Sets, Novagen, Madison, WI)來擴增第一股cDNA產物。於瓊脂糖凝膠上分解PCR產物、切下、純化且接著以TOPO選殖套組次選殖至pCR2.1-TOPO載體(Invitrogen, Carlsbad, CA)中，且轉型至TOP10化學感受態大腸桿菌(Invitrogen, Carlsbad, CA)中。對轉型體進行群落PCR以鑑別含有插入物之純系。使用QIAprep Miniprep套組(Qiagen, Valencia, CA)自含有插入物之純系分離質體DNA。使用M13正向引子及M13反向引子(Fermentas Life Sciences, Hanover MD)對質體中之插入物之兩股進行定序以確定可變重鏈DNA序列或可變輕鏈DNA序列。鑑別mAb之可變重鏈序列及可變輕鏈序列。在一實施例中，用於下

一步發展(人類化)之前導mAb組的選擇準則包括以下：

- 抗體不含任何N連接之糖基化位點(NXS)，CH2中之標準NXS除外
- 除每一抗體中之正常半胱胺酸外，抗體不含任何額外半胱胺酸
- 比對抗體序列與最接近之人類生殖系序列之VH及VL，且應檢驗其他天然人類抗體中任何異常胺基酸之存在
- 若不影響抗體活性，則N末端麩醯胺酸(Q)換為麩胺酸(E)。此將減少由Q環化引起之異質性
- 藉由質譜分析確認有效信號序列裂解。此可使用COS細胞或293細胞物質進行
- 檢驗蛋白質序列之可能導致活性喪失之Asn去醯胺之風險
- 抗體具有低聚集程度
- 抗體溶解度大於5-10 mg/ml(在研究階段)；大於25 mg/ml
- 根據動態光散射(DLS)測得抗體具有正常尺寸(5-6 nm)
- 抗體具有低電荷異質性
- 抗體缺乏細胞激素釋放(參看實例1.1.2.B)
- 抗體對預定細胞激素具有特異性(參看實例1.1.2.C)
- 抗體缺乏非預期組織交叉反應性(參看實例1.1.2.D)
- 抗體對人類及石蟹獼猴組織交叉反應性之間具有類似性(參看實例1.1.2.D)

實例1.2.2：重組人類化親本抗體

實例1.2.2.1：重組嵌合抗人類親本抗體之建構及表現

藉由在細菌中同源重組將編碼鼠類抗人類親本mAb之重鏈恆定區的DNA置換為編碼含有2個鉸鏈區胺基酸突變之人類IgG1恆定區的cDNA片段。此等突變為位置234(EU編號)處之白胺酸改變為丙胺酸及位置235處之白胺酸改變為丙胺酸(Lund等人(1991) J. Immunol. 147: 2657)。此等抗體中之每一者的輕鏈恆定區置換為人類κ恆定區。藉由共轉染接合至pBOS表現質體中之嵌合重鏈及輕鏈cDNA在COS細胞中短暫表現全長嵌合抗體(Mizushima及Nagata (1990) Nucl. Acids Res.18: 5322)。藉由蛋白質A瓊脂糖凝膠層析法純化含有重組嵌合抗體之細胞上清液且藉由添加酸緩衝液溶離已結合抗體。中和抗體且透析至PBS中。

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

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

實例1.2.2.2：人類化抗人類親本抗體之建構及表現

實例1.2.2.2.A：選擇人類抗體構架

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

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

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

型結構之品質由參照蛋白質與標靶蛋白質相關之論點的準確性及建構序列比對之精確性決定。

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

所選抗體之鼠類及人類構架區之一級序列共有顯著的一致性。不同之殘基位置為在人類化序列中包括鼠類殘基以保留鼠類抗體的所觀測到的結合效能之候選位置。人工建構人類序列與鼠類序列之間不同之構架殘基的清單。

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

使用寡核苷酸建構經電腦(*In silico*)建構之人類化抗體。對於各可變區cDNA，設計6個各自具有60-80個核苷酸之寡核苷酸以在各寡核苷酸之5'及/或3'末端彼此重疊20個核苷酸。在黏接反應中，組合所有6種寡核苷酸，煮沸且在dNTP存在下使其黏接。添加DNA聚合酶I(大(Klenow)片段(New England Biolabs #M0210, Beverley, MA.))以填充重疊寡核苷酸之間的約40 bp間隙。使用兩個含有與經修

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

實例1.2.2.3：人類化抗體之表徵

例如使用如實例1.1.2.A所述之細胞激素生物檢定來測定經純化人類化抗體抑制功能活性之能力。使用如實例1.1.1.B中所述之表面電漿共振(Biacore®)量測來測定人類化抗體對重組人類抗原之結合親和力。排列生物檢定之IC_{50}值及人類化抗體之親和力。選擇完全保留親本融合瘤mAb活性之人類化mAb作為用於進一步開發之候選物。對最適宜的2-3個人類化mAb進行進一步表徵。

實例1.2.2.3.A：人類化抗體之藥物動力學分析

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

實例1.2.2.3.B：人類化單株抗體之物理化學及活體外穩定性分析

尺寸排阻層析

用水稀釋抗體至2.5 mg/mL，且取20 mL在Shimadzu HPLC系統上使用TSK凝膠G3000 SWXL管柱(Tosoh Bioscience，目錄號k5539-05k)分析。使用211 mM硫酸鈉、92 mM磷酸鈉(pH 7.0)以0.3 mL/min之流動速率自管柱溶離樣品。HPLC系統操作條件如下：

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

梯度： 等度

流動速率： 0.3 mL/min

偵測器波長： 280 nm

自動取樣器冷卻器溫度： 4℃

管柱烘箱溫度： 環境溫度

運作時間： 50分鐘

DVD-Ig之純度資料於表9中展示。

表9：如藉由尺寸排阻層析所測定之親本抗體及DVD-Ig構築體之純度

DVD ID	序列ID	位置	HC 連接子	LC 連接子	其他DVD 區域	% 單體 (純度)
DVD774	EGFR(序列2)	C末端	長	長	CD3	85
DVD773	EGFR(序列2)	N末端	長	長	CD3	97
DVD804	EGFR(序列2)	C末端	長	短	CD3	87
DVD803	EGFR(序列2)	N末端	長	短	CD3	91
DVD332	EGFR(序列2)	C末端	短	短	CD3	91
DVD331	EGFR(序列2)	N末端	短	短	CD3	99
DVD834	EGFR(序列2)	C末端	短	長	CD3	82
DVD833	EGFR(序列2)	N末端	短	長	CD3	99
DVD322	EGFR(序列2)	C末端	短	短	EGFR(序列1)	97.8
DVD321	EGFR(序列2)	N末端	短	短	EGFR(序列1)	94.4
DVD766	EGFR(序列2)	C末端	長	長	EGFR(序列1)	95.1
DVD765	EGFR(序列2)	N末端	長	長	EGFR(序列1)	92.5
DVD796	EGFR(序列2)	C末端	長	短	EGFR(序列1)	97.9

DVD ID	序列ID	位置	HC 連接子	LC 連接子	其他DVD 區域	% 單體 (純度)
DVD795	EGFR(序列2)	N末端	長	短	EGFR(序列1)	96.2
DVD826	EGFR(序列2)	C末端	短	長	EGFR(序列1)	95.7
DVD825	EGFR(序列2)	N末端	短	長	EGFR(序列1)	95.0

DVD-Ig顯示極佳的SEC概況，其中多數DVD-Ig顯示>90%單體。此DVD-Ig概況與親本抗體觀測到之概況類似。

SDS-PAGE

在還原性條件及非還原性條件下藉由十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)分析抗體。使用阿達木單抗(批號AFP04C)作為對照物。對於還原性條件，1:1混合樣品與具有100 mM DTT之2X tris甘胺酸SDS-PAGE樣品緩衝液(Invitrogen，目錄號LC2676，批號1323208)，且在60℃下加熱30分鐘。對於非還原性條件，1:1混合樣品與樣品緩衝液且在100℃下加熱5分鐘。將經還原樣品(每泳道10 mg)裝載於12%預製tris甘胺酸凝膠(Invitrogen，目錄號EC6005box，批號6111021)上，且將未經還原之樣品(每泳道10 mg)裝載至8%-16%預製tris甘胺酸凝膠(Invitrogen，目錄號EC6045box，批號6111021)上。使用SeeBlue Plus 2(Invitrogen，目錄號LC5925，批號1351542)作為分子量標誌。在XCell SureLock小單元凝膠盒(Invitrogen，目錄號EI0001)中運作凝膠，且藉由首先施加電壓75使樣品堆疊於凝膠中，隨後施加恆定電壓125直至染料前沿到達凝膠底部來分離蛋白質。所用之電泳緩衝液為自10X tris甘

胺酸SDS緩衝液(ABC, MPS-79-080106)製備的1X tris甘胺酸SDS緩衝液。用膠體藍染色劑(colloidal blue stain)(Invitrogen目錄號46-7015、46-7016)對凝膠染色隔夜，且用Milli-Q水脫色直至背景透明。接著使用Epson Expression掃描儀(型號1680, S/N DASX003641)掃描經染色凝膠。

沈降速度分析

將抗體裝載至三個標準雙區碳環氧樹脂(epon)中心件中之每一者的樣品室中。此等中心件具有1.2 cm之光徑長度且經建造有藍寶石窗。使用PBS作為參照緩衝液且各腔室含有140 μL PBS。在Beckman ProteomeLab XL-I分析型超離心機(序號PL106C01)中使用4孔(AN-60Ti)轉子同時檢查所有樣品。

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

樣品室體積：420 mL

參照室體積：420 mL

溫度：20℃

轉子速度：35,000 rpm

時間：8:00小時

UV波長：280 nm

徑向步長：0.003 cm

資料收集：每步一個資料點，無信號平均。

總掃描數：100

完整抗體之LC-MS分子量量測

藉由LC-MS分析完整抗體之分子量。以水稀釋各抗體至約1 mg/mL。使用具有蛋白質微捕集器(Michrom Bioresources, Inc，目錄號004/25109/03)之1100 HPLC (Agilent)系統脫鹽，且將5 mg樣品引入至API Qstar pulsar i質譜儀(Applied Biosystems)中。使用短梯度溶離樣品。用移動相A(HPLC水中0.08% FA、0.02% TFA)及移動相B(乙腈中0.08% FA及0.02% TFA)以50 mL/min之流動速率運作梯度。質譜儀在4.5千伏噴霧電壓下操作，掃描範圍為2000至3500質荷比。

抗體輕鏈及重鏈之LC-MS分子量量測

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

相B(乙腈中0.08% FA及0.02% TFA)以50 mL/min之流動速率運作梯度。質譜儀在4.5千伏噴霧電壓下操作，掃描範圍為800至3500質荷比。

肽圖譜

在室溫下在75 mM碳酸氫銨中用最終濃度為6 M之鹽酸胍使抗體變性15分鐘。在37℃下以最終濃度為10 mM之DTT使變性樣品還原60分鐘，隨後在37℃下在黑暗中以50 mM碘乙酸(IAA)使其烷基化30分鐘。在烷基化之後，在4℃下針對4公升10 mM碳酸氫銨透析樣品隔夜。以10 mM碳酸氫銨(pH 7.8)稀釋經透析樣品至1 mg/mL，且在37℃下用胰蛋白酶(Promega，目錄號V5111)或Lys-C(Roche，目錄號11 047 825 001)以1:20(w/w)胰蛋白酶/Lys-C:抗體比率消化100 mg抗體達4小時。以1 mL之1 N HCl淬滅消化物。對於使用質譜儀偵測法之肽圖譜，使用Agilent 1100 HPLC系統在C18管柱(Vydac，目錄號218TP51，S/N NE9606 10.3.5)上藉由逆相高效液相層析(RPHPLC)分離40 mL消化物。以使用移動相A(HPLC級水中0.02% TFA及0.08% FA)及移動相B(乙腈中0.02% TFA及0.08% FA)之梯度以50 mL/min之流動速率進行肽分離。API QSTAR Pulsar i質譜儀在4.5千伏噴霧電壓下及800至2500質荷比之掃描範圍內以正離子模式操作。

二硫鍵定位

為了使抗體變性，將100 mL抗體與300 mL含8 M鹽酸胍之100 mM碳酸氫銨混合。檢驗pH值以確保其在7與8之

間，且使樣品在室溫下在最終濃度為6 M之鹽酸胍中變性15分鐘。用Milli-Q水稀釋一部分變性樣品(100 mL)至600 mL，獲得1 M之最終鹽酸胍濃度。在37℃下用胰蛋白酶(Promega，目錄號V5111，批號22265901)或Lys-C(Roche，目錄號11047825001，批號12808000)以1:50胰蛋白酶或1:50 Lys-C:抗體(w/w)比率(4.4 mg酶:220 mg樣品)消化樣品(220 mg)約16小時。向樣品中再添加5 mg胰蛋白酶或Lys-C，且於37℃下再消化2小時。藉由向各樣品中添加1 mL TFA來停止消化。在Agilent HPLC系統上使用C18管柱(Vydac，目錄號218TP51 S/N NE020630-4-1A)藉由RPHPLC分離經消化之樣品。以與用於肽圖譜之梯度相同之梯度，使用移動相A(HPLC級水中0.02% TFA及0.08% FA)及移動相B(乙腈中0.02% TFA及0.08% FA)以50 mL/min之流動速率進行分離。HPLC操作條件與肽圖譜所用之操作條件相同。API QSTAR Pulsar i質譜儀在4.5千伏噴霧電壓及800至2500質荷比之掃描範圍內以正離子模式操作。藉由匹配所觀測之肽MW與經二硫鍵連接之胰蛋白酶肽或Lys-C肽的預測MW來指定二硫鍵。

游離硫氫基之測定

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

DTNB+RSH ® RS-TNB+TNB-+H+

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

藉由以HPLC級水連續稀釋14.2 M b-ME直至0.142 mM的最終濃度來製備b-ME標準儲備液。接著，一式三份製備各濃度之標準物。使用amicon ultra 10,000 MWCO離心過濾器(Millipore，目錄號UFC801096，批號L3KN5251)將抗體濃縮至10 mg/mL，且將緩衝液換為用於阿達木單抗之調配緩衝液(5.57 mM磷酸二氫鈉、8.69 mM磷酸氫二鈉、106.69 mM NaCl、1.07 mM檸檬酸鈉、6.45 mM檸檬酸、66.68 mM甘露糖醇，pH 5.2、0.1%(w/v)Tween)。在室溫下在振盪器上混合樣品20分鐘。接著，向各樣品及標準物中添加180 mL 100 mM Tris緩衝液，pH 8.1，隨後添加300 mL含2 mM DTNB之10 mM磷酸鹽緩衝液，pH 8.1。在充分混合之後，在Cary 50分光光度計上在412 nm下量測樣品及標準物之吸光度。藉由繪製游離SH之量與b-ME標準物之$OD_{412\ nm}$之曲線獲得標準曲線。在減去空白後，基於此曲線計算樣品之游離SH含量。

弱陽離子交換層析

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

20%移動相B(10 mM磷酸鈉、500 mM NaCl，pH 6.0))，且以1.0 mL/min之流動速率溶離。

寡醣分佈

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

首先以PNGaseF消化抗體，以自重鏈之Fc部分裂解N連接之寡醣。將抗體(200 mg)與2 mL PNGase F及3 mL 10% N-辛基糖苷一起置於500 mL Eppendorf管中。添加磷酸鹽緩衝鹽水使最終體積達到60 mL。將樣品在37℃下在設定為700 RPM之Eppendorf恆溫混勻器中培育隔夜。作為對照，亦使用PNGase F消化批號為AFP04C之阿達木單抗。

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

使用購自Prozyme之2AB標記套組(目錄號GKK-404，批號132026)以2AB標記寡醣。根據製造商說明書製備標記試劑。將乙酸(150 mL，於套組中提供)添加至DMSO小瓶(於套組中提供)中，且藉由將溶液上下抽吸若干次來混合。將乙酸/DMSO混合物(100 mL)轉移至2-AB染料小瓶中(使

用前即刻)且混合直至染料完全溶解。接著將染料溶液添加至還原劑小瓶(於套組中提供)中充分混合(標記試劑)。向各乾燥寡醣樣品小瓶中添加標記試劑(5 mL)，且充分混合。將反應小瓶置於設定為65℃及700-800 RPM之Eppendorf恆溫混勻器中以反應2小時。

在標記反應之後，使用來自Prozyme之GlycoClean S匣(目錄號GKI-4726)移除過量螢光染料。在添加樣品之前，將該等匣以1 mL milli-Q水洗滌，隨後以1 mL 30%乙酸溶液洗滌5次。在添加樣品之前即刻向匣中添加1 mL乙腈(Burdick and Jackson，目錄號AH015-4)。

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

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

高溫下之穩定性

抗體緩衝液為5.57 mM磷酸二氫鈉、8.69 mM磷酸氫二鈉、106.69 mM NaCl、1.07 mM檸檬酸鈉、6.45 mM檸檬酸、66.68 mM甘露糖醇、0.1%(w/v)Tween，pH 5.2；或10 mM組胺酸、10 mM甲硫胺酸、4%甘露糖醇，pH 5.9，使

用Amicon超離心過濾器。以適當緩衝液將抗體最終濃度調整至2 mg/mL。接著將抗體溶液過濾滅菌，且在無菌條件下製備0.25 mL等分試樣。將等分試樣留置於-80℃、5℃、25℃或40℃下歷時1、2或3週。在培育期結束時，藉由尺寸排阻層析及SDS-PAGE分析樣品。

藉由SDS-PAGE在還原性及非還原性條件下分析穩定性樣品。所用程序與本文所述相同。用膠體藍染色劑(Invitrogen目錄號46-7015, 46-7016)對凝膠染色隔夜，且以Milli-Q水脫色直至背景透明。接著使用Epson表現掃描儀(型號1680, S/N DASX003641)掃描經染色凝膠。為了獲得更高靈敏度，使用銀染色套組(Owl Scientific)對相同凝膠進行銀染色，且使用製造商給出之推薦程序。

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

人類癌細胞在組織培養燒瓶中活體外生長至99%活力、85%匯合。對19-25公克之SCID雌性或雄性小鼠(Charles Rivers Labs)在耳朵上做標記且剃毛。接著，在研究第0天，以0.2 ml 2×10^6個人類腫瘤細胞(與基質膠成1:1)皮下接種至小鼠右側腹。在將平均腫瘤體積為約150至200 mm^3之小鼠按尺寸匹配分入至各別小鼠籠中之後起始投與(IP，每週Q3D)媒劑(PBS)、人類化抗體、及/或化學療法。在接種後約第10天開始，藉由一對測徑規每週量測腫瘤兩次，且根據下式計算腫瘤體積：$V=L\times W^2/2$(V：體積，mm^3；L：長度，mm；W：寬度，mm)。可見以單獨

或與化學療法組合之mAb處理之動物的腫瘤體積相對於僅接收媒劑或同型對照mAb之動物的腫瘤有所減小。

實例1.4：DVD-Ig之產生

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

實例1.4.1：具有兩個連接子長度之DVD-Ig之產生

使用含有在234及235處具有突變以消除ADCC/CDC效應功能之γ1 Fc的恆定區。產生四種不同抗A/B DVD-Ig構築體：2種具有短連接子且2種具有長連接子，各為兩種不同區域取向：V_A-V_B-C及V_B-V_A-C(參看表8)。來源於人類Cl/Ck或CH1區域之N末端序列的連接子序列如下：

對於DVDAB構築體：

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

輕鏈(若抗A具有κ)：短連接子：TVAAP(SEQ ID NO: 13)；長連接子：TVAAPSVFIFPP(SEQ ID NO: 14)

重鏈(γ1)：短連接子：ASTKGP(SEQ ID NO: 21)；長連接子：ASTKGPSVFPLAP(SEQ ID NO: 22)

對於DVDBA構築體：

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

輕鏈(若抗B具有k)：短連接子：TVAAP(SEQ ID NO: 13)；長連接子：TVAAPSVFIFPP(SEQ ID NO: 14)

重鏈(γ1)：短連接子：ASTKGP(SEQ ID NO: 21)；長連接子：ASTKGPSVFPLAP(SEQ ID NO: 22)

重鏈及輕鏈構築體經次選殖至pBOS表現載體中，且表現於COS細胞中，隨後藉由蛋白質A層析純化。對經純化物質進行SDS-PAGE及SEC分析。

下表10描述用於表現各抗A/B DVD-Ig蛋白質的重鏈及輕鏈構築體。

表10：表現抗A/B DVD-Ig蛋白質之構築體

DVD-Ig蛋白質	重鏈構築體	輕鏈構築體
DVDABSL	DVDABHC-SL	DVDABLC-SL
DVDABLL	DVDABHC-LL	DVDABLC-LL
DVDBASL	DVDBAHC-SL	DVDBALC-SL
DVDBALL	DVDBAHC-LL	DVDBALC-LL

實例1.4.2：DVDABSL及DVDABLL之DNA構築體分子選殖

為了產生重鏈構築體DVDABHC-LL及DVDABHC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長線性序列)來PCR擴增A抗體之VH區域；同時使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長線性序列)來擴增B抗體之VH區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Sal I雙重消化pBOS-hCγ1,z非a哺乳動物表現載體(Abbott)中。

為了產生輕鏈構築體DVDABLC-LL及DVDABLC-SL，使

用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長線性序列)來PCR擴增A抗體之VL區域；同時使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長線性序列)來擴增B抗體之VL區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於使用標準PCR條件進行之後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Not I雙重消化pBOS-hCk哺乳動物表現載體(Abbott)中。已使用類似方法產生如下所述之DVDBASL及DVDBALL：

實例1.4.3：DVDBASL及DVDBALL之DNA構築體分子選殖

為了產生重鏈構築體DVDBAHC-LL及DVDBAHC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長線性序列)來PCR擴增抗體B之VH區域；同時使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長線性序列)來擴增抗體A之VH區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於使用標準PCR條件進行之後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Sal I雙重消化pBOS-hCγ1,z非a哺乳動物表現載體(Abbott)中。

為了產生輕鏈構築體DVDBALC-LL及DVDBALC-SL，使用特定引子(對於SL/LL構築體而言，3'引子分別含有短/長線性序列)來PCR擴增抗體B之VL區域；同時使用特定引子

(對於SL/LL構築體而言，5'引子分別含有短/長線性序列)來擴增抗體A之VL區域。兩個PCR反應皆根據標準PCR技術及程序進行。兩個PCR產物經凝膠純化，且一起用作用於使用標準PCR條件進行之後續重疊PCR反應之重疊模板。藉由使用標準同源重組法將重疊PCR產物次選殖至Srf I及Not I雙重消化pBOS-hCk哺乳動物表現載體(Abbott)中。

實例1.4.4：額外DVD-Ig之建構及表現

實例1.4.4.1：製備DVD-Ig載體構築體

可藉由如上文所述製備融合瘤或可藉由定序已知抗體蛋白質或核酸獲得併入DVD-Ig中之識別特定抗原或其抗原決定基之特定抗體的親本抗體胺基酸序列。此外，已知序列可自文獻獲得。可用該等序列藉由使用標準DNA合成或擴增技術且使用標準重組DNA技術將所要抗體片段組裝至表現載體中來合成核酸以供於細胞中表現。

根據標準方法將DVD-Ig序列選殖至pHyb-C載體或pHyb-E載體中(參看美國專利申請案第61/021,282號)。

pHyb-C載體包括SV40真核複製起點、細胞巨大病毒真核表現啟動子(pCMV)、三聯前導序列(TPL)、剪接供體位點(SD)、腺病毒主要晚期強化子元件(enh MLP)、剪接受體位點(SA)、相關基因之開放閱讀框架(ORF)區繼之以聚A信號(pA)、dyad對稱性元件(DS)、來源於EB病毒(Epstein Barr virus)之真核複製起點(OriP)、重複區(FR)、抗安比西林標誌(ampillicin resistance marker，AmpR)及細菌性複製

起點(pMB1ori)。

pHyb-E載體包括SV-40真核複製起點、EF-1a真核啟動子、相關基因之開放閱讀框架(ORF)區繼之以聚A信號(pA)、dyad對稱性元件(DS)、來源於EB病毒之真核複製起點(OriP)、重複區(FR)、抗安比西林標誌(AmpR)及細菌性複製起點(pMB1ori)。例示性pHyb-E載體包括pHybE-hCk、pHybE-hCl及pHybE-hCg1,z,非-a(參看美國專利申請案第61/021,282號)。

實例1.4.4.2：在293細胞中轉染及表現

將DVD-Ig載體構築體轉染至293細胞中以產生DVD-Ig蛋白質。所用之293短暫轉染程序為Durocher等人，(2002) Nucl. Acids Res. 30(2): E9及Pham等人，(2005) Biotech. Bioengineering 90(3): 332-44中公開之方法的修改形式。轉染中所用之試劑包括：

- 在拋棄式錐形瓶中在設定為130 rpm、37℃及5% CO_2之含濕氣培育箱中培養之HEK 293-6E細胞(穩定表現EBNA1之人類胚胎腎細胞株；自National Research Council Canada獲得)。
- 培養基：FreeStyle 293表現培養基(Invitrogen 12338-018)加25 μg/mL遺傳黴素(Geneticin)(G418)(Invitrogen 10131-027)及0.1% Pluronic F-68(Invitrogen 24040-032)。
- 轉染培養基：FreeStyle 293表現培養基加10 mM HEPES(Invitrogen 15630-080)。

- 聚伸乙基亞胺(PEI)儲備液：以線性25 kDa PEI (Polysciences)製備且於低於-15℃下儲存之1 mg/mL無菌儲備溶液，pH 7.0。
- 胰化蛋白饋料培養基：胰化蛋白N1(Organotechnie, 19554)於FreeStyle 293表現培養基中之5% w/v無菌儲備液。

用於轉染之細胞製備：在轉染之前約2-4小時，藉由離心收集HEK 293-6E細胞，且以每毫升約1,000,000個活細胞之細胞密度再懸浮於培養基中。對於各轉染，將40 mL細胞懸浮液轉移至250 mL拋棄式錐形瓶中且培育2-4小時。

轉染：將轉染培養基及PEI儲備液預升溫至室溫(RT)。對於各轉染，將25 μg質體DNA與50 μg聚伸乙基亞胺(PEI)在5 mL轉染培養基中合併，且在室溫下培育15-20分鐘以形成DNA:PEI複合物。對於BR3-Ig轉染，每次轉染使用25 μg BR3-Ig質體。向40 mL先前製備之培養物中添加各5 mL DNA:PEI複合物混合物，且放回設定為130 rpm，37℃及5% CO_2之含濕氣培育箱中。在20-28小時之後，向各轉染中添加5 mL胰化蛋白饋料培養基且繼續培養6天。

DVD-Ig之表現概況於表11中展示。

表 11：含有 EGFR(序列 2)之抗體及 DVD-Ig 的短暫 HEK293 表現產量

DVD ID	序列ID	位置	HC 連接子	LC 連接子	其他DVD 區域	表現 產量 (mg/L)
AB064	EGFR(序列2)			-	-	47.2
AB002	CD3			-	-	67.2
AB015	DLL-4			-	-	57.6
AB033	EGFR(序列1)			-	-	44.4
AB116	ErbB3(序列3)			-	-	61.0
AB063	ErbB3(序列2)			-	-	37.8
AB062	ErbB3(序列1)			-	-	24.6
AB012	HGF			-	-	22.8
AB011	IGF1R			-	-	57.0
AB119	MTX(4-351-178)			-	-	1.6
AB121	NKG2D(KYK-2.0)			-	-	32.8
AB047	PlGF(ThromboGenix)			-	-	23.6
AB005	RON			-	-	67.4
AB014	VEGF(序列1)			-	-	52.4
AB117	VEGF(序列3)			-	-	70.8
AB070	VEGF(序列2)			-	-	1.2
DVD774	EGFR(序列2)	C末端	長	長	CD3	3.8
DVD773	EGFR(序列2)	N末端	長	長	CD3	0.6
DVD804	EGFR(序列2)	C末端	長	短	CD3	2.6
DVD803	EGFR(序列2)	N末端	長	短	CD3	40.6
DVD332	EGFR(序列2)	C末端	短	短	CD3	1.0
DVD331	EGFR(序列2)	N末端	短	短	CD3	31.0
DVD834	EGFR(序列2)	C末端	短	長	CD3	3.0
DVD833	EGFR(序列2)	N末端	短	長	CD3	1.7
DVD782	EGFR(序列2)	C末端	長	長	DLL-4	16.6
DVD781	EGFR(序列2)	N末端	長	長	DLL-4	55.0
DVD812	EGFR(序列2)	C末端	長	短	DLL-4	44.4
DVD811	EGFR(序列2)	N末端	長	短	DLL-4	43.8
DVD340	EGFR(序列2)	C末端	短	短	DLL-4	48.4

DVD ID	序列ID	位置	HC 連接子	LC 連接子	其他DVD 區域	表現 產量 (mg/L)
DVD339	EGFR(序列2)	N末端	短	短	DLL-4	23.6
DVD842	EGFR(序列2)	C末端	短	長	DLL-4	28.6
DVD841	EGFR(序列2)	N末端	短	長	DLL-4	48.2
DVD766	EGFR(序列2)	C末端	長	長	EGFR(序列1)	7.8
DVD765	EGFR(序列2)	N末端	長	長	EGFR(序列1)	7.0
DVD796	EGFR(序列2)	C末端	長	短	EGFR(序列1)	15.6
DVD795	EGFR(序列2)	N末端	長	短	EGFR(序列1)	26.6
DVD322	EGFR(序列2)	C末端	短	短	EGFR(序列1)	12.4
DVD321	EGFR(序列2)	N末端	短	短	EGFR(序列1)	15.6
DVD826	EGFR(序列2)	C末端	短	長	EGFR(序列1)	13.6
DVD825	EGFR(序列2)	N末端	短	長	EGFR(序列1)	12.4
DVD788	EGFR(序列2)	C末端	長	長	ErbB3(序列3)	42.0
DVD787	EGFR(序列2)	N末端	長	長	ErbB3(序列3)	32.8
DVD818	EGFR(序列2)	C末端	長	短	ErbB3(序列3)	45.0
DVD817	EGFR(序列2)	N末端	長	短	ErbB3(序列3)	29.8
DVD756	EGFR(序列2)	C末端	短	短	ErbB3(序列3)	41.0
DVD755	EGFR(序列2)	N末端	短	短	ErbB3(序列3)	22.4
DVD848	EGFR(序列2)	C末端	短	長	ErbB3(序列3)	37.6
DVD847	EGFR(序列2)	N末端	短	長	ErbB3(序列3)	34.0
DVD772	EGFR(序列2)	C末端	長	長	ErbB3(序列2)	0.9
DVD771	EGFR(序列2)	N末端	長	長	ErbB3(序列2)	15.2
DVD802	EGFR(序列2)	C末端	長	短	ErbB3(序列2)	0.9
DVD801	EGFR(序列2)	N末端	長	短	ErbB3(序列2)	22.4
DVD330	EGFR(序列2)	C末端	短	短	ErbB3(序列2)	1.2
DVD329	EGFR(序列2)	N末端	短	短	ErbB3(序列2)	16.6
DVD832	EGFR(序列2)	C末端	短	長	ErbB3(序列2)	0.5
DVD831	EGFR(序列2)	N末端	短	長	ErbB3(序列2)	15.0
DVD770	EGFR(序列2)	C末端	長	長	ErbB3(序列1)	17.4
DVD769	EGFR(序列2)	N末端	長	長	ErbB3(序列1)	16.2
DVD800	EGFR(序列2)	C末端	長	短	ErbB3(序列1)	15.6
DVD799	EGFR(序列2)	N末端	長	短	ErbB3(序列1)	26.4
DVD328	EGFR(序列2)	C末端	短	短	ErbB3(序列1)	7.8

DVD ID	序列ID	位置	HC 連接子	LC 連接子	其他DVD 區域	表現 產量 (mg/L)
DVD327	EGFR(序列2)	N末端	短	短	ErbB3(序列1)	10.2
DVD830	EGFR(序列2)	C末端	短	長	ErbB3(序列1)	17.2
DVD829	EGFR(序列2)	N末端	短	長	ErbB3(序列1)	17.2
DVD778	EGFR(序列2)	C末端	長	長	HGF	2.0
DVD777	EGFR(序列2)	N末端	長	長	HGF	24.8
DVD808	EGFR(序列2)	C末端	長	短	HGF	9.8
DVD807	EGFR(序列2)	N末端	長	短	HGF	33.6
DVD336	EGFR(序列2)	C末端	短	短	HGF	7.6
DVD335	EGFR(序列2)	N末端	短	短	HGF	23.8
DVD838	EGFR(序列2)	C末端	短	長	HGF	5.8
DVD837	EGFR(序列2)	N末端	短	長	HGF	23.4
DVD776	EGFR(序列2)	C末端	長	長	IGF1R	0.3
DVD775	EGFR(序列2)	N末端	長	長	IGF1R	23.4
DVD806	EGFR(序列2)	C末端	長	短	IGF1R	4.4
DVD805	EGFR(序列2)	N末端	長	短	IGF1R	44.8
DVD334	EGFR(序列2)	C末端	短	短	IGF1R	18.6
DVD333	EGFR(序列2)	N末端	短	短	IGF1R	48.0
DVD836	EGFR(序列2)	C末端	短	長	IGF1R	0.4
DVD835	EGFR(序列2)	N末端	短	長	IGF1R	27.8
DVD1210	EGFR(序列2)	C末端	短	短	MTX(4-351-178)	0.0
DVD1211	EGFR(序列2)	N末端	短	短	MTX(4-351-178)	1.9
DVD1214	EGFR(序列2)	C末端	長	長	NKG2D(KYK-2.0)	38.4
DVD1215	EGFR(序列2)	N末端	長	長	NKG2D(KYK-2.0)	19.6
DVD784	EGFR(序列2)	C末端	長	長	PlGF(ThromboGenix)	28.8
DVD783	EGFR(序列2)	N末端	長	長	PlGF(ThromboGenix)	23.2
DVD814	EGFR(序列2)	C末端	長	短	PlGF(ThromboGenix)	21.8
DVD813	EGFR(序列2)	N末端	長	短	PlGF(ThromboGenix)	28.2
DVD342	EGFR(序列2)	C末端	短	短	PlGF(ThromboGenix)	38.2
DVD341	EGFR(序列2)	N末端	短	短	PlGF(ThromboGenix)	32.2
DVD844	EGFR(序列2)	C末端	短	長	PlGF(ThromboGenix)	22.0
DVD843	EGFR(序列2)	N末端	短	長	PlGF(ThromboGenix)	24.2
DVD768	EGFR(序列2)	C末端	長	長	RON	35.6

DVD ID	序列ID	位置	HC 連接子	LC 連接子	其他DVD 區域	表現 產量 (mg/L)
DVD767	EGFR(序列2)	N末端	長	長	RON	44.8
DVD798	EGFR(序列2)	C末端	長	短	RON	49.0
DVD797	EGFR(序列2)	N末端	長	短	RON	68.4
DVD326	EGFR(序列2)	C末端	短	短	RON	55.6
DVD325	EGFR(序列2)	N末端	短	短	RON	32.4
DVD828	EGFR(序列2)	C末端	短	長	RON	46.6
DVD827	EGFR(序列2)	N末端	短	長	RON	52.6
DVD780	EGFR(序列2)	C末端	長	長	VEGF(序列1)	0.1
DVD779	EGFR(序列2)	N末端	長	長	VEGF(序列1)	13.2
DVD810	EGFR(序列2)	C末端	長	短	VEGF(序列1)	1.4
DVD809	EGFR(序列2)	N末端	長	短	VEGF(序列1)	17.8
DVD338	EGFR(序列2)	C末端	短	短	VEGF(序列1)	2.0
DVD337	EGFR(序列2)	N末端	短	短	VEGF(序列1)	22.0
DVD840	EGFR(序列2)	C末端	短	長	VEGF(序列1)	1.6
DVD839	EGFR(序列2)	N末端	短	長	VEGF(序列1)	17.2
DVD792	EGFR(序列2)	C末端	長	長	VEGF(序列3)	56.4
DVD791	EGFR(序列2)	N末端	長	長	VEGF(序列3)	2.4
DVD822	EGFR(序列2)	C末端	長	短	VEGF(序列3)	83.0
DVD821	EGFR(序列2)	N末端	長	短	VEGF(序列3)	34.4
DVD760	EGFR(序列2)	C末端	短	短	VEGF(序列3)	74.4
DVD759	EGFR(序列2)	N末端	短	短	VEGF(序列3)	50.4
DVD852	EGFR(序列2)	C末端	短	長	VEGF(序列3)	71.6
DVD851	EGFR(序列2)	N末端	短	長	VEGF(序列3)	50.2
DVD790	EGFR(序列2)	C末端	長	長	VEGF(序列2)	1.3
DVD789	EGFR(序列2)	N末端	長	長	VEGF(序列2)	46.0
DVD820	EGFR(序列2)	C末端	長	短	VEGF(序列2)	1.6
DVD819	EGFR(序列2)	N末端	長	短	VEGF(序列2)	57.0
DVD758	EGFR(序列2)	C末端	短	短	VEGF(序列2)	1.1
DVD757	EGFR(序列2)	N末端	短	短	VEGF(序列2)	52.4
DVD850	EGFR(序列2)	C末端	短	長	VEGF(序列2)	2.4
DVD849	EGFR(序列2)	N末端	短	長	VEGF(序列2)	49.8

所有DVD-Ig在293細胞中良好表現。DVD-Ig可輕易地經蛋白質A管柱純化。在多數情況中，可自293細胞之上清液輕易地獲得>5 mg/L經純化DVD-Ig。

實例1.4.5：A/B DVD-Ig之表徵及前導選擇

在Biacore上針對蛋白質A及蛋白質B分析抗A/B DVD-Ig之結合親和力。藉由Biacore上之多次結合研究檢驗DVD-Ig之四價特性。同時，分別藉由如本文所述之生物檢定評估DVD-Ig針對蛋白質A及蛋白質B之中和效能。選擇最佳保留初始親本mAb之親和力及效能之DVD-Ig分子用於如本文所述對各mAb的深入物理化學及生物分析(大鼠PK)表徵。基於分析之集合，使最終前導DVD-Ig進入CHO穩定細胞株形成中，且來源於CHO之物質用於石蟹獼猴中之穩定性、藥物動力學及功效研究，及預調配活性。

實例2：雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)之產生及表徵

根據實例1.4.4.1藉由合成編碼DVD-Ig可變重鏈及DVD-Ig可變輕鏈序列之聚核苷酸片段且將片段選殖至pHybC-D2載體中，產生使用具有已知胺基酸序列之親本抗體的雙可變區域免疫球蛋白(DVD-Ig)。如實例1.4.4.2中所述將DVD-Ig構築體選殖至且表現於293細胞中。根據標準方法純化DVD-Ig蛋白質。如所指示，根據實例1.1.1及1.1.2所述之方法確定功能特徵。

以下實例各包含含有DVD-Ig VH及VL鏈之序列的表。

實例2.1：具有連接子組1之EGFR(序列2)及EGFR(序列1)DVD-Ig之產生

表12

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
59	DVD321H	AB064VH	AB033VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWS GGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSN DTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
60	DVD321L	AB064VL	AB033VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQ SIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTT FGAGTKLELKR
61	DVD322H	AB033VH	AB064VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
62	DVD322L	AB033VL	AB064VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.2：具有連接子組2之EGFR(序列1)及EGFR(序列1) DVD-Ig之產生

表13

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
63	DVD765H	AB064VH	AB033VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKQSGPGL VQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFK MNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVT VSA
64	DVD765L	AB064VL	AB033VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGAGTKLELKR
65	DVD766H	AB033VH	AB064VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
66	DVD766L	AB033VL	AB064VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.3：具有連接子組3之EGFR(序列2)及EGFR(序列1) DVD-Ig之產生

表14

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
67	DVD795H	AB064VH	AB033VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKQSGPGL VQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFK MNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVT VSA
68	DVD795L	AB064VL	AB033VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQ SIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTT FGAGTKLELKR
69	DVD796H	AB033VH	AB064VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
70	DVD796H	AB033VL	AB064VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.4：具有連接子組4之EGFR(序列2)及EGFR(序列1) DVD-Ig之產生

表15

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
71	DVD825H	AB064VH	AB033VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWS GGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSN DTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
72	DVD825L	AB064VL	AB033VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGAGTKLELKR
73	DVD826H	AB033VH	AB064VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
74	DVD826L	AB033VL	AB064VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.5：具有連接子組1之EGFR(序列2)及RON DVD-Ig之產生

表16

SEQ ID No.	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
75	DVD325H	AB064VH	AB005VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARFSGWPNNYYYYGMDVWGQGTTVTVS S
76	DVD325L	AB064VL	AB005VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL QTPPWTFGQGTKVEIRR
77	DVD326H	AB005VH	AB064VH	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNN YYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPG LVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKG LEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVS S
78	DVD326L	AB005VL	AB064VL	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGTKVEIRR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTI TCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDD GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQY AQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.6：具有連接子組2之EGFR(序列2)及RON DVD-Ig之產生

表17

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
79	DVD767H	AB064VH	AB005VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNNYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
80	DVD767L	AB064VL	AB005VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQSPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYF GSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIRR
81	DVD768H	AB005VH	AB064VH	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNN YYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQ LQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWI RQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRD TSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQ GTLVTVSS
82	DVD768L	AB005VL	AB064VL	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGTKVEIRR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVS VGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIY HGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.7：具有連接子組3之EGFR(序列2)及RON DVD-Ig之產生

表18

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
83	DVD797H	AB064VH	AB005VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNNYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
84	DVD797L	AB064VL	AB005VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL QTPPWTFGQGTKVEIRR
85	DVD798H	AB005VH	AB064VH	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNN YYYYGMDVWGQGTTVTVSSA**STKGPSVFPLAP**QVQ LQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWI RQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRD TSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQ GTLVTVSS
86	DVD798L	AB005VL	AB064VL	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGTKVEIRR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTI TCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDD GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQY AQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.8：產生具有連接子組4之EGFR(序列2)及RON DVD-Ig

表19

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
87	DVD827H	AB064VH	AB005VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARFSGWPNNYYYYGMDVWGQGTTVTVS S
88	DVD827L	AB064VL	AB005VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DVVMTQSPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLLHSNGFNYVDWYLQKPGQSPHLLIYF GSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIRR
89	DVD828H	AB005VH	AB064VH	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNN YYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPG LVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKG LEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVS S
90	DVD828L	AB005VL	AB064VL	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGF NYVDWYLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFG QGTKVEIRR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVS VGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIY HGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.9：具有連接子組1之EGFR(序列2)及ErbB3(序列1) DVD-Ig之產生

表20

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
91	DVD327H	AB064VH	AB062VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQWGAGLLKPSETL SLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINH SGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
92	DVD327L	AB064VL	AB062VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQY YSTPRTFGQGTKVEIKR
93	DVD328H	AB062VH	AB064VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTIS VETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSQT LSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYI SYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVT AADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
94	DVD328L	AB062VL	AB064VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFG QGTKVEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTI TCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDD GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQY AQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.10：具有連接子組2之EGFR(序列2)及ErbB3(序列1) DVD-Ig之產生

表21

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
95	DVD769H	AB064VH	AB062VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQWGAGL LKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVS S
96	DVD768L	AB064VL	AB062VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIEMTQSPDSLAVSLGERAT INCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
97	DVD770H	AB062VH	AB064VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTIS VETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPG LVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKG LEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVS S
98	DVD770L	AB062VL	AB064VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFG QGTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVS VGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIY HGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.11：具有連接子組3之EGFR(序列2)及ErbB3(序列1) DVD-Ig之產生

表22

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
99	DVD799H	AB064VH	AB062VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQWGAGL LKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVS S
100	DVD799L	AB064VL	AB062VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQ SVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQY YSTPRTFGQGTKVEIKR
101	DVD800H	AB062VH	AB064VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTIS VETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPG LVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKG LEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVS S
102	DVD800L	AB062VL	AB064VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFG QGTKVEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTI TCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDD GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQY AQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.12：具有連接子組4之EGFR(序列2)及ErbB3(序列1) DVD-Ig之產生

表23

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
103	DVD829H	AB064VH	AB062VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQWGAGLLKPSETL SLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINH SGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS
104	DVD829L	AB064VL	AB062VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIEMTQSPDSLAVSLGERAT INCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
105	DVD830H	AB062VH	AB064VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTIS VETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFD LWGRGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSQT LSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYI SYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVT AADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
106	DVD830L	AB062VL	AB064VL	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSN RNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFG QGTKVEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVS VGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIY HGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.13：具有連接子組1之EGFR(序列2)及ErbB3(序列2) DVD-Ig之產生

表24

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
107	DVD329H	AB064VH	AB063VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISS SSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD EDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVTVSS
108	DVD329L	AB064VL	AB063VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPIT FGQGTRLEIKR
109	DVD330H	AB063VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
110	DVD330L	AB063VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.14：具有連接子組2之EGFR(序列2)及ErbB3(序列2)DVD-Ig之產生

表25

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
111	DVD771H	AB064VH	AB063VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLE WVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVT VSS
112	DVD771L	AB064VL	AB063VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQ CENFPITFGQGTRLEIKR
113	DVD772H	AB063VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
114	DVD772L	AB063VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.15：具有連接子組3之EGFR(序列2)及ErbB3(序列2) DVD-Ig之產生

表26

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
115	DVD801H	AB064VH	AB063VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLE WVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVT VSS
116	DVD801L	AB064VL	AB063VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPIT FGQGTRLEIKR
117	DVD802H	AB063VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
118	DVD802L	AB063VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.16：具有連接子組4之EGFR(序列2)及ErbB3(序列2) DVD-Ig之產生

表27

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
119	DVD831H	AB064VH	AB063VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISS SSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD EDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVTVSS
120	DVD831L	AB064VL	AB063VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLE TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQ CENFPITFGQGTRLEIKR
121	DVD832H	AB063VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDA FDIWGQGTMVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
122	DVD832L	AB063VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.17：具有連接子組1之EGFR(序列2)及CD3 DVD-Ig之產生

表28

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
123	DVD331H	AB064VH	AB002VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELARPGASV KMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINP SRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
124	DVD331L	AB064VL	AB002VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTF GSGTKLEINR
125	DVD332H	AB002VH	AB064VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
126	DVD332L	AB002VL	AB064VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSY SLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEI NR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQD INSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTF GGGTKLEIKR

實例2.18：具有連接子組2之EGFR(序列2)及CD3 DVD-Ig之產生

表29

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
127	DVD773H	AB064VH	AB002VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAEL ARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLE WIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLT VSS
128	DVD773L	AB064VL	AB002VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**QIVLTQSPAIMSASPGEKVT MTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVAS GVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQW SSNPLTFGSGTKLEINR
129	DVD774H	AB002VH	AB064VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
130	DVD774L	AB002VL	AB064VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSY SLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEI NR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTI TCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDD GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQY AQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.19：具有連接子組3之EGFR(序列2)及CD3 DVD-Ig之產生

表30

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
131	DVD803H	AB064VH	AB002VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAEL ARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLE WIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLT VSS
132	DVD803L	AB064VL	AB002VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASS SVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTF GSGTKLEINR
133	DVD804H	AB002VH	AB064VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
134	DVD804L	AB002VL	AB064VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSY SLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEI NR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQD INSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTF GGGTKLEIKR

實例2.20：具有連接子組4之EGFR(序列2)及CD3 DVD-Ig之產生

表31

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
135	DVD833H	AB064VH	AB002VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELARPGASV KMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINP SRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
136	DVD833L	AB064VL	AB002VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**QIVLTQSPAIMSASPGEKVT MTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVAS GVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQW SSNPLTFGSGTKLEINR
137	DVD834H	AB002VH	AB064VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMH WVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATL TTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
138	DVD834L	AB002VL	AB064VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSY SLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEI NR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTI TCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDD GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQY AQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.21：具有連接子組1之EGFR(序列2)及IGF1R DVD-Ig之產生

表32

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
139	DVD333H	AB064VH	AB011VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
140	DVD333L	AB064VL	AB011VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCS FGQGTKLEIKR
141	DVD334H	AB011VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGK GLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQF FLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTV SS
142	DVD334L	AB011VL	AB064VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFGQGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.22：具有連接子組2之EGFR(序列2)及IGF1R DVD-Ig之產生

表33

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
143	DVD775H	AB064VH	AB011VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWG QGTTVTVSS
144	DVD775L	AB064VL	AB011VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQFPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLH RGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFGQGTKLEIKR
145	DVD776H	AB011VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QV QLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNW IRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISR DTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWG QGTLVTVSS
146	DVD776L	AB011VL	AB064VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.23：具有連接子組3之EGFR(序列2)及IGF1R DVD-Ig之產生

表34

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
147	DVD805H	AB064VH	AB011VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWG QGTTVTVSS
148	DVD805L	AB064VL	AB011VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQ GIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCS FGQGTKLEIKR
149	DVD806H	AB011VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QV QLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNW IRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISR DTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWG QGTLVTVSS
150	DVD806L	AB011VL	AB064VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFGQGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.24：具有連接子組4之EGFR(序列2)及IGF1R DVD-Ig之產生

表35

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
151	DVD835H	AB064VH	AB011VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCTASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
152	DVD835L	AB064VL	AB011VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQFPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLH RGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFGQGTKLEIKR
153	DVD836H	AB011VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTI SRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMDVWGQGTTVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGK GLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQF FLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTV SS
154	DVD836L	AB011VL	AB064VL	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFGQGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.25：具有連接子組1之EGFR(序列2)及HGF DVD-Ig之產生

表36

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
155	DVD335H	AB064VH	AB012VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDEYNSGWYVLFDYWGQGTLVTVSS
156	DVD335L	AB064VL	AB012VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWT FGQGTKVEIKR
157	DVD336H	AB012VH	AB064VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLV KPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLE WMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLK LNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
158	DVD336L	AB012VL	AB064VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.26：具有連接子組2之EGFR(序列2)及HGF DVD-Ig之產生

表37

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
159	DVD777H	AB064VH	AB012VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFDYWGQGT LVTVSS
160	DVD777L	AB064VL	AB012VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQ SGVPSRFGGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANGFPWTFGQGTKVEIKR
161	DVD778H	AB012VH	AB064VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQ ESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTS KNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGT LVTVSS
162	DVD778L	AB012VL	AB064VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.27：具有連接子組3之EGFR(序列2)及HGF DVD-Ig之產生

表38

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
163	DVD807H	AB064VH	AB012VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLFDYWGQGT LVTVSS
164	DVD807L	AB064VL	AB012VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWT FGQGTKVEIKR
165	DVD808H	AB012VH	AB064VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQ ESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTS KNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGT LVTVSS
166	DVD808L	AB012VL	AB064VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.28：具有連接子組4之EGFR(序列2)及HGF DVD-Ig之產生

表39

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
167	DVD837H	AB064VH	AB012VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLVESGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS SGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDEYNSGWYVLFDYWGQGTLVTVSS
168	DVD837L	AB064VL	AB012VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYEASSLQ SGVPSRFGGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANGFPWTFGQGTKVEIKR
169	DVD838H	AB012VH	AB064VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGW YVLFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLV KPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLE WMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLK LNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
170	DVD838L	AB012VL	AB064VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPGKAPNLLIYEASSLQSGVPSRFGGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.29：具有連接子組1之EGFR(序列2)及VEGF(序列1) DVD-Ig之產生

表40

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
171	**DVD337H**	AB064VH	AB014VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINT YTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSS
172	DVD337L	AB064VL	AB014VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWT FGQGTKVEIKR
173	**DVD338H**	AB014VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGL EWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFL KLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
174	DVD338L	AB014VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.30：具有連接子組2之EGFR(序列2)及VEGF(序列2)DVD-Ig之產生

表41

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
175	DVD779H	AB064VH	AB014VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLE WVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYL QMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQG TLVTVSS
176	DVD779L	AB064VL	AB014VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR
177	DVD780H	AB014VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQL QESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIR QPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDT SKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQG TLVTVSS
178	DVD780L	AB014VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.31：具有連接子組3之EGFR(序列2)及VEGF(序列1) DVD-Ig之產生

表42

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
179	DVD809H	AB064VH	AB014VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLE WVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYL QMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQG TLVTVSS
180	DVD809L	AB064VL	AB014VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWT FGQGTKVEIKR
181	DVD810H	AB014VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQL QESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIR QPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDT SKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQG TLVTVSS
182	DVD810L	AB014VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.32：具有連接子組4之EGFR(序列2)及VEGF(序列1) DVD-Ig之產生

表43

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
183	DVD839H	AB064VH	AB014VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINT YTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRA EDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSS
184	DVD839L	AB064VL	AB014VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR
185	DVD840H	AB014VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGL EWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFL KLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
186	DVD840L	AB014VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.33：具有連接子組1之EGFR(序列2)及DLL-4 DVD-Ig之產生

表44

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
187	DVD339H	AB064VH	AB015VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLEWVGYISP NSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLVTVSS
188	DVD339L	AB064VL	AB015VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATTYYCQQSYTGTV TFGQGTKVEIKR
189	DVD340H	AB015VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSQ TLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGY ISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSV TAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
190	DVD340L	AB015VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATTYYCQQSYTGTVTFGQGTKV EIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSS QDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPW TFGGGTKLEIKR

實例2.34：具有連接子組2之EGFR(序列2)及DLL-4 DVD-Ig之產生

表45

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
191	DVD781H	AB064VH	AB015VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLE WVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLVTV SS
192	DVD781L	AB064VL	AB015VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATTYYCQ QSYTGTVTFGQGTKVEIKR
193	DVD782H	AB015VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGK GLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQF FLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTV SS
194	DVD782L	AB015VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATTYYCQQSYTGTVTFGQGTKV EIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRV TITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNL DDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCV QYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.35：具有連接子組3之EGFR(序列2)及DLL-4 DVD-Ig之產生

表46

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
195	DVD811H	AB064VH	AB015VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLE WVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLVTV SS
196	DVD811L	AB064VL	AB015VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATTYYCQQSYTGTV TFGQGTKVEIKR
197	DVD812H	AB015VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGK GLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQF FLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTV SS
198	DVD812L	AB015VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATTYYCQQSYTGTVTFGQGTKV EIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSS QDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPW TFGGGTKLEIKR

實例2.36：具有連接子組4之EGFR(序列2)及DLL-4 DVD-Ig之產生

表47

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
199	DVD841H	AB064VH	AB015VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDNWISWVRQAPGKGLEWVGYISP NSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARDNFGGYFDYWGQGTLVTVSS
200	DVD841L	AB064VL	AB015VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATTYYCQ QSYTGTVTFGQGTKVEIKR
201	DVD842H	AB015VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWIS WVRQAPGKGLEWVGYISPNSGFTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYF DYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSQ TLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGY ISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSV TAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
202	DVD842L	AB015VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATTYYCQQSYTGTVTFGQGTKV EIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRV TITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNL DDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCV QYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.37：具有連接子組1之EGFR(序列2)及PLGF DVD-Ig之產生

表48

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
203	DVD341H	AB064VH	AB047VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELVKPGASV KISCKASGYTFTDYYINWVKLAPGQGLEWIGWIYP GSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQLSSLTS EDTAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
204	DVD341L	AB064VL	AB047VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQ SLLNSGMRKSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR
205	DVD342H	AB047VH	AB064VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYIS YSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTA ADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
206	DVD342L	AB047VL	AB064VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLNSGMR KSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYA QFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.38：具有連接子組2之EGFR(序列2)及PLGF DVD-Ig之產生

表49

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
207	DVD783H	AB064VH	AB047VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAEL VKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPGQGLE WIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYM QLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
208	DVD783L	AB064VL	AB047VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIVLTQSPDSLAVSLGERVT MNCKSSQSLLNSGMRKSFLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR
209	DVD784H	AB047VH	AB064Vh	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGL EWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFL KLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
210	DVD784L	AB047VL	AB064VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLNSGMR KSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSV GDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYH GTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.39：具有連接子組3之EGFR(序列2)及PLGF DVD-Ig之產生

表50

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
211	DVD813H	AB064VH	AB047VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQQSGAEL VKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKLAPGQGLE WIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYM QLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
212	DVD813L	AB064VL	AB047VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQ SLLNSGMRKSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQS YHLFTFGSGTKLEIKR
213	DVD814H	AB047VH	AB064VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESGPGL VKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGL EWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFL KLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
214	DVD814L	AB047VL	AB064VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLNSGMR KSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYA QFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.40：具有連接子組4之EGFR(序列2)及PLGF DVD-Ig之產生

表51

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
215	DVD843H	AB064VH	AB047VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQQSGAELVKPGASV KISCKASGYTFTDYYINWVKLAPGQGLEWIGWIYP GSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAYMQLSSLTS EDTAVYFCVRDSPFFDYWGQGTLLTVSS
216	DVD843L	AB064VL	AB047VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIVLTQSPDSLAVSLGERVT MNCKSSQSLLNSGMRKSFLAWYQQKPGQSPKLLIY WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDVA VYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR
217	DVD844H	AB047VH	AB064VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIN WVKLAPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATL TIDTSSSTAYMQLSSLTSEDTAVYFCVRDSPFFDY WGQGTLLTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYIS YSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTA ADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
218	DVD844L	AB047VL	AB064VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCKSSQSLLNSGMR KSFLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGS GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSV GDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYH GTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.41：具有連接子組1之EGFR(序列2)及ErbB3(序列3) DVD-Ig之產生

表52

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
219	DVD755H	AB064VH	AB067VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVSSISS SGGWTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLVTVSS
220	DVD755L	AB064VL	AB067VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSS IFVIFGGGTKVTVLG	
221	DVD756H	AB067VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS	
222	DVD756L	AB067VL	AB064VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVV SWYQQHPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG**QPKAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYA QFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.42：具有連接子組2之EGFR(序列2)及ErbB3(序列3) DVD-Ig之產生

表53

SEQ ID NO	DVD 可變區域 名稱	外 可變區域 名稱	內 可變區域 名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
223	DVD787H	AB064VH	AB067VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLE WVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLVT VSS
224	DVD787L	AB064VL	AB067VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**QSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIYEVSQ RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYC CSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG
225	DVD788H	AB067VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
226	DVD788L	AB067VL	AB064VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVV SWYQQHPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG**QPKAAPSVTLFPP**DIQMTQSPSSMSVSV GDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYH GTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.43：具有連接子組3之EGFR(序列2)及ErbB3(序列3) DVD-Ig之產生

表54

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
227	DVD817H	AB064VH	AB067VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLE WVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLVT VSS
228	DVD817L	AB064VL	AB067VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSS IFVIFGGGTKVTVLG	
229	DVD818H	AB067VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQESG PGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPG KGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQ FFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVT VSS
230	DVD818L	AB067VL	AB064VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVV SWYQQHPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG**QPKAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYA QFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.44：具有連接子組4之EGFR(序列2)及ErbB3(序列3)DVD-Ig之產生

表55

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
231	DVD847H	AB064VH	AB067VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVSSISS SGGWTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGTLVTVSS
232	DVD847L	AB064VL	AB067VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**QSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIYEVSQ RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYC CSYAGSSIFVIFGGGTKVTVLG
233	DVD848H	AB067VH	AB064VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATI FDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMG YISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNS VTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
234	DVD848L	AB067VL	AB064VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVV SWYQQHPGKAPKLIIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGG TKVTVLG**QPKAAPSVTLFPP**DIQMTQSPSSMSVSV GDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYH GTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.45：具有連接子組1之EGFR(序列2)及VEGF(序列2) DVD-Ig之產生

表56

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
235	DVD757H	AB064VH	AB070VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITP AGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSS
236	DVD757L	AB064VL	AB070VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPT FGQGTKVEIKR
237	DVD758H	AB070VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWM GYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLN SVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
238	DVD758L	AB070VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.46：具有連接子組2之EGFR(序列2)及VEGF(序列2) DVD-Ig之產生

表57

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
239	DVD789H	AB064VH	AB070VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLE WVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLV TVSS
240	DVD789L	AB064VL	AB070VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
241	DVD790H	AB070VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQES GPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPP GKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKN QFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLV TVSS
242	DVD790L	AB070VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.47：具有連接子組3之EGFR(序列2)及VEGF(序列2) DVD-Ig之產生

表58

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
243	DVD819H	AB064VH	AB070VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLE WVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLV TVSS
244	DVD819L	AB064VL	AB070VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPT FGQGTKVEIKR
245	DVD820H	AB070VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQES GPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPP GKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKN QFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLV TVSS
246	DVD820L	AB070VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.48：具有連接子組4之EGFR(序列2)及VEGF(序列2) DVD-Ig之產生

表59

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
247	DVD849H	AB064VH	AB070VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITP AGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSS
248	DVD849L	AB064VL	AB070VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYTTPPTFGQGTKVEIKR
249	DVD850H	AB070VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIH WVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPY AMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWM GYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLN SVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
250	DVD850L	AB070VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.49：具有連接子組1之EGFR(序列2)及VEGF(序列3) DVD-Ig之產生

表60

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
251	DVD759H	AB064VH	AB071VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYP YSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSS
252	DVD759L	AB064VL	AB071VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ VIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLT FGQGTKVEIKR
253	DVD760H	AB071VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVK PSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEW MGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKL NSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
254	DVD760L	AB071VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.50：具有連接子組2之EGFR(序列2)及VEGF(序列3) DVD-Ig之產生

表61

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
255	DVD791H	AB064VH	AB071VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLE WVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTL VTVSS
256	DVD791L	AB064VL	AB071VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SNTSPLTFGQGTKVEIKR
257	DVD792H	AB071VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQE SGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQP PGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSK NQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTL VTVSS
258	DVD792L	AB071VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.51：具有連接子組3之EGFR(序列2)及VEGF(序列3) DVD-Ig之產生

表62

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
259	DVD821H	AB064VH	AB071VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLE WVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTL VTVSS
260	DVD821L	AB064VL	AB071VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ VIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLT FGQGTKVEIKR
261	DVD822H	AB071VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLQE SGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQP PGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSK NQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTL VTVSS
262	DVD822L	AB071VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQ DINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWT FGGGTKLEIKR

實例2.52：具有連接子組4之EGFR(序列2)及VEGF(序列3) DVD-Ig之產生

表63

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
263	DVD851H	AB064VH	AB071VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAW NWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPY WGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYP YSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSS
264	DVD851L	AB064VL	AB071VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGW LQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SNTSPLTFGQGTKVEIKR
265	DVD852H	AB071VH	AB064VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIH WVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSP WAMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLQESGPGLVK PSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEW MGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKL NSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
266	DVD852L	AB071VL	AB064VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAW YQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSMSVSVGDRVT ITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ YAQFPWTFGGGTKLEIKR

實例2.53：具有連接子組1之EGFR(序列1)及RGMa DVD-Ig之產生

表64

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
267	DVD713H	AB033VH	AB059VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPG SSLKLSCVASGFTFSNYGMNWIRQAPKKGLEWIGM IYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNS LRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTVSS
268	DVD713L	AB033VL	AB059VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAP**DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQ SLEYSDGYTFLEWFLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSG VPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQAT HDPLTFGSGTKLEIKR
269	DVD714H	AB059VH	AB033VH	EVQLVESGGGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMN WIRQAPKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYW GQGVMVTVSS**ASTKGP**QVQLKQSGPGLVQPSQSLS ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSG GNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSND TAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
270	DVD714L	AB059VL	AB033VL	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSDGY TFLEWFLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFIGS GSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQATHDPLTFGS GTKLEIKR**TVAAP**DILLTQSPVILSVSPGERVSFS CRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISG IPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNN NWPTTFGAGTKLELKR

實例2.54：具有連接子組2之EGFR(序列1)及RGMa DVD-Ig之產生

表65

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
271	DVD871H	AB033VH	AB059VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMNWIRQAPKK GLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTV SS
272	DVD871L	AB033VL	AB059VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAPSVFIFPP**DVVLTQTPVSLSVTLGDQAS MSCRSSQSLEYSDGYTFLEWFLQKPGQSPQLLIYE VSNRFSGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGV YYCFQATHDPLTFGSGTKLEIKR
273	DVD872H	AB059VH	AB033VH	EVQLVESGGGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMN WIRQAPKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYW GQGVMVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKQSGPGLV QPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEW LGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKM NSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTV SA
274	DVD872L	AB059VL	AB033VL	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSDGY TFLEWFLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFIGS GSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQATHDPLTFGS GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPVILSVSP GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKY ASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIAD YYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKR

實例2.55：具有連接子組3之EGFR(序列1)及RGMa DVD-Ig之產生

表66

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
275	DVD877H	AB033VH	AB059VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMNWIRQAPKK GLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTV SS
276	DVD877L	AV033VL	AB059VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAP**DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQ SLEYSDGYTFLEWFLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSG VPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQAT HDPLTFGSGTKLEIKR
277	DVD878H	AB059VH	AB033VH	EVQLVESGGGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMN WIRQAPKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYW GQGVMVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKQSGPGLV QPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEW LGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKM NSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTV SA
278	DVD878L	AB059VL	AV033VL	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSDGY TFLEWFLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFIGS GSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQATHDPLTFGS GTKLEIKR**TVAAP**DILLTQSPVILSVSPGERVSFS CRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISG IPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNN NWPTTFGAGTKLELKR

實例2.56：具有連接子組4之EGFR(序列1)及RGMa DVD-Ig之產生

表67

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
279	DVD883H	AB033VH	AB059VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPG SSLKLSCVASGFTFSNYGMNWIRQAPKKGLEWIGM IYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNS LRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTVSS
280	DVD883L	AB033VL	AB059VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAPSVFIFPP**DVVLTQTPVSLSVTLGDQAS MSCRSSQSLEYSDGYTFLEWFLQKPGQSPQLLIYE VSNRFSGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGV YYCFQATHDPLTFGSGTKLEIKR
281	DVD884H	AB059VH	AB033VH	EVQLVESGGGLVQPGSSLKLSCVASGFTFSNYGMN WIRQAPKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYW GQGVMVTVSS**ASTKGP**QVQLKQSGPGLVQPSQSLS ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSG GNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSND TAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
282	DVD884L	AB059VL	AB033VL	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSDGY TFLEWFLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFIGS GSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQATHDPLTFGS GTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPVILSVSP GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKY ASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIAD YYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKR

實例2.57：具有連接子組1之EGFR(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表68

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
283	DVD763H	AB033VH	AB095VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLLESGGDLVRPG GSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGKGLDWVAH ISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNN LRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGTLVTVS S
284	DVD763L	AB033VL	AB095VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQ DISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLT FGGGTKVEMKR
285	DVD764H	AB095VH	AB033VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLKQSGPGLVQ PSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWL GVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMN SLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVS A
286	DVD764L	AB095VL	AB033VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAP**DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQ SIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTT FGAGTKLELKR

實例2.58：具有連接子組2之EGFR(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表69

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
287	DVD873H	AB033VH	AB095VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLESG GDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGK GLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNT LFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQ GTLVTVSS
288	DVD873L	AB033VL	AB095VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT IACRASQDISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEMKR
289	DVD874H	AB095VH	AB033VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKQ SGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSP GKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKS QVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQ GTLVTVSA
290	DVD874L	AB095VL	AB033VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGAGTKLELKR

實例2.59：具有連接子組3之EGFR(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表70

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
291	DVD879H	AB033VH	AB095VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLESG GDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGK GLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNT LFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQ GTLVTVSS
292	DVD879L	AV033VL	AB095VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQ DISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLT FGGGTKVEMKR
293	DVD880H	AB095VH	AB033VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**QVQLKQ SGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSP GKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKS QVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQ GTLVTVSA
294	DVD880L	AB095VL	AV033VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAP**DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQ SIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTT FGAGTKLELKR

實例2.60：具有連接子組4之EGFR(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表71

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
295	DVD885H	AB033VH	AB095VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYE FAYWGQGTLVTVSA**ASTKGP**EVQLLESGGDLVRPG GSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGKGLDWVAH ISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNN LRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGTLVTVS S
296	DVD885L	AB033VL	AB095VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHW YQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE LKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT IACRASQDISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEMKR
297	DVD886H	AB095VH	AB033VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGP**QVQLKQSGPGLVQ PSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWL GVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMN SLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVS A
298	DVD886L	AB095VL	AB033VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAPSVFIFPP**DILLTQSPVILSVSPGERVS FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESI SGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGAGTKLELKR

實例2.61：具有連接子組1之VEGF(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表72

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
299	DVD869H	AB014VH	AB095VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGDL VRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGKGLD WVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFL QMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGTL VTVSS
300	DVD869L	AB014VL	AB095VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQ DISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLT FGGGTKVEMKR
301	DVD870H	AB095VH	AB014VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWV GWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQM NSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTL VTVSS
302	DVD870L	AB095VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWT FGQGTKVEIKR

實例2.62：具有連接子組2之VEGF(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表73

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外可變區域名稱	內可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
303	DVD875H	AB014VH	AB095VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQL LESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQ APGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFD PWGQGTLVTVSS
304	DVD875L	AB014VL	AB095VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT IACRASQDISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEMKR
305	DVD876H	AB095VH	AB014VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAP GKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSK STAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFD VWGQGTLVTVSS
306	DVD876L	AB095VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR

實例2.63：具有連接子組3之VEGF(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表74

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
307	DVD881H	AB014VH	AB095VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQL LESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQ APGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFD PWGQGTLVTVSS
308	DVD881L	AB014VL	AB095VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQ DISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLT FGGGTKVEMKR
309	DVD882H	AB095VH	AB014VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAP GKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSK STAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFD VWGQGTLVTVSS
310	DVD882L	AB095VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWT FGQGTKVEIKR

實例2.64：具有連接子組4之VEGF(序列1)及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表75

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
311	DVD887H	AB014VH	AB095VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTF SLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGS SHWYFDVWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGDL VRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGKGLD WVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFL QMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGTL VTVSS
312	DVD887L	AB014VL	AB095VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNW YQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVE IKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT IACRASQDISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEMKR
313	DVD888H	AB095VH	AB014VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWV GWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQM NSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTL VTVSS
314	DVD888L	AB095VL	AB014VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIKR

實例2.65：具有連接子組1之破傷風類毒素及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表76

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
315	DVD889H	AB095VH	AB095VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGDLVR PGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGKGLDWV AHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM NNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGTLVT VSS
316	DVD889L	AB095VL	AB095VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQ DISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLT FGGGTKVEMKR
317	DVD890H	AB095VH	AB095VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLE SGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAP GKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSK NTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPW GQGTLVTVSS
318	DVD890L	AB095VL	AB095VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT IACRASQDISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEMKR

實例2.66：具有連接子組2之破傷風類毒素及破傷風類毒素DVD-Ig之產生

表77

SEQ ID NO	DVD 可變區域名稱	外 可變區域名稱	內 可變區域名稱	序列 12345678901234567890123456789012345
319	DVD891H	AB095VH	AB095VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLLE SGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAP GKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSK NTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPW GQGTLVTVSS
320	DVD891L	AB095VL	AB095VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQ DISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLT FGGGTKVEMKR
321	DVD892H	AB095VH	AB095VH	EVQLLESGGDLVRPGGSLRLSCAASGFSFSRYGMS WVRQAPGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLI PWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLLESGGDLVR PGGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQAPGKGLDWV AHISASAGATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM NNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGTLVT VSS
322	DVD892L	AB095VL	AB095VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQDISDRLAW YQQKPGKVPKVLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVE MKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSVSASVGDRVT IACRASQDISDRLAWYQQKPGKVPKVLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEMKR

本發明以全文引用的方式併有分子生物學及藥物傳遞領域中熟知之技術。此等技術包括(但不限於)以下公開案中所述之技術：

Ausubel等人，(編)，**Current Protocols in Molecular Biology**, John Wiley & Sons, NY (1993)；

Ausubel, F.M.等人，編，**Short Protocols In Molecular Biology** (第4版1999) John Wiley & Sons, NY. (ISBN 0-471-32938-X)；

Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及Ball (編)，Wiley, New York (1984)；

Giege, R. 及 Ducruix, A. Barrett, **Crystallization of Nucleic Acids and Proteins**, a Practical Approach，第2版，第20 1-16頁，Oxford University Press, New York, New York, (1999)；

Goodson, **Medical Applications of Controlled Release**，第2卷，第115-138頁(1984)；

Hammerling等人，**Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas** 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)；

Harlow等人，**Antibodies: A Laboratory Manual**, (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第2版1988)；

Kabat等人，**Sequences of Proteins of Immunological Interest** (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))；

Kabat, E.A.等人，(1991) **Sequences of Proteins of Immunological Interest**，第5版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；

Kontermann及Dubel編，**Antibody Engineering** (2001) Springer-Verlag. New York. 第790頁 (ISBN 3-540-41354-5)；

Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；

Lu及Weiner編，**Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis** (2001) BioTechniques Press. Westborough, MA. 第298頁 (ISBN 1-881299-21-X)；

Medical Applications of Controlled Release, Langer及Wise (編)，CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)；

Old, R.W. & S.B. Primrose, **Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering** (第3版. 1985) Blackwell Scientific Publications, Boston. Studies in Microbiology; 第2卷：第409頁 (ISBN 0-632-01318-4)；

Sambrook, J. 等人編，**Molecular Cloning: A Laboratory Manual**(第2版 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. 第1-3卷 (ISBN 0-87969-309-6)；

Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編，Marcel Dekker, Inc., New York, 1978；

Winnacker, E.L. **From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology** (1987) VCH Publishers, NY (Horst Ibelgaufts翻譯)第634頁(ISBN 0-89573-614-4)。

參考文獻併入

本申請案全文可能引用之所有引用參考文獻之內容(包括參考文獻、專利、專利申請案及網站)以及其中所引用之參考文獻係以全文引用的方式明確併入本文中。除非另外說明，否則本發明之實施將使用此項技術中熟知的免疫學、分子生物學及細胞生物學之習知技術。

相等物

本發明可在不悖離其精神或基本特徵之情況下以其他特定形式實施。因此前述實施例在所有態樣中均為說明性而非限制本文所述之本發明。因此本發明之範疇由隨附申請專利範圍而非前述描述指定，且因此本文意欲涵蓋申請專利範圍相等物之含義及範圍內的所有變化。

【圖式簡單說明】

圖1A為雙可變區域(DVD)-Ig構築體之示意圖，且展示自兩個親本抗體產生DVD-Ig之策略；

圖1B為構築體DVD1-Ig、DVD2-Ig、及兩個來自融合瘤純系2D13.E3(抗-IL-1α)及13F5.G5(抗-IL-1β)之嵌合單特異性抗體的示意圖。

序列表

<110> 美商亞培公司

<120> 雙可變區域免疫球蛋白及其用途

<130> 9770WO01

<140> 099113935
<141> 2010-04-30

<150> 61/174,711
<151> 2009-05-01

<160> 329

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 1
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 2
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

Val

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 3
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 4
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 5
Ser Ala Lys Thr Thr Pro
1 5

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 6
Arg Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 7
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
1 5

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 8
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 9
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 10
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
1 5 10 15

Arg Val

<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 11
Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

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

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 12
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 13

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 14
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 15
Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 16

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 17
Ala Lys Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 18
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 19
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 19

Ala Lys Thr Thr Ala Pro
1 5

<210> 20
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 20
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 21
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 22
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 22

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 23
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 24
Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 25

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

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 26
Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 27
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 28
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 29
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 30
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Arg Arg

<210> 31
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 33
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 35
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 35
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

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

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

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

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

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

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

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

<210> 37
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

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

<210> 39
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 39
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 40
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 40
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 41
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 41
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 42
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

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

Arg

<210> 43
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

20 25 30

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

Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 44
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 45
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 45
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 46

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 47
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 47

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 49
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 50

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

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

Ile	Gly	Trp	Leu	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Phe	Lys	Gly	Leu	Ile
		35					40					45			

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

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

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

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

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 51

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 52

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

Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Ser	Tyr
			20					25					30		

Asn	Val	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
		35					40					45			

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

Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu
65					70					75					80

Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Cys	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser
				85					90					95	

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

<210> 53
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 53

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 54
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 55
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 55

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
            20                  25                  30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 56
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 56

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 57
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 57

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

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

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

Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 58

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

Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 59
<211> 241

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 59

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

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Asp
			20					25					30		

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

Met	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Arg	Tyr	Gln	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				

Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Phe
65					70					75					80

Leu	Lys	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Val	Thr	Ala	Gly	Arg	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		

Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln
		115					120					125			

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
165 170 175

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
210 215 220

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ala

<210> 60
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 60

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
130 135 140

Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu

145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

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

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
195 200 205

Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 61
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 61
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 62
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 62
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 63
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 63

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
```

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser
130 135 140

Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe
180 185 190

Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
195 200 205

Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 64
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 64

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
    130                 135                 140
```

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg
225

<210> 65
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 65
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 66
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 66
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 67
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 67
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser
130 135 140

Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe
180 185 190

Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
195 200 205

Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 68
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 68
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
130 135 140

Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

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

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
195 200 205

Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 69
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 69

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 70
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 70
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 71
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 71
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
165 170 175

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
210 215 220

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ala

<210> 72
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 72
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg
225

<210> 73
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 73

```
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1               5                  10                  15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
    50                  55                  60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65                  70                  75                  80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
```

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 74
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 74

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

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

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 75
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 75
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp
165 170 175

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

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp
210 215 220

Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 76
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
130 135 140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
195 200 205

Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Arg Arg
225

<210> 77
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
195 200 205

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 78
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 78
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser
130 135 140

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
195 200 205

Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 79
<211> 253

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 79

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 80
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 80

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp

145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly
165 170 175

Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
225 230

<210> 81
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 81
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
130 135 140

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
145 150 155 160

Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg
165 170 175

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser
180 185 190

Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr
210 215 220

Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe
225 230 235 240

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 82
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 82
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly
145 150 155 160

Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His
165 170 175

Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 83
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 83
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 84
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 84
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
130 135 140

Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
195 200 205

Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Arg Arg
225

<210> 85
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
    130                 135                 140
```

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
145 150 155 160

Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg
165 170 175

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser
180 185 190

Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr
210 215 220

Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe
225 230 235 240

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 86
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 86
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser
130 135 140

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
195 200 205

Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 87
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 87
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp
165 170 175

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

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Gly Trp
210 215 220

Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 88
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 88
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly
165 170 175

Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
225 230

<210> 89
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 89
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Ser Gly Trp Pro Asn Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
195 200 205

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 90
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 90

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Phe Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile
```

115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly
145 150 155 160

Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His
165 170 175

Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 91
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 91

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser
165 170 175

Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp
210 215 220

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 92
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr
130 135 140

Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly
145 150 155 160

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 93
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 93
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp
145 150 155 160

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

Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser
195 200 205

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg
210 215 220

Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 94
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 94
Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser
130 135 140

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
195 200 205

Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 95
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 95

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser
    130                 135                 140
```

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly
145 150 155 160

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

Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
180 185 190

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
195 200 205

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 96
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 97
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 97
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln

195 200 205

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 98
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 98
Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly
145 150 155 160

Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His
165 170 175

Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 99
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 99
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser
130 135 140

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly
145 150 155 160

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

Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
180 185 190

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
195 200 205

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 100
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 100

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
```

115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr
130 135 140

Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly
145 150 155 160

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 101
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 101

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro
180 185 190

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
195 200 205

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 102
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 102
Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser
130 135 140

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
195 200 205

Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 103
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 103
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser
165 170 175

Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Thr Trp
210 215 220

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 104
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 105

<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 105

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln
        115                 120                 125
```

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp
145 150 155 160

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

Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser
195 200 205

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg
210 215 220

Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 106
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 106
Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile
115 120 125

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg
130 135 140

Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly
145 150 155 160

Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His
165 170 175

Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 107
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 107
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser
165 170 175

Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

195 200 205

Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp
210 215 220

Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser

<210> 108
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
195 200 205

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 109
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 109

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 110
<211> 221
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 110

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser

130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 111
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 111
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile
145 150 155 160

Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 112
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 112
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys
195 200 205

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 113
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 113
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 114
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 115
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 115

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
    130                 135                 140
```

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile
145 150 155 160

Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 116
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro
195 200 205

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 117
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 117
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 118
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 118
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 119
<211> 241

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 119

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

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Asp
			20					25					30		

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

Met	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Arg	Tyr	Gln	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				

Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Phe
65					70					75					80

Leu	Lys	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Val	Thr	Ala	Gly	Arg	Gly	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser
165 170 175

Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp
210 215 220

Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser

<210> 120
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 120

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys
195 200 205

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 121
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 121
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 122
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 123
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 123
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys
145 150 155 160

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
165 170 175

Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp
210 215 220

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

Ser

<210> 124
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 124

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala
180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu
195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
210 215 220

<210> 125
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 125

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

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 126
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 126
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
115 120 125

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
130 135 140

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
145 150 155 160

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
180 185 190

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 127
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 127
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
145 150 155 160

Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
180 185 190

Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 128
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 128
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
145 150 155 160

Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
165 170 175

Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Arg
225

<210> 129
<211> 248

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 129

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

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

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

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

Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	

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

Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		

Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 130
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 130

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser
130 135 140

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly

145 150 155 160

Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
195 200 205

Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 131
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 131
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
145 150 155 160

Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
180 185 190

Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 132
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
130 135 140

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala
180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu
195 200 205

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
210 215 220

<210> 133
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 133
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 134
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 134

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
        115                 120                 125
```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
130 135 140

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
145 150 155 160

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
180 185 190

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 135
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys
145 150 155 160

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
165 170 175

Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp
210 215 220

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

Ser

<210> 136
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 136
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
145 150 155 160

Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
165 170 175

Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Arg
225

<210> 137
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 137
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser

<210> 138
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 138
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser
130 135 140

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly
165 170 175

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
195 200 205

Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
210 215 220

Ile Lys Arg
225

<210> 139
<211> 247

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 139

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser
165 170 175

Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp
210 215 220

Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 140
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 140

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn
130 135 140

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu

145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro
195 200 205

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 141
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 141
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 142
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 142
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 143
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 143

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 144
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 144

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 145
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 145
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu
130 135 140

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
145 150 155 160

Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr
180 185 190

Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly
225 230 235 240

Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 146
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 146
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 147
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 147
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 148
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 148
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn
130 135 140

Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro
195 200 205

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 149
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 149

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu
130 135 140

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
145 150 155 160

Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr
180 185 190

Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly
225 230 235 240

Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 150
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 150
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 151
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 151
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser
165 170 175

Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp
210 215 220

Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 152
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 152
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 153
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 153

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
```

115 120 125

Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 154
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 154

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
    130                 135                 140
```

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 155
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 155
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser
165 170 175

Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn
210 215 220

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

Thr Val Ser Ser

<210> 156
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 156
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 157
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 157
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
145 150 155 160

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
180 185 190

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
195 200 205

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 158
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 158

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
```

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 159
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 159
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp
145 150 155 160

Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 160
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 160
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 161
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 161
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
130 135 140

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn
180 185 190

Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
210 215 220

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 162
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 162
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 163
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 163

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp
145 150 155 160

Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 164
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 164

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 165
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 165
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
130 135 140

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn
180 185 190

Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
210 215 220

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 166
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 166
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly

50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 167
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 167
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser
165 170 175

Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Asn
210 215 220

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

Thr Val Ser Ser

<210> 168

<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成 多肽

<400> 168

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125
```

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 169
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 169
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Val Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
145 150 155 160

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
180 185 190

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
195 200 205

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 170
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 170
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 171
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 171
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr
165 170 175

Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe
180 185 190

Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr
210 215 220

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

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 172
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 172
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 173
<211> 245
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 173

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser

130 135 140

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser
145 150 155 160

Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser
180 185 190

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 174
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 174

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 175
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 175
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp
180 185 190

Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 176
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 176
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 177
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 177
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
130 135 140

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
145 150 155 160

Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
165 170 175

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly
180 185 190

Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala
210 215 220

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 178

<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 178

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125
```

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 179
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 179
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp
180 185 190

Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 180
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 180
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 181
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 181
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
130 135 140

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
145 150 155 160

Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln
165 170 175

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly
180 185 190

Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala
210 215 220

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 182
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 182
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 183
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 183

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr
165 170 175

Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe
180 185 190

Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr
210 215 220

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

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 184
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 184
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 185
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 185
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
130 135 140

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser
145 150 155 160

Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser
180 185 190

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 186
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 186
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 187
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 187

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn
165 170 175

Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly
210 215 220

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

<210> 188
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 188

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
195 200 205

Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 189
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 189
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu
115 120 125

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
130 135 140

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile
165 170 175

Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn
195 200 205

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly
210 215 220

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

<210> 190
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser
115 120 125

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn
130 135 140

Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly
145 150 155 160

Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
180 185 190

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe
195 200 205

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 191

<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 191

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125
```

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 192
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 192

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
    130                 135                 140
```

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg
225

<210> 193
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 193
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln

180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 194
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 194
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140

His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp
165 170 175

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
210 215 220

Leu Glu Ile Lys Arg
225

<210> 195
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 195
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 196
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 196
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly
195 200 205

Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 197
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 197

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 198
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 198
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser
115 120 125

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn
130 135 140

Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly
145 150 155 160

Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
180 185 190

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe
195 200 205

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 199
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 199
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Pro Asn
165 170 175

Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly
210 215 220

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

<210> 200
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 200
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg
225

<210> 201
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 201

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu
115 120 125

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
130 135 140

Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile
165 170 175

Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn
195 200 205

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly
210 215 220

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

<210> 202
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125

Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140

His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp
165 170 175

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
210 215 220

Leu Glu Ile Lys Arg
225

<210> 203
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 203
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys
145 150 155 160

Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly
165 170 175

Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe

210 215 220

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 204
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 204
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
115 120 125

Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn
130 135 140

Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
195 200 205

Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 205
<211> 238

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 205

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

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu
        115                 120                 125
```

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly
210 215 220

Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 206
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 206
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser
130 135 140

Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys
145 150 155 160

Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val

165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln
195 200 205

Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 207
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 207
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys
180 185 190

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
210 215 220

Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 208
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 208
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala
145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 209
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 209
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
130 135 140

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser
145 150 155 160

Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser
180 185 190

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 210
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 210

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

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp
145 150 155 160

Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly
165 170 175

Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 211
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 211

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys
180 185 190

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
210 215 220

Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 212
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 212
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
115 120 125

Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn
130 135 140

Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145 150 155 160

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
195 200 205

Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 213
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 213
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
130 135 140

Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser
145 150 155 160

Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser
180 185 190

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 214
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成 多肽

<400> 214
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser
130 135 140

Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys
145 150 155 160

Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln
195 200 205

Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 215
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 215

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys
145 150 155 160

Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly
165 170 175

Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Asp Ser Pro Phe
210 215 220

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 216
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 216

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala

145 150 155 160

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
165 170 175

Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
195 200 205

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr His Leu Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 217
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 217
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu
100 105 110

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

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly
210 215 220

Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 218
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 218
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Met Arg Lys Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp
145 150 155 160

Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly
165 170 175

Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 219
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 219
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser
165 170 175

Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met
210 215 220

Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser

<210> 220
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 220

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly
115 120 125

Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser
130 135 140

Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
145 150 155 160

Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
165 170 175

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
180 185 190

Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly
195 200 205

Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
210 215 220

Gly
225

<210> 221
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 221

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 222
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 222
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser
130 135 140

Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys
145 150 155 160

Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln
195 200 205

Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 223
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 223
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His
145 150 155 160

Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 224
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 224
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
115 120 125

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
130 135 140

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg
165 170 175

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
180 185 190

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
195 200 205

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly
210 215 220

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
225 230

<210> 225
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 225

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 226
<211> 233
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 226

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val

130 135 140

Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp
145 150 155 160

Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly
165 170 175

Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 227
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 227
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His
145 150 155 160

Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 228
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 228
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly
115 120 125

Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser
130 135 140

Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
145 150 155 160

Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
165 170 175

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
180 185 190

Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly
195 200 205

Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
210 215 220

Gly
225

<210> 229
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 229
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr
180 185 190

Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205

Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 230
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 230
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
115 120 125

Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser
130 135 140

Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys
145 150 155 160

Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln
195 200 205

Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 231

<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 231

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu
        115                 120                 125
```

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser
165 170 175

Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met
210 215 220

Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser

<210> 232
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 232

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
        115                 120                 125

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
    130                 135                 140
```

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg
165 170 175

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
180 185 190

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
195 200 205

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly
210 215 220

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
225 230

<210> 233
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 233
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp
145 150 155 160

Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg

180 185 190

Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala
210 215 220

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

Ser

<210> 234
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 234
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln
115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val
130 135 140

Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp
145 150 155 160

Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly
165 170 175

Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 235
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 235
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala
165 170 175

Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe
210 215 220

Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 236
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 236

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

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 237
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 237

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala
145 150 155 160

Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys
195 200 205

Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 238
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 238
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 239
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 239
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp
145 150 155 160

Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 240
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 240
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 241

<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 241

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
130 135 140

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg
180 185 190

Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser
195 200 205

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 242
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 242

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

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
    130                 135                 140
```

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 243
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 243
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp
145 150 155 160

Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 244
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 244
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr
130 135 140

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro
195 200 205

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 245
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 245
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
130 135 140

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg
180 185 190

Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser
195 200 205

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 246
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 246

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val

115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 247
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 247
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Thr Pro Ala
165 170 175

Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Val Phe Phe
210 215 220

Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 248
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 248
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 249
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 249
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala
145 150 155 160

Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys
195 200 205

Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 250
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 250
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 251

<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 251

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr
165 170 175

Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser
210 215 220

Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 252
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 252

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
            20                  25                  30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
        115                 120                 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg
    130                 135                 140
```

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 253
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 253
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe
145 150 155 160

Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys
180 185 190

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu

195 200 205

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
210 215 220

Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 254
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 254
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 255
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 255

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala
145 150 155 160

Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 256
<211> 228
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 257
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 257
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr
180 185 190

Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr
195 200 205

Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp
210 215 220

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 258
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 258
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His
130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 259
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 259
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala
145 150 155 160

Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 260
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg
130 135 140

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 261
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 261

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
            20                  25                  30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
    130                 135                 140
```

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr
180 185 190

Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr
195 200 205

Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp
210 215 220

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 262
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 262
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser
130 135 140

Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 263
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 263
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser Trp Ile His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr
165 170 175

Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Ser

210 215 220

Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 264
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 264
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 265
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 265

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe
145 150 155 160

Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys
180 185 190

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
195 200 205

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val
210 215 220

Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 266
<211> 228
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 266

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His

130 135 140

Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 267
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 267
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser Ser Leu Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met Asn
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile
165 170 175

Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly
210 215 220

Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

<210> 268
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 268
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu
115 120 125

Gly Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr
130 135 140

Ser Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
195 200 205

Ala Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 269
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 269
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser
115 120 125

Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr
130 135 140

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly
165 170 175

Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys
180 185 190

Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser
195 200 205

Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp
210 215 220

Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
225 230 235 240

<210> 270
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 270

```
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1               5                  10                  15

Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
                85                  90                  95

Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile
        115                 120                 125
```

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
145 150 155 160

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
180 185 190

Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 271
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 271

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Ser Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Asn Tyr Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Val Met Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 272
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 272
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp
145 150 155 160

Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 273
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 273
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
130 135 140

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
165 170 175

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
180 185 190

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
195 200 205

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 274
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 274
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
85 90 95

Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
165 170 175

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
210 215 220

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
225 230

<210> 275
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 275

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Ser Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Asn Tyr Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Val Met Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 276
<211> 226
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 276

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu
115 120 125

Gly Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr

130 135 140

Ser Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
165 170 175

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
180 185 190

Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
195 200 205

Ala Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 277
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 277
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
130 135 140

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
165 170 175

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
180 185 190

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
195 200 205

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 278
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 278
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
85 90 95

Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile
115 120 125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
145 150 155 160

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
180 185 190

Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
195 200 205

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 279
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 279
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser Ser Leu Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met Asn
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile
165 170 175

Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly
210 215 220

Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

<210> 280
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 280
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp
145 150 155 160

Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230

<210> 281
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 281

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Glu Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Thr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser
115 120 125

Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr
130 135 140

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly
165 170 175

Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys
180 185 190

Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser
195 200 205

Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp
210 215 220

Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
225 230 235 240

<210> 282
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 282
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu Tyr Ser

20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Phe Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
85 90 95

Thr His Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu
115 120 125

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
130 135 140

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
165 170 175

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
195 200 205

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
210 215 220

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
225 230

<210> 283
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 283
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala His Ile
165 170 175

Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly

210 215 220

Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 284
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 284
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp
130 135 140

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
210 215 220

<210> 285
<211> 246

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 285

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
130 135 140

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
180 185 190

Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
195 200 205

Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 286
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 286

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
130 135 140

Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu

145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
180 185 190

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
195 200 205

Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 287
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 287
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val
130 135 140

Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Asp Trp Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe
225 230 235 240

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 288
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 288
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Met Lys Arg
225

<210> 289
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 289
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp
180 185 190

Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr
210 215 220

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe
225 230 235 240

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 290
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 290

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125
```

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg
225

<210> 291
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 291

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val
130 135 140

Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Asp Trp Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe
225 230 235 240

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 292
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 292
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp
130 135 140

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
210 215 220

<210> 293
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 293
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp
180 185 190

Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr
210 215 220

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe

225 230 235 240

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
245 250

<210> 294
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 294
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr
130 135 140

Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu
180 185 190

Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro
195 200 205

Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
210 215 220

<210> 295
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 295

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala His Ile
165 170 175

Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly
210 215 220

Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 296
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 296
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Met Lys Arg
225

<210> 297
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 297
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
130 135 140

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
180 185 190

Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
195 200 205

Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ala
245

<210> 298
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 298
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
145 150 155 160

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Leu Lys Arg
225

<210> 299
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 299
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp
165 170 175

Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 300
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 300

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
        115                 120                 125
```

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp
130 135 140

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
210 215 220

<210> 301
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 301
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
165 170 175

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
180 185 190

Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 302
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 302
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 303
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 303
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
130 135 140

Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly
180 185 190

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala
210 215 220

Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu
225 230 235 240

Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

245 250 255

Ser

<210> 304
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 304
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Met Lys Arg
225

<210> 305
<211> 257

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 305

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
180 185 190

Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr
195 200 205

Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser
225 230 235 240

His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser

<210> 306
<211> 228
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 306

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 307
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 307
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
130 135 140

Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly
180 185 190

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala
210 215 220

Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu
225 230 235 240

Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser

<210> 308
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 308
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp
130 135 140

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
210 215 220

<210> 309
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 309
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
180 185 190

Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr
195 200 205

Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser
225 230 235 240

His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser

<210> 310
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 310
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn
130 135 140

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro
195 200 205

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 311

<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 311

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
```

Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp
165 170 175

Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 312
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 312

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg
    130                 135                 140
```

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Met Lys Arg
225

<210> 313
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 313
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
165 170 175

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys

180 185 190

Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 314
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 314
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 315
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 315
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala
165 170 175

His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu
195 200 205

Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 316
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 316
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp
130 135 140

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
210 215 220

<210> 317
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 317

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp
130 135 140

Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp
210 215 220

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro
225 230 235 240

Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 318
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 318
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Met Lys Arg
225

<210> 319
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 319
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp
130 135 140

Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp
210 215 220

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro
225 230 235 240

Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 320
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 320
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp
130 135 140

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
210 215 220

<210> 321

<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 321

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val Ala
165 170 175

His Ile Ser Ala Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu
195 200 205

Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Lys Gly Gly Lys Gln Trp Leu Ile Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 322
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 322

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Met Lys Arg
225

<210> 323
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 323
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 324
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Gly Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 325
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 325
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Ala Asn Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 326
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 326
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Gly Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 327
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 327
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 328
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 328
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Gly Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 329
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成胜肽

<400> 329
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

201042040

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99113935

※申請日：99-04-30　　※IPC 分類：~~C07K~~ C12N 15/13 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

雙可變區域免疫球蛋白及其用途

DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係關於經工程改造之多價及多特異性結合蛋白，其製備方法，及特別關於其用於預防、診斷及/或治療疾病之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to engineered multivalent and multispecific binding proteins, methods of making, and specifically to their uses in the prevention, diagnosis, and/or treatment of disease.

七、申請專利範圍：

1. 一種包含多肽鏈之結合蛋白，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中：

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；

VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在，

其中VD1及VD2包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、323、325及327。

2. 如請求項1之結合蛋白，其中該結合蛋白能夠結合一對選自由以下組成之群：EGFR與CD-3；EGFR與IGF 1R；EGFR與RON；EGFR與HGF；VEGF與EGFR；EGFR與ErbB3；EGFR與DLL-4；EGFR與PLGF；EGFR與EGFR；EGFR與RGMa；EGFR與破傷風類毒素；VEGF與破傷風類毒素；及破傷風類毒素與破傷風類毒素。

3. 如請求項1之結合蛋白，其中(X2)n不存在。

4. 一種包含多肽鏈之結合蛋白，其中該多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中，

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一

輕鏈可變區域；

VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在，

其中VD1及VD2包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、324、326及328。

5. 如請求項4之結合蛋白，其中該結合蛋白能夠結合一對選自由以下組成之群：EGFR與CD-3；EGFR與IGF 1R；EGFR與RON；EGFR與HGF；VEGF與EGFR；EGFR與ErbB3；EGFR與DLL-4；EGFR與PLGF；EGFR與EGFR；EGFR與RGMa；EGFR與破傷風類毒素；VEGF與破傷風類毒素；及破傷風類毒素與破傷風類毒素。

6. 如請求項4之結合蛋白，其中(X2)n不存在。

7. 一種結合蛋白，其包含第一多肽鏈及第二多肽鏈，其中，

該第一多肽鏈包含第一VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；

VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；及

其中該第二多肽鏈包含第二VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；

VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在，其中該VD1重鏈可變區域及該VD2重鏈可變區域包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、323、325及327，及其中該VD1輕鏈可變區域及該VD2輕鏈可變區域包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、324、326及328。

8. 如請求項7之結合蛋白，其中該結合蛋白能夠結合一對選自由以下組成之群：EGFR與CD-3；EGFR與IGF1R；

EGFR與RON；EGFR與HGF；VEGF與EGFR；EGFR與ErbB3；EGFR與DLL-4；EGFR與PLGF；EGFR與EGFR；EGFR與RGMa；EGFR與破傷風類毒素；VEGF與破傷風類毒素；及破傷風類毒素與破傷風類毒素。

9. 如請求項8之結合蛋白，其中該結合蛋白包含兩個第一多肽鏈及兩個第二多肽鏈。

10. 如請求項8之結合蛋白，其中該Fc區係選自由天然序列Fc區及變異序列Fc區組成之群。

11. 如請求項8之結合蛋白，其中該Fc區係選自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD的Fc區組成之群。

12. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一多肽鏈之該VD1及該第二多肽鏈之該VD1係自相同親本抗體或其抗原結合部分獲得。

13. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一多肽鏈之該VD1及該第二多肽鏈之該VD1係自不同親本抗體或其抗原結合部分獲得。

14. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一多肽鏈之該VD2及該第二多肽鏈之該VD2係自相同親本抗體或其抗原結合部分獲得。

15. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一多肽鏈之該VD2及該第二多肽鏈之該VD2係自不同親本抗體或其抗原結合部分獲得。

16. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一親本抗體及該第二

親本抗體結合該抗原上的不同抗原決定基。

17. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之效能不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之效能。

18. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之親和力不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之親和力。

19. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。

20. 如請求項8之結合蛋白，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由以下組成之群：Fab片段；$F(ab')_2$片段，包含在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段之二價片段；由VH及CH1區域組成之Fd片段；由抗體單臂之VL區域及VH區域組成之Fv片段；dAb片段；分離之互補決定區(CDR)；單鏈抗體；及雙功能抗體(diabody)。

21. 如請求項8之結合蛋白，其中該結合蛋白具有至少一種該第一親本抗體或其抗原結合部分或該第二親本抗體或其抗原結合部分展現之所要特性。

22. 如請求項21之結合蛋白，其中該所要特性係選自一或多種抗體參數。

23. 如請求項22之結合蛋白，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生

物功能、抗原決定基識別、穩定性、溶解度、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性及直系同源(orthologous)抗原結合。

24. 一種能夠結合兩個抗原之DVD-Ig，其包含四條多肽鏈，其中第一多肽鏈及第三多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；

VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；及

其中第二多肽鏈及第四多肽鏈包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n，其中

VD1為自第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；

VD2為自第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在，

其中該VD1重鏈可變區域及該VD2重鏈可變區域包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、323、325及327，及其中該VD1輕鏈可變區域及該VD2輕鏈可變區域包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、324、326及328。

25. 一種產生能夠結合兩個抗原之雙可變區域免疫球蛋白之方法，其包含以下步驟

a)獲得能夠結合第一抗原之第一親本抗體或其抗原結合部分；

b)獲得能夠結合第二抗原之第二親本抗體或其抗原結合部分；

c)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第一多肽鏈及第三多肽鏈，其中

VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一重鏈可變區域；

VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；

d)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第二多肽鏈及第四多肽鏈，其中

VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；

VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；

e)表現該第一多肽鏈、該第二多肽鏈、該第三多肽鏈及該第四多肽鏈；

從而產生能夠結合該第一抗原及該第二抗原之雙可變區域免疫球蛋白；其中該VD1重鏈可變區域及該VD2重鏈可變區域包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、323、325及327，及其中該VD1輕鏈可變區域及該VD2輕鏈可變區域包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、324、326及328。

26. 如請求項25之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。

27. 如請求項25之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由以下組成之群：Fab片段；$F(ab')_2$片段，包含在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段之二價片段；由VH及CH1區域組成之Fd片段；由抗體單臂之VL區域及VH區域組成之Fv片段；dAb片段；分離之互補決定區(CDR)；單鏈抗體；及雙功能抗體。

28. 如請求項25之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分具有至少一種該雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性。

29. 如請求項25之方法，其中該第二親本抗體或其抗原結合部分具有至少一種該雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性。

30. 如請求項25之方法，其中該Fc區係選自由天然序列Fc區及變異序列Fc區組成之群。

31. 如請求項25之方法，其中該Fc區係選自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD的Fc區組成之群。

32. 如請求項28之方法，其中該所要特性係選自一或多種抗體參數。

33. 如請求項29之方法，其中該所要特性係選自一或多種抗體參數。

34. 如請求項32之方法，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別、穩定性、溶解度、產生效率、免

疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

35. 如請求項33之方法，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、對抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別、穩定性、溶解度、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

36. 如請求項25之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之親和力不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之親和力。

37. 如請求項25之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之效能不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之效能。

38. 一種產生能夠結合兩個抗原且具有所要特性之雙可變區域免疫球蛋白之方法，其包含以下步驟

a)獲得能夠結合第一抗原且具有至少一種該雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性的第一親本抗體或其抗原結合部分；

b)獲得能夠結合第二抗原且具有至少一種該雙可變區域免疫球蛋白展現之所要特性的第二親本抗體或其抗原結合部分；

c)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第一及第三多肽鏈，其中：

VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第

一重鏈可變區域；

VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二重鏈可變區域；

C為重鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

(X2)n為Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；

d)建構包含VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n之第二及第四多肽鏈，其中：

VD1為自該第一親本抗體或其抗原結合部分獲得之第一輕鏈可變區域；

VD2為自該第二親本抗體或其抗原結合部分獲得之第二輕鏈可變區域；

C為輕鏈恆定區域；

(X1)n為連接子，限制條件為該連接子不為CH1，其中該(X1)n存在或不存在；及

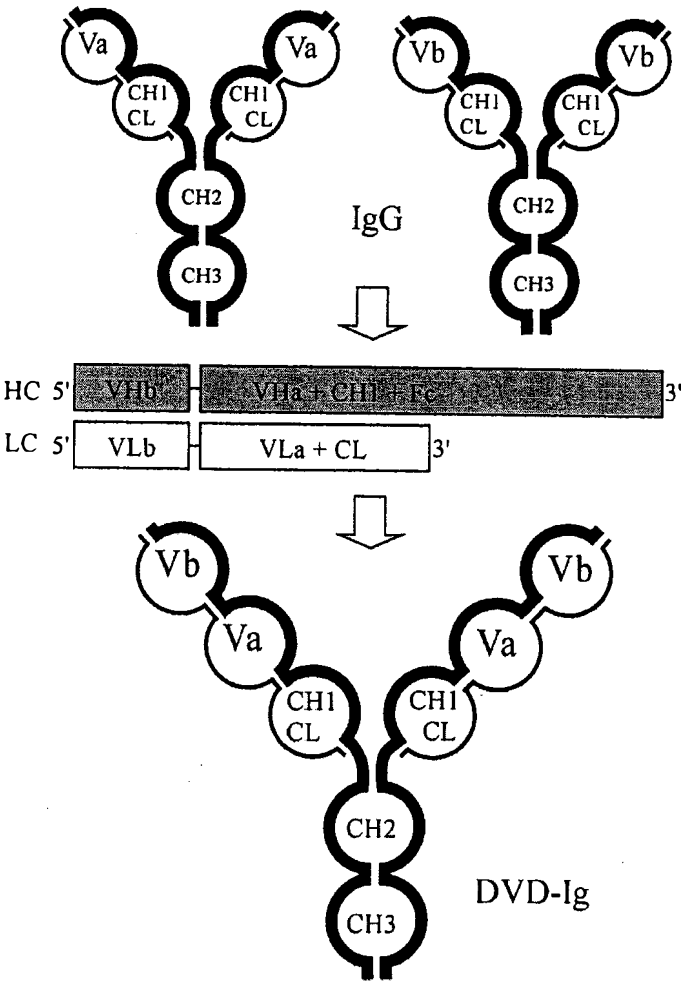
(X2)n不包含Fc區，其中該(X2)n存在或不存在；

e)表現該第一多肽鏈、該第二多肽鏈、該第三多肽鏈及該第四多肽鏈；

從而產生能夠結合該第一抗原及該第二抗原且具有所要特性之雙可變區域免疫球蛋白。

八、圖式：

A


Va
Va
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
IgG
Vb
Vb
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
HC 5'
VHb
VHa + CH1 + Fc
3'
LC 5'
VLb
VLa + CL
3'
Vb
Vb
Va
Va
CH1
CL
CH1
CL
CH2
CH3
DVD-Ig

B

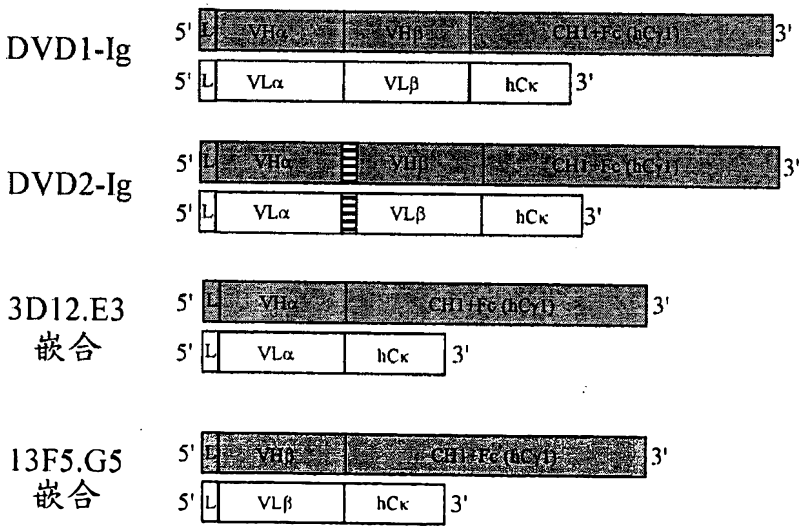

DVD1-Ig
5'
L
VHα
VHβ
CH1+Fc (hCγ1)
3'
5'
L
VLα
VLβ
hCκ
3'
DVD2-Ig
5'
L
VHα
VHβ
CH1+Fc (hCγ1)
3'
5'
L
VLα
VLβ
hCκ
3'
3D12.E3
嵌合
5'
L
VHα
CH1+Fc (hCγ1)
3'
5'
L
VLα
hCκ
3'
13F5.G5
嵌合
5'
L
VHβ
CH1+Fc (hCγ1)
3'
5'
L
VLβ
hCκ
3'

圖1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1A ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)